

Neue Ergebnisse zu Diabetes mellitus und seinen Komplikationen

Kernaussagen zum Diabetes-Update 2015

Beim 10. Nationalen Diabetes-Update in Düsseldorf wurde eine Fülle an interessanten neuen Daten aus klinischen Studien zum Diabetes von Experten vorgebracht und mit den Teilnehmern diskutiert. Im vorliegenden Heft möchte ich die Lektüre der Artikel zu folgenden Themen besonders empfehlen:

- Pathophysiologie und Prävention (S. Martin),
- Typ-2-Diabetes (M. Stumvoll und W. A. Scherbaum),
- Diabetes und Auge (A. Schlotterer und H.-P. Hammes)
- Diabetes und Gehirn (F. Erbguth) und
- diabetisches Fußsyndrom (M. Spraul und T. Tanudjaja).

In diesem Editorial werden aus den diabetesbezogenen Vorträgen jeweils 3–4 Kernaussagen aufgeführt und kurz bewertet. Zum weiteren Studium der einzelnen Referate sei auf das über den Handel erhältliche *Handbuch Diabetologie 2015* verwiesen [1].

Diagnose, Epidemiologie und Screening

Neues zu diesem Thema wurde von PD. Dr. W. Rathmann vom Deutschen Diabeteszentrum in Düsseldorf vorgetragen. Die Ergebnisse einer Studie aus den USA legen nahe, dass es mit erhöhtem Lebensalter zu einer Zunahme des HbA_{1c}-Wertes kommt, die sehr wahrscheinlich un-

abhängig vom altersbedingten Anstieg der Glucosewerte und der Insulinresistenz auftritt [2]. Die Ursache dafür ist bisher unbekannt.

Arbeitsbedingungen können das Risiko für Diabetes erhöhen. Die Kombination aus hohen Anforderungen (z. B. Zeitdruck, Schwere der Arbeit) und niedriger individueller Steuerungsmöglichkeit erweist sich als besonders ungünstige Korrelation [3]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Metaanalyse, die Daten von 122.120 Menschen einbezieht: Ein erhöhtes Diabetesrisiko ist nicht unbedingt mit langen Arbeitszeiten (mindestens 55 Stunden pro Woche) verbunden, sondern es ist assoziiert mit einem niedrigeren Sozialstatus und damit möglicherweise geringen Steuerungsmöglichkeiten am Arbeitsplatz [4].

Die ACCORD-Studie belegt eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker zu scharf eingestellt war. Dies trifft auch für einen Typ-1-Diabetes zu: Zu niedrige HbA_{1c}-Werte sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Bei HbA_{1c}-Werten unter 6% und über 11% steigt das Mortalitätsrisiko zunehmend an [5].

Typ-1-Diabetes und Insulintherapie

Zum Thema referierte Prof. Dr. M. Dreyer vom Asklepios Westklinikum Hamburg. Die DCCT-Studie („Diabetes Control and Complications Trial“) mit einer

Laufzeit der Intervention von bis zu 10 Jahren wurde 1993 publiziert [6]. Nahezu alle Patienten konnten in der Nachbeobachtungsstudie EDIC („Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications“) weiterverfolgt werden. Die in einer speziellen Ausgabe der Zeitschrift *Diabetes Care* im Jahr 2014 publizierten 30-Jahres-Ergebnisse wurden beim Diabetes-Update 2015 vorgestellt und diskutiert. DCCT/EDIC stellt einen Meilenstein dar und ist qualitativ die beste und größte Studie zur Therapie des Typ-1-Diabetes. Dabei ergab sich für die Interventionsstudie ein signifikanter und anhaltender Vorteil bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse [7] und Gesamtmortalität (Abb. 1, [8]) sowie ein über die Jahre zunehmender Vorteil bezüglich der Inzidenz und Progression einer diabetischen Retinopathie [9].

Während der EDIC-Beobachtungsphase war die Inzidenz von Mikro- und Makroalbuminämie im Interventionsarm weiter kontinuierlich niedriger. Mehr als die Hälfte der Patienten, die eine Mikroalbuminämie entwickelt hatten, zeigten später keinen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Fast alle Patienten, die eine verminderte GFR entwickelten, zeigten davor eine Makroalbuminurie [10].

Des Weiteren wurde über eine Reihe von Studien berichtet, in denen Patienten mit Typ-1-Diabetes zusätzlich Medikamente erhielten, die primär für die Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen sind: Metformin, DPP4-Hemmer, GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren.

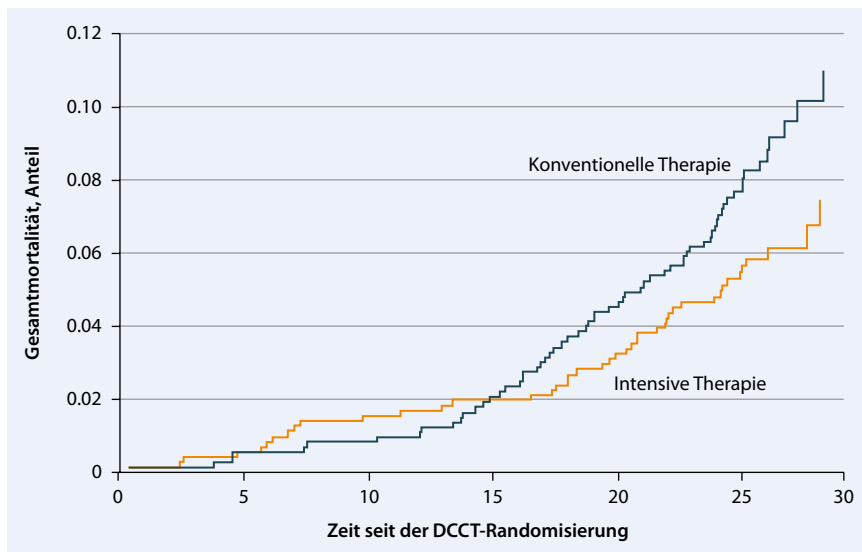


Abb. 1 ▲ DCCT-Studie. Gesamt mortalität im Langzeitverlauf in der Gruppe mit intensiver Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie (Mod. nach [8])

Die letzten 3 Substanzen sind bei Typ-1-Diabetes noch kontraindiziert. Eine Metaanalyse von 8 randomisierten Studien zum Thema Metformin bei Typ-1-Diabetes zeigte eine Abnahme der täglichen Insulindosis und des Körpergewichts sowie des Gesamtcholesterins mit Abnahme von HDL- und LDL-Cholesterin. Es fanden sich keine Unterschiede für HbA_{1c}-Werte, schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen [11].

Diabetestechnologien

Zum Thema Diabetestechnologien referierte Dr. S. Schlüter von der Diabetes-Schwerpunktpraxis Northeim. Es wurde u. a. eine neue Methode vorgestellt, wie der HbA_{1c}-Wert auf der Basis von routinemäßig durchgeführten Blutzuckerselbstmessungen berechnet werden kann [12]. Dies scheint zu einer besseren Motivation der Patienten beizutragen. Die Referentin stellte ferner eine neue Studie vor, in der die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Blutzuckerselbstmessungen mit 12 verschiedenen Messgeräten und den dazugehörigen Teststreifen untersucht wurde. Insgesamt 3 der 12 getesteten Geräte erfüllten nicht die minimalen Anforderungskriterien der Norm DIN EN ISO 15197:2003 [13]. Aus diesem Grund werden regelmäßige unabhängige Qualitätskontrollen gefordert.

Außerdem sind verschiedene Bolusrechner/Boluskalkulatoren (BC) vorgestellt worden, mit denen die Berechnung von Insulindosen zur Blutzuckerkorrektur möglich ist. Insulinpumpen sind heute mit dieser Technologie standardmäßig ausgestattet. Als Orientierung sind dazu spezielle Leitlinien ausgearbeitet worden [14]. Seit einiger Zeit gibt es Blutzuckermessgeräte, die über einen integrierten Bolusrechner verfügen, z. B. InsuLinx® (Abbott) und ACCU CHEK aviva expert® (Roche).

Die Referentin stellte auch das Flash-Glucose-Monitoring (FGM)-System vor. Dabei werden Nadelsensoren in das subkutane Gewebe eingesetzt. Mithilfe eines Empfangsgerätes kann über einen Sensor die Gewebeglucose beliebig oft gemessen werden [15]. Nach einer Tragezeit von 14 Tagen schaltet sich das Gerät automatisch ab. Die Referentin stellte heraus, dass die Messwerte und das Anzeigen des Glucosetrends zwar viele Informationen liefern, aber das FGM-System keinen Ersatz für kontinuierliche Glucosemonitoringsysteme (CGM) darstellt. CGM bieten mit einer Alarmfunktion einen großen Vorteil.

Diabetes und Ernährung

Zum Thema Diabetes und Ernährung referierte Prof. Dr. A. Pfeiffer vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung

(DIFE) Potsdam-Rehbrücke. Mehrere neue Studien haben gezeigt, dass entgegen den bisherigen Empfehlungen zur Diabetesdiät die Kohlenhydrat (KH)-Restriktion ein zentrales Element der nichtmedikamentösen Diabetesbehandlung darstellt. Im Vergleich zu 53% der Energieaufnahme mit KH hat sich ein KH-Anteil von 14% insbesondere bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes für die Diabeseinstellung als auch für die Gewichtsabnahme als günstig erwiesen [16]. Dazu gibt es einen lesenswerten Review-Artikel, der eine Änderung der Ernährungsleitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, darunter die der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, nahelegt [17].

Interessant war die Vorstellung einer Studie, die zeigte, dass ein moderater Alkoholkonsum bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbunden ist mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko, geringeren diabetischen Komplikationen und einer niedrigeren Gesamt mortalität.

Dies gilt insbesondere für das Trinken von Wein. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass ein ausgeprägter Alkoholkonsum zu einer Zunahme der Komplikationen und der Mortalität führte, sodass eine U-förmige Kurve nachzuweisen ist [18]. Daten zu einem günstigen Effekt von moderatem Weingenuss auf die Mortalität in der Allgemeinbevölkerung sind seit Langem bekannt. Dennoch ist es erstaunlich, dass diese Assoziation auch für die Risikogruppe der Diabetespatienten zutrifft.

Eine wegweisende klinisch-experimentelle Studie zeigte, dass Mikronährstoffe im Darm die Freisetzung von appetitsenkenden Hormonen auslösen können. Die Mikrobiota des Kolons fermentieren Ballaststoffe und produzieren daraus kurzkettige Fettsäuren. So aktiviert Propionat den Fettsäurerezeptor FFAR2, der die Produktion der neuroendokrinen appetitregulierenden Hormone PYY und GLP-1 steuert. In einer randomisierten doppelblinden Studie an 60 übergewichtigen Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung eines bestimmten Propionatesters, der vom Mikrobiom erst distal im Darm gespalten wird, zu einer Freisetzung von PYY und GLP-1 führt und damit eine verminderte Energieaufnahme und eine Gewichtsreduktion bewirkt [19]. Es handelt sich da-

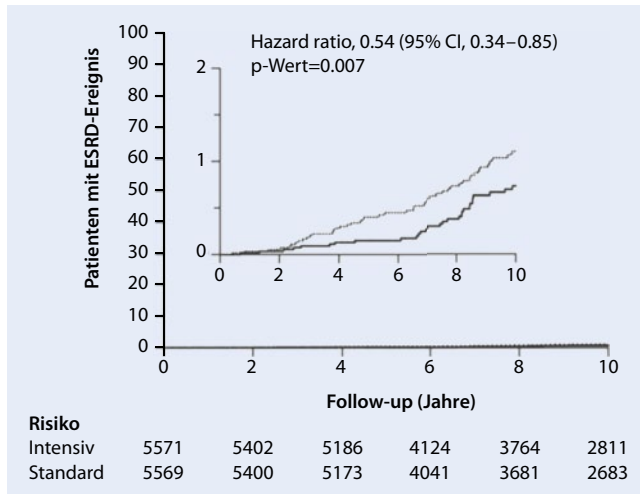


Abb. 2 ◀ ADVANCE-ON-Studie. Inzidenz eines terminalen Nierenversagens bei intensiver Blutzuckereinstellung gegenüber einer Standardbehandlung (Mod. nach [25]). ESRD „end-stage renal disease“

bei einem funktionellen Lebensmittel, das auf das Mikrobiom im Darm einwirkt und zu einer Gewichtsreduktion führt. Dies ist ein interessanter Ansatz für die weitere Entwicklung funktioneller Lebensmittel.

Diabetes und Schwangerschaft

Zum Thema Diabetes und Schwangerschaft sprach Dr. H. Kleinwechter vom Diabetologikum Kiel. In Deutschland gab es im Jahr 2013 bei 1000 Schwangerschaften etwa 10 Fälle von Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und 44 Fälle mit Gestationsdiabetes. Die Zahlen haben sich gegenüber dem Jahr 2011 kaum verändert [20].

Entsprechend einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus den USA werden in der Schwangerschaft bei Hochrisikogruppen (dazu gehören Frauen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes) durch die tägliche Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS), im frühen 2. Trimester beginnend, klinisch bedeutsame Endpunkte wie das Präeklampsierisiko, intrauterine Wachstumsstörungen und Frühgeburten präventiv reduziert. Signifikante perinatale oder mütterliche Gesundheitsschäden, z. B. Plazentalösung, vermehrter mütterlicher Blutverlust, intrazerebrale Blutung der Neugeborenen oder Fehlbildungen, wurden nicht identifiziert [21]. Die USPSTF (U. S. Preventive Services Task Force), eine staatlich eingesetzte unabhängige Expertengruppe der USA, formulierte auf dieser Grundlage Empfehlungen. Danach sollten Schwangere mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes im Zeitfenster 12.–28. SSW damit beginnen, 100 mg

ASS/Tag einzunehmen und die Einnahme bis zur Geburt fortsetzen [22].

Eine neue Studie zeigt, dass auch Frauen, die wegen einem oder mehreren Aborten in der Vorgeschichte (z. B. beim Antiphospholipidsyndrom) mit niedrig dosierter ASS behandelt werden, die Einnahme in der Schwangerschaft fortsetzen sollten. So kann das Risiko für das Auftreten von Präeklampsie, Wachstumsretardierung und Frühgeburten signifikant gesenkt werden [23].

Eine aktuelle Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen intrauterinen Fruchttod und Kindstod bis zum Ende des ersten Lebensjahres assoziiert sind und dann dieser Effekt größtenteils durch das perikonzeptionelle HbA_{1c}-Niveau beeinflusst wird [24]. Das perikonzeptionelle HbA_{1c}-Niveau sollte nach den Empfehlungen des Referenten durch Schulung, Beratung, rechtzeitige Optimierung der Insulineinstellung und eine spezielle diabetologische Betreuung auf deutlich unter 7% gebracht werden.

Diabetes und Niere

Neue Ergebnisse zum Thema Diabetes und Niere trug Prof. Dr. T. Lindner vom Universitätsklinikum Leipzig vor. In Deutschland ist der Diabetes mellitus nach der arteriellen Hypertonie die zweithäufigste Ursache für ein terminales Nierenversagen.

Spannend sind die Ergebnisse der ADVANCE-ON-Studie. Die Hauptstudie ADVANCE hatte ja ergeben, dass bei

Menschen mit Typ-2-Diabetes die Mortalität durch eine Kombinationsbehandlung mit Perindopril und Indapamid reduziert werden kann. Dies ging mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Nephropathie einher. Eine sehr intensive Blutzuckereinstellung führte jedoch nicht zu einer Senkung der Mortalität. Nach einem etwa 6-jährigen Follow-up im Rahmen der ADVANCE-ON-Studie wurde nun festgestellt, dass eine intensive Blutzuckereinstellung gegenüber der Standardbehandlung keinen vorteilhaften Einfluss bezüglich Mortalität und makrovaskulärer Ereignisse ergab. Allerdings wurde dadurch die Inzidenz des terminalen Nierenversagens gesenkt (▣ **Abb. 2**, [25]).

Auch in einer weiteren Studie wurde der dominierende Einfluss einer optimalen Blutdruckkontrolle (systolisch 130-140 mmHg) gegenüber einer „scharfen“ Blutzuckereinstellung für das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes speziell bei einer diabetischen Nephropathie bestätigt [26].

In einer Studie aus den USA wurde die Frage untersucht, ob die GFR auf der Basis des Kreatininspiegels mit der MDRD-Formel bzw. der CKD-EPI-Formel (GFR-Crea) oder auf der Basis des Cystatin-C-Spiegels (GFR-Cystatin C) abgeschätzt werden soll. Insgesamt 4457 Teilnehmer des Surveys NHANES wurden untersucht, darunter 778 Personen mit einem Diabetes. Bei beiden Methoden zeigte sich eine signifikante positive Assoziation zwischen einer niedrigen GFR und Albuminurie, Retinopathie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzkrankheit. Die Gesamtmortalität erhöhte sich sowohl mit niedrigerer GFR-Crea als auch GFR-Cystatin C. Allerdings war eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nur mit einer niedrigen GFR-Cystatin C verbunden [27]. Eine sichere Überlegenheit der einen oder der anderen Methode für die Abschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion bei Diabetes wurde nicht gefunden. Der Referent wies allerdings darauf hin, dass Cystatin bei adipösen Patienten ansteigt, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion anhand der GFR führt [28].

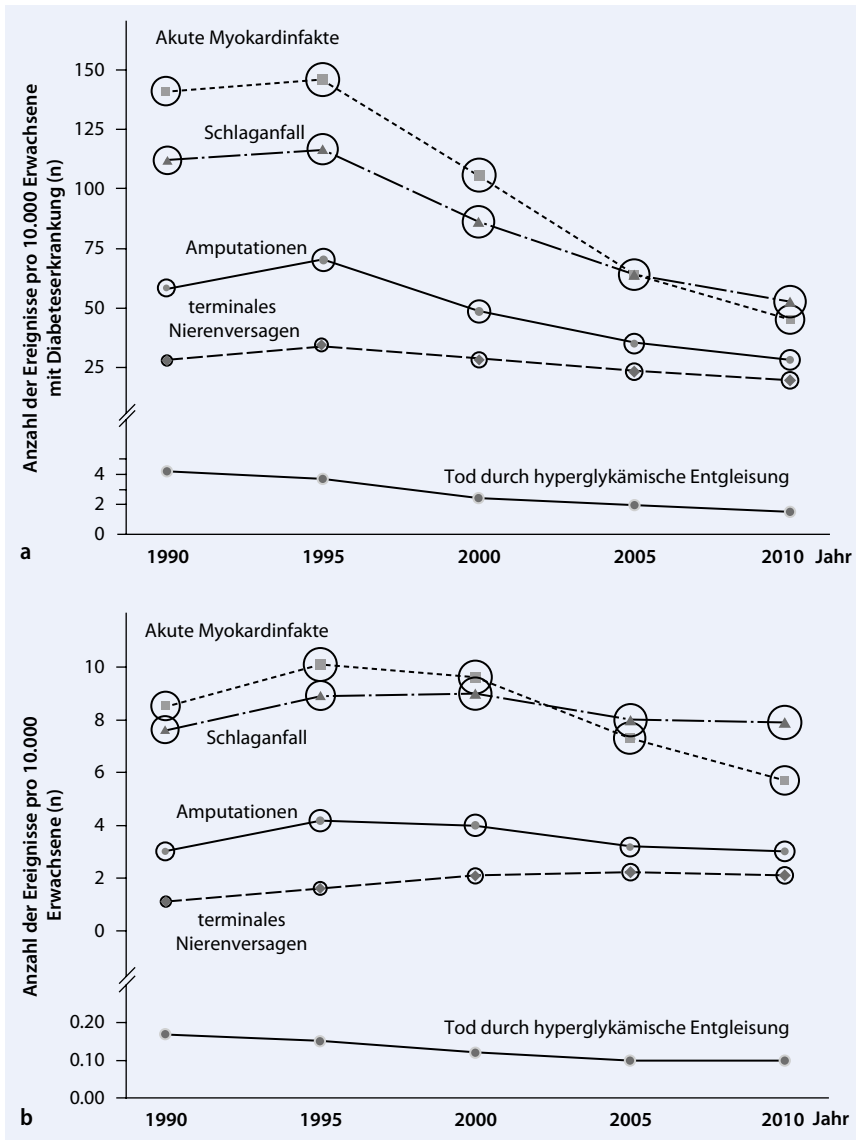


Abb. 3 ▲ Abnahme diabetesassoziierter Komplikationen bei Personen mit Diabetes (a) und ohne Diabetes (b) im Zeitraum 1990–2010. (Mod. nach [29])

Diabetes und Herz-Kreislauf

Das Thema Diabetes und Herz-Kreislauf referierte PD. Dr. M. Lehrke vom Universitätsklinikum Aachen. In einer Auswertung nationaler Diabetesregister der USA wurde die Entwicklung der diabetesbezogenen Komplikationen im Zeitraum 1990–2010 untersucht [29]. In dieser Zeit erhöhte sich die Diabetesprävalenz um das 3-fache: von 6,5 auf 20,7 Millionen Personen. In der gleichen Zeit nahm die amerikanische Bevölkerung um 27% zu. Die Häufigkeit diabetesassoziierter Komplikationen nahm kontinuierlich ab (■ **Abb. 3**):

- Myokardinfakte um 68%,

- Schlaganfällen um 53%,
- Amputationen um 51%,
- terminale Niereninsuffizienz um 23% und
- hypoglykämieinduzierte Todesfälle um 64%.

Alle untersuchten Erkrankungen wurden bei Patienten mit Diabetes stärker gesenkt als bei Patienten ohne Diabetes. Nach Meinung des Referenten weist diese Studie auf einen Erfolg der multifaktoriellen Diabetestherapie hin. Der Erfolg wird jedoch durch die stetige Zunahme der Diabetesprävalenz begrenzt.

In einer prospektiven Registerstudie wurde die Häufigkeit kardiovaskulärer Er-

eignisse bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in Abhängigkeit von der Güte der Blutzuckereinstellung untersucht. Eingeschlossen wurden 33.915 Patienten, die seit 1998 mit Diabetes in Schweden behandelt wurden. Jedem Diabetespatienten wurden 5 bezüglich Alter, Geschlecht und Herkunft vergleichbare Personen (n=169.249) gegenübergestellt. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre, 45% davon waren weiblich, der BMI betrug 25,1 kg/m². Bei 4,3% der Fälle war eine koronare Herzkrankheit bekannt. Während der Nachbeobachtung von 8 Jahren verstarben 8,0% der Patienten mit Diabetes und 2,9% der Patienten ohne Diabetes. Die Gesamtmortalität bei Personen mit Diabetes war bei einem HbA_{1c}-Wert von unter 6,9% 2,36-fach höher als in der Vergleichsgruppe. Sie nahm ab einem HbA_{1c}-Wert von über 7,8% kontinuierlich zu:

- HbA_{1c} 7,0-7,8%: 2,38-fach,
- HbA_{1c} 7,9-8,7%: 3,11-fach,
- HbA_{1c} 8,8-9,6%: 3,65-fach und
- HbA_{1c} >9,6%: 8,51-fach.

Ähnliches ergab sich für die kardiovaskuläre Mortalität. Bei terminaler Niereninsuffizienz war das Risiko auf das 28,1-fache erhöht [30]. Diese Studie zeigt sehr eindrucksvoll, dass das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamtmortalität beim Typ-1-Diabetes mit der Güte der Blutzuckereinstellung zusammenhängen.

Zum Abschluss sei noch eine Studie erwähnt, die für die diabetologische Praxis von besonderer Bedeutung ist. Die Gabe von ASS wird lediglich bei Patienten mit stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen, nicht jedoch in der Primärprävention empfohlen, da sich hier Nutzen und Risiko die Waage halten [31]. Dies trifft sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes mellitus zu. In einer neuen randomisierten Interventionsstudie wurde der kardiovaskuläre Nutzen der ASS-Gabe bei 14.658 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko in der Primärtherapie untersucht. Die Probanden waren mindestens 60 Jahre alt und hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus (33,9%), eine arterielle Hypertonie (84,9%) oder eine Dyslipidämie (72%).

Nach einer maximalen Laufzeit von 6,5 Jahren ließ sich kein Unterschied des zusammengesetzten primären Endpunk-

tes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall zwischen den Therapiegruppen nachweisen. Die Analyse der Subgruppen zeigte, dass auch Diabetespatienten nicht von der ASS-Therapie profitierten. Im Gesamtkollektiv reduzierte die Gabe von ASS zwar die Häufigkeit nichttödlicher Myokardinfarkte und transitorischer ischämischer Attacken, sie bewirkte jedoch gleichzeitig eine signifikante Zunahme extrakranieller Blutungen [32]. Sowohl die Autoren als auch der Referent kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine ASS-Therapie nicht zur kardiovaskulären Primärprävention empfohlen werden kann.

Korrespondenzadresse



Prof. (Em.) Dr. W. A. Scherbaum
 Universitätsklinikum
 Düsseldorf, Heinrich-Heine-
 Universität Düsseldorf
 Moorenstrasse 5,
 40225 Düsseldorf
 scherbaum@uni-duessel-
 dorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. A. Scherbaum gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung. Auch im Namen meiner Kollegen von der wissenschaftlichen Leitung des Diabetes-Updates 2015, Michael Stumvoll und Stefan Martin, danke ich allen Referenten für ihre exzellenten Vorträge und die kritische Diskussion der neuen Studienergebnisse auf ihrem Spezialgebiet. Teile der Inhalte dieses Editorials sind aus den im *Handbuch Diabetologie 2015* abgedruckten Manuskripten der Autoren übernommen.

Literatur

- Scherbaum WA, Martin S, Stumvoll S (Hrsg) (2015) Handbuch Diabetologie 2015. Med Publico, Wiesbaden
- Dubowitz N, Xue W, Long Q et al (2014) Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity. *Diabet Med* 31:927–935
- Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K et al (2014) Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care* 37:2268–2275
- Kivimäki M, Virtanen M, Kawachi I et al (2015) Long working hours, socioeconomic status, and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222,120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:27–34
- Schoemaker DA, Simon D, Chaturvedi N et al. (2014) Glycemic control and all-cause mortality risk in type 1 diabetes patients: the EURODIAB prospective complications study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:800–807
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986
- Lachin JW, Orchard TJ, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group (2014) Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 37:39–43
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group (2015) Association between 7 years of intensive treatment of Type 1 Diabetes and long-term mortality. *JAMA* 313(1):45–53
- Aiello LP, DCCT/EDIC Research Group (2014) Diabetic retinopathy and other findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 37:17–23
- Boer IH, DCCT/EDIC Research Group (2014) Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 37:24–30
- Liu C, Wu D, Zheng X et al (2015) Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 17(2):142–148
- Kovatchev BP, Flacke F, Sieber J, Breton MD (2014) Accuracy and robustness of dynamical tracking of average glycaemia (A1c) to provide real-time estimation of hemoglobin A1c using routine self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 16(5):303–309
- Freckmann G, Baumstark A, Schmid C et al (2014) Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility. *Diabetes Technol Ther* 16(2):113–122
- Walsh J, Roberts R, Bailey T (2011) Guidelines for optimal bolus calculator settings in adults. *J Diabetes Sci Technol* 5(1):129–135
- Hoss U, Butiman ES, Liu H, Christiansen MP (2014) Feasibility of factory calibration for subcutaneous glucose sensors in subjects with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 8(1): 89–94
- Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH et al (2014) A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 37:2909–2918
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al (2015) Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* 31:1–13
- Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J et al (2014) Relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37(5):1353–1359
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A et al (2014) Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2014. DOI 10.1136/gutjnl-2014-307913
- Kleinwechter H, Schäfer-Graf U (2015) Diabetes und Schwangerschaft. In: *diabetesDE Deutsche Diabetes-Hilfe* (Hrsg) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015. Kirchheim-Verlag, Mainz, S 154–162
- Henderson J, Whitlock E, O'Connor E et al (2014) Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, doi: 10.7326/P14-9041
- Lefevre M, U.S. Preventive Services Task Force (2014) Low dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 161:819–826
- Schisterman E, Silver R, Leshner L et al (2014) Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomized trial. *Lancet* 384:29–36
- Tennant P, LGINiania S, Bilous S et al (2014) Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 57:285–294
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al (2014) Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type-2 diabetes. *N Engl J Med* 371:1392–1406
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M et al (2014) Chronic kidney disease and intensive glycaemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. DOI 10.1038/ki.2014.296
- Tsai CW, Grams ME, Inker LA et al (2014) Cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate, vascular disease, and mortality in persons with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 37:1002–1008
- Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM et al (2013) The relative effects of fat versus muscle mass on Cystatin C and estimates of renal function in healthy young men. *Ann Clin Biochem* 50:39–46
- Gregg EW, Li Y, Wang J et al (2014) Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 370(16):1514–1523
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al (2014) Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371(21):1972–1982
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al (2010) Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:841–848
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T et al (2014) Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 312(23):2510–2520