Diabetologie 2019 · 15:376–381
<https://doi.org/10.1007/s11428-019-0485-5>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2019

Werner A. Scherbaum^{1,2}

¹ Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

² DaVita CardioCentrum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Diabetes Update 2019

Was ist für die Praxis Neues zu beachten

Die aktuellen Neuerungen in der Diabetologie sind z. T. atemberaubend, und in einigen Bereichen müssen sogar die Leitlinien in der Diabetologie umgeschrieben werden. Das zeigen die Ergebnisse des 19. Diabetes Update, das am 29. und 30.03.2019 in Mainz stattfand.

Aktuelles Heft

In diesem Heft wurden wieder 5 Themen des Diabetes Update für eine etwas ausführlichere Darstellung ausgewählt, die ich sehr zum Lesen empfehle: *Prof. Stefan Martin, Dr. Kerstin Kempf und Dr. Martin Röhlings*, Westdeutsches Diabeteszentrum in Düsseldorf, berichten über Neuigkeiten zur Pathophysiologie und Prävention, speziell auch zur Sekundärprävention, wobei erstmals gezeigt wurde, dass durch ein radikales Gewichtsreduktionsprogramm mittels Formuladiät Remissionen des Typ-2-Diabetes erreichbar sind, die über mindestens 2 Jahre andauern.

» Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion wirken hinsichtlich Typ-2-Diabetes protektiv

Prof. Jens Aberle und Dr. Anne Lautenbach vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf referieren zum Thema Adipositas und Ernährung und zeigen u. a., dass schon eine moderate Kohlenhydratrestriction mit einem hohen Ballaststoffanteil in Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität und das Auftreten eines Typ-2-Diabetes protektiv wirkt.

Prof. Manfred Dreyer, Inhaber einer Diabetesschwerpunktpraxis in Ham-

burg und Professor am Diabetes-Center in Wuxi (China), berichtet über die faszinierenden Neuigkeiten zum Typ-1-Diabetes, insbesondere die großen Fortschritte bei der Anwendung von partiellen Closed-Loop-Systemen in der Praxis.

Prof. Olga Kordonouri und Dr. Torben Biester vom Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Krankenhaus AUF DER BULT in Hannover, berichten über das Thema Pädiatrie als Motor der technologischen Weiterentwicklung in der Diabetologie. Inzwischen ist die Pumpentherapie in Deutschland schon bei Kindern im Vorschulalter nahezu die einzig angewandte Therapieform, und die Zahl der Nutzer der kontinuierlichen Glukosemessung im Kindes- und Jugendalter liegt inzwischen bei über 40 %.

Prof. Tom Lindner vom Universitätsklinikum Leipzig berichtet Neues zum Thema Diabetes und Niere und stellt u. a. Studien mit neuen Erkenntnissen zur Rolle des Komplementsystems bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie vor.

Neuigkeiten aus weiteren Vorträgen

Im Folgenden sollen die für die klinische Praxis wichtigsten Neuigkeiten aus den übrigen Vorträgen schlaglichtartig aufgezeigt werden:

Typ-2-Diabetes, referiert von Prof. Andreas Hamann, Hochtaunus-Kliniken Bad Homburg. Sicherlich das Wichtigste sind die neuen Leitlinien der amerikanischen und der europäischen Diabetesgesellschaften (ADA [„American Diabetes Association“] und EASD [„European Association for the Study of Diabetes“]),

die mit Fug und Recht als großer Wurf gewertet werden können [1, 2]. Wenn die glykämischen Ziele mit einer Lebensstilintervention und Metformin nicht erreicht werden, sollte nun differenziert werden, ob auch eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD), eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung vorliegen. Ist Letzteres der Fall, wird die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Inhibitors (SGLT-2: „sodium dependent glucose transporter 2“) oder eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1: „glucagon-like peptide 1“) mit einem in Endpunktstudien nachgewiesenen Nutzen empfohlen. In Deutschland erfüllen Empagliflozin und Liraglutid das letztgenannte Kriterium. Liegt keine der oben angeführten Vorerkrankungen vor, können andere Algorithmen herangezogen werden, abhängig vom Hypoglykämierisiko und von Kostenaspekten.

Der zweite bedeutende Paradigmenwechsel der neuen Konsensusleitlinie ist die Empfehlung, dass bei unzureichender Wirkung oraler Antidiabetika als erste injizierbare Therapie nicht Insulin, sondern ein GLP-1-Rezeptor-Agonist zu bevorzugen ist, sofern der HbA_{1c}-Wert (HbA_{1c}: Glykohämoglobin Typ A_{1c}) unter 11 % ist und keine symptomatische Entgleisung mit Zeichen des absoluten Insulinmangels vorliegt. Eine Anpassung der NVL (Nationale Versorgungsleitlinie) in Deutschland ist nun dringend erforderlich.

Und noch 2 wichtige Informationen für die Praxis:

- Eine Kombination von 4 oralen Antidiabetika (unter Einbeziehung eines SGLT-2-Inhibitors) ist nach den Daten einer prospektiven Studie aus Südkorea [3] und auch laut

Tab. 1 Lipidzielwerte und lipidsenkende Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. (Nach Parhofer et al. [17, S. 209–213])

Alle Patienten mit DM und Atherosklerose	LDL <70 mg/dl (<1,8 mmol/l)
	>50 % Absenkung des LDL-C vom Ausgangswert
	Hochdosisstatin; ggf. mit Ezetimib und PCSK9-Inhibitor
Alle Patienten mit DM und zusätzlichen Risikofaktoren	LDL <70 mg/dl (<1,8 mmol/l)
	>50 % Absenkung des LDL-C vom Ausgangswert
	Hochdosisstatin; ggf. mit Ezetimib und PCSK9-Inhibitor
Alle Patienten mit DM ohne zusätzliche Risikofaktoren	LDL-C <100 mg/dl (2,6 mmol/l)
	≥40 Jahre: Statintherapie
	<40 Jahre: individuelle Entscheidung

DM Diabetes mellitus, LDL „low density lipoprotein“, LDL-C LDL-Cholesterin, PCSK9 Proproteincon-vertase Subtilisin/Kexin Typ 9

oben angeführter Empfehlungen der neuen Konsensusleitlinie [1, 2] eine Option für die Behandlung des Typ-2-Diabetes.

- Wenn eine Therapie mit Basalinsulin bei Typ-2-Diabetes nicht ausreicht, um die glykämischen Ziele zu erreichen, ist es nach Studienlage in Hinblick auf Hypoglykämierisiko und Körpergewicht besser, zusätzlich einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu verabreichen als die Insulindosis aufzutitrieren [4].

Diabetes und Herz, referiert von Prof. Michael Lehrke, Universitätsklinikum Aachen. Die Ergebnisse zweier neuer großer prospektiver Studien stützen die derzeit gültige Empfehlung, ASS (Aze-tylsalizylsäure) auch in niedriger Dosis nicht in der Primärprävention einzu-setzen, auch nicht bei kardiovaskulären Hochrisikogruppen. Zwar senkt ASS das kardiovaskuläre Risiko, aber das für schwere Blutungen steigt gleichermaßen an [5–7].

Und noch 2 wichtige Informationen für die Praxis:

- SGLT-2-Hemmer reduzieren die Hospitalisierungsrate wegen Herz-insuffizienz und wirken sowohl in der Primär- als auch der Sekundär-prävention nephroprotektiv. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um einen Klasseneffekt [8].
- Patienten mit Diabetes und Mehr-gefäß-KHK (KHK: koronare Herz-krankheit) profitieren von einer Bypassoperation (ACVB [aorto-koronarer Venenbypass]) mehr als

von einer Versorgung mit Drug-eluted-Stents (DE-Stents; [9]). Dies ist unabhängig vom SYNTAX-Score (SYNTAX: „synergy between PCI with taxus and cardiac surgery“), der daher für die Entscheidungsfindung nicht eingesetzt werden sollte [10].

Epidemiologie des Diabetes, referiert von Prof. Wolfgang Rathmann vom DDZ (Deutsches Diabetes-Zentrum) Düsseldorf. Nach den vorliegenden Abrech-nungsdaten liegt in Deutschland bei 9,8 % der Versicherten ein Diabetes mel-litus vor, was v. a. auf einen Anstieg des Typ-2-Diabetes auf 9,5 % zurückzufüh-ren ist [11]. Diese Schätzung ist höher als die des aktuellen bevölkerungsbe-zogenen nationalen Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (7,2 %, [12]).

Und noch eine wichtige Information für die tägliche Praxis:

- Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die 5 Risikofaktoren HbA_{1c}, LDL-Cholesterin (LDL: „low density lipoprotein“, Albuminurie, Rauchen und arterielle Hypertonie innerhalb der Zielbereiche liegen, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nur ein gering bzw. kein erhöhtes Risiko für Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Aber auch bei optimal eingestellten Risikofaktoren haben sie ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz [13].

Psychiatrische Komorbiditäten, refe-riert von Prof. Dieter Braus, Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden. In

neuen Studien wurde nachgewiesen, dass sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ko-morbide Angststörung und Depression ungünstig auf den Metabolismus auswir-ken [14]. Der Diabetes stellt selbst einen Stressfaktor dar, und psychologischen Interventionen sollte auch in Hinblick auf die Motivation zur Veränderung des Lebensstils sowie zur Achtsamkeit ein größerer Raum bei der Betreuung von Diabetespatienten eingeräumt werden.

Und noch 2 wichtige Informationen für die Praxis:

- Bei akuter Depression eines Patien-ten sollten Hausarzt, Internist oder Diabetologe nicht warten, sondern gleich medikamentös behandeln. Als primäre antidepressive Therapie wird dem Arzt zunächst eine Aus-wahl unter 4 Substanzen empfohlen: für jüngere Patienten Escitalopram (10–20 mg/Tag); für ältere Patienten Sertralin (75–150 mg/Tag), außerdem der SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) Duloxetine (30–120 mg/Tag) sowie als Reserve-substanz Agomelatin (in der Regel 25 mg zur Nacht, [15]).
- Polypharmazie ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes häufig. Zahlreiche Medikamente können auch depressi-ve Symptome verursachen. Dies lässt sich mit den Berechnungsmöglich-keiten unter www.drugs.com leicht überprüfen.

Lipidologie, referiert von Prof. Klaus Parhofer, Klinikum der Universität Mün-chen (LMU). Seit November 2018 sind neue Konsensusleitlinien und Emp-fehlungen der AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology, [16]) und nun auch ein deutsches Positionspapier zur Lipidthe-rapie bei Patienten mit Diabetes mellitus verfügbar, das nun der europäischen Leitlinie weitgehend gleichkommt [16]. Im Herbst 2018 brachten die 3 deut-schen Fachgesellschaften DDG (Deut-sche Diabetes Gesellschaft), DGK (Deut-sche Gesellschaft für Kardiologie) und DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernäh-rung) ein Positionspapier heraus ([17], [Tab. 1](#)), in dem die europäischen Emp-fehlungen weitgehend übernommen wurden. Danach muss allen Patienten

Abb. 1 ◀ Relative Häufigkeit von präkonzeptionellem Diabetes mellitus (Präkonz. DM) und Gestationsdiabetes (GDM) in Deutschland, 2002–2017, angegeben in relativer Häufigkeit (% der Schwangerschaften). (Daten aus [22], Grafik erstellt von Dr. Helmut Kleinwechter)

mit Diabetes mellitus ein hohes oder sehr hohes Risiko zugesprochen werden. Die meisten Menschen mit Diabetes (außerhalb der Schwangerschaft) sollten daher mit einem Statin behandelt werden.

Und noch eine wichtige Neuigkeit für die Praxis:

- Zahlreiche Studien und Metaanalysen ergaben, dass eine niedrigdosierte Gabe von Omega-3-Fettsäuren speziell auch bei Diabetes nicht zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse und auch nicht zu einer Reduktion der Tumorraten führt [18–20]. Allerdings haben Omega-3-Fettsäuren in höherer Dosierung (≥ 2 g pro Tag) einen triglyzeridspiegelsenkenden Effekt. In der prospektiven randomisierten und plazebokontrollierten Studie REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent-Intervention Trial) mit der höheren Dosierung von 4 g der spezifischen Omega-3-Fettsäure EPA (Eikosapentaensäure) wurden bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und Statintherapie für den zusammengesetzten Endpunkt (aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall, Revaskularisation oder instabiler Angina pectoris) eine relative Risikoreduktion um 25 % und eine absolute Risikoreduktion um

4,8 % (NNT [„number needed to treat“] = 21 über 4,9 Jahre) erreicht [21]. Bisher ist die in REDUCE-IT eingesetzte spezifische Formulierung von 4 g reinem EPA in Deutschland nicht verfügbar.

Diabetes und Schwangerschaft, referiert von Dr. Helmut Kleinwechter, c/o Diabetologicum Kiel. Auf 1000 Geburten kamen in Deutschland im Jahr 2017 im Mittel 7 Fälle mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und 59 Fälle mit Gestationsdiabetes [22]. Während die relative Häufigkeit des präkonzeptionellen Diabetes über die vergangenen 10 Jahre fast unverändert blieb, nahm die Häufigkeit des Gestationsdiabetes zwischen den Jahren 2002 und 2017 von 1,47 auf 5,9 % kontinuierlich zu (Abb. 1).

Und noch 3 wichtige Informationen bzw. aktuelle Empfehlungen:

- Die Empfehlung für die Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft mit einer Dosis von 800 mg pro Tag wird durch eine aktuelle Literaturrecherche bestätigt [23].
- Präkonzeptioneller Diabetes und Tabakrauchen wirken gemeinsam mehr als additiv auf die Rate an Frühgeburten und Fehlbildungen [24].
- Vorläufig bleiben ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie) und

Insulinpumpentherapie (CSII [kontinuierliche subkutane Insulininjektion]) gleichwertige Standardtherapien während Schwangerschaften bei Typ-1-Diabetes. Entscheidend für den guten Verlauf ist die präkonzeptionelle Vorbereitung [25]. Der Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes sollte nach den neuen Auswertungen der CONCEPTT-Studie („continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial“) nur gut begründeten Einzelfällen vorbehalten bleiben [26].

Diabetes und ZNS (zentrales Nervensystem), referiert von Prof. Martin Köhrmann, Universitätsklinikum Essen. Ähnlich wie bei anderen Endorganschäden beim Typ-2-Diabetes spielen auch im Gehirn mikroangiopathische Veränderungen eine wesentliche Rolle. Die Auswertung einer großen Datenbank aus Großbritannien ergab, dass Typ-2-Diabetes mit einem erhöhten Risiko für lakunäre (mikroangiopathische) Hirninfarkte, nicht aber für Hirnblutungen, assoziiert ist und dabei eine kausale Rolle spielt [27]. Eine verbesserte Einstellung des Typ-2-Diabetes (HbA_{1c}) ist für die Prävention des Schlaganfalls, insbesondere auch von mikroangiopathischen Infarkten, hoch wirksam [13, 28].

Hier steht eine Anzeige.

Endokrinologie, referiert von Prof. Dagmar Führer, Universitätsklinikum Essen. Ein Typ-2-Diabetes und eine Osteoporose treten in der älteren Bevölkerung überzufällig häufig gemeinsam auf. Nach den Daten einer Untersuchung von über 9000 älteren Männern mit Diabetes sind eine sensomotorische Polyneuropathie und mehr noch eine Herzinsuffizienz wesentliche Ursachen für Stürze und dadurch bedingte Frakturen [29]. In neuen Behandlungsempfehlungen für Typ-2-Diabetes mit Osteoporose wird die ausgesprochene Notwendigkeit zur Vermeidung von Hypoglykämien durch eine Bevorzugung entsprechender blutzuckerspiegelsenkender Medikamente (Metformin, SGLT-2-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren [DPP: Dipeptidylpeptidase], GLP-1-Rezeptor-Agonisten) betont [30].

Neues aus der „Experimentierstube“, referiert von Prof. Michael Stumvoll, Universitätsklinikum Leipzig. Derzeit werden verschiedene Inkretinagonisten in Kombination getestet, um damit bessere Wirkungen auf die Appetithemmung oder die Blutzuckerspiegelsenkung zu erzielen, z. B. die Anwendung eines neuen GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP1-RA) in Kombination mit einem Glukagonrezeptoragonisten [31]. Besser scheint aber ein neuer dualer GLP-1-/GIP-Agonist (GIP: „gastric inhibitory polypeptide“) zu funktionieren [32]: Im Vergleich zu Placebo und zu dem reinen GLP1-RA Dulaglutid fiel das Körpergewicht unter dem dualen GLP-1-/GIP-Agonisten über 26 Wochen mit –11,3 kg deutlich stärker ab (Placebo: –0,9 kg, Dulaglutid: –2,7 kg). Auch der mittlere HbA_{1c} sank unter dem dualen Agonisten signifikant stärker als unter dem GLP1-RA, ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien, jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen, insbesondere vermindertem Appetit und Brechreiz. Auf diesem Gebiet sind spannende Weiterentwicklungen zu erwarten.

Werner A. Scherbaum

Werner A. Scherbaum

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. (em.) Dr. med. Werner A. Scherbaum
Universitätsklinikum
Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstrasse 5,
40225 Düsseldorf,
Deutschland
scherbaum@
uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt. W.A. Scherbaum gibt an, dass er Beratungshonorare von den Firmen Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland GmbH, Amgen und AMBOSS erhalten hat.

Literatur

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41:2669–2701
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 61:2461–2498
3. Ku EJ, Lee D-H, Jeon HJ et al (2018) Effectiveness and safety of empagliflozin-based quadruple therapy compared with insulin-glargin-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: an observational study in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 21:173–177
4. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al (2018) Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP1-receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 20:2300–2313
5. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendszus K et al (2018) Effect or aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 379(16):1529–1539
6. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al (2018) Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 379(16):1499–1508
7. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Investigator Group (2018) Effect of aspirin on cardiovascular events

and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 379(16):1509–1518

8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al (2019) SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393(31):39
9. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD et al (2019) Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 73(6):629–638
10. Esper RB, Farkouh ME, Ribeiro EE et al (2018) SYNTAX Score in patients with diabetes undergoing coronary revascularization in the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 72(23):2826–2837
11. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2017) Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Versorgungs-atlas-Bericht Nr. 17/03. 2017. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Berlin <https://doi.org/10.20364/VA-17.03>
12. Heidemann C, Kuhnert R, Born S et al (2017) 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *J Health Monit* 2:48–56
13. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al (2018) Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 379:633–644
14. Schmidt CB, van Loon BJP, Vergouwen ACM et al (2018) Systematic review and meta-analysis of psychological interventions in people with diabetes and elevated diabetes-distress. *Diabet Med* 35. <https://doi.org/10.1111/dme.13709>
15. Cipriani A, Furukawa TA, Salantoi G et al (2018) Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391(10128):1357–1366
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al (2018) AHA/ACC/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation* 2018:CIR25
17. Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al (2018) Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2:5
18. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al (2019) Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular diseases and cancer. *N Engl J Med* 380:23–32
19. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al (2018) Associations of omega-3-fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *Jama Cardiol* 3(3):225–234
20. Group ASC, Bowman L, Malham M et al (2018) Effects of n-3-fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 379(16):1540–1550
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al (2019) Cardiovascular risk reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380(1):11–22
22. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. https://iqtiq.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017BUAW_V02_2018-08-01.pdf. Zugriffen: 30. Aug. 2018
23. Van Gool J, Hirche H, Lax H et al (2018) Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod Toxicol* 80:73–84
24. Bosari L, Malagoli C, Werler M et al (2018) Joint effect of maternal tobacco smoking and pregestational diabetes on preterm births and congenital abnormalities: a population-based

- study in northern Italy. J Diabetes Res. <https://doi.org/10.1155/2018/2782741>
25. Stewart Z, Willinska M, Hartnell S et al (2018) Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. Diabetes Care. <https://doi.org/10.2337/dc17-2534>
 26. Feig D, Corcoy R, Donovan L et al (2018) Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: A prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. Diabetes Care 41:2471–2479
 27. Liu J, Rutten-Jacobs L, Liu M et al (2018) Causal impact of type 2 diabetes mellitus on cerebral small vessel disease: a mendelian randomization analysis. Stroke 49(6):1325–1331
 28. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP et al (2018) Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 7(11):pii:e007858. <https://doi.org/10.1162/JAHA.117.007858>
 29. Lee RH, Sloane R, Pieper C et al (2018) Clinical fractures among older men with diabetes are mediated by diabetic complications. J Clin Endocrinol Metab 103(1):281–287
 30. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG et al (2017) Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. J Clin Endocrinol Metab 102(10):3621–3634
 31. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M et al (2018) MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. Lancet 391:2607–2618
 32. Frias JP, Nauck MA, Van J et al (2018) Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet 392:2180–2193

Dauerstress stört die Frakturheilung

Ein Forscherteam der Universität Ulm hat gemeinsam mit Fachkollegen aus Kalifornien herausgefunden, dass chronisch-psychosozialer Stress die Knochenheilung massiv behindert. In der aktuellen Studie konnten sie zudem zeigen, dass sich diese stressbedingten Knochenheilungsstörungen mit Hilfe des β -Blockers Propranolol beheben lassen. Dieser blockiert die Kommunikation von Stresshormonen des sympathischen Nervensystems mit verschiedenen Immunzellen und verhindert damit eine stressvermittelte Überreaktion des Immunsystems.

Menschen, die Extremsituationen erlebt haben, leiden häufig unter einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Die Folgen einer solchen extremen Stresserfahrung machen sich nicht nur psychisch, sondern auch physisch bemerkbar. So sind Menschen mit PTBS deutlich häufiger von chronisch-entzündlichen Erkrankungen betroffen und haben zudem ein viel höheres Frakturrisiko.

Wissenschaftler der Sektion für Molekulare Psychosomatik an der Ulmer Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie haben nun gemeinsam mit dem Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik der Universität Ulm erforscht, ob und wie sich chronisch-psychosozialer Stress auf Knochenheilungsprozesse auswirkt.

Bricht sich jemand das Bein, treten kurz danach an der Bruchstelle lokale Immunreaktionen auf. Der Körper sondiert sozusagen die Lage und beseitigt schadhaftes Gewebe. Mit der Zeit überwachsen Knochenzellen den bruchbedingten Spalt und der Bruch heilt ab.

Bei langanhaltendem Stress kommt es jedoch zu Störungen dieser akuten immunologischen Prozesse und zu einem Überschießen der Entzündungsreaktion. So entwickeln sich einerseits im Knochenmark vermehrt Immunzellen wie neutrophile Granulozyten, die an der Bruchstelle in die dort entstandenen Hämatome einwandern. Andererseits ist die Umwandlung von Knorpel zu Knochen und damit die Knochenneubildung gestört, wie sich in der Ulmer Studie zeigte. Die Biegesteifigkeit der Knochen nimmt messbar ab und das neu gebildete Knochengewebe an der Bruchstelle wird nicht mehr so hart.

Ein weiterer Befund der Untersuchung: Die überschießende Immunreaktion und die Störung der Geweberegeneration wird über

einen molekularen Signalweg vermittelt, an dem β -Adrenozeptoren beteiligt sind. Es besteht also eine Verbindung zum sympathischen Nervensystem. Dieser adrenalinvermittelte Signalweg konnte durch die Gabe von Propranolol unterbrochen werden. Damit normalisierten sich nicht nur die Immunreaktionen, sondern auch die Knochenheilung verlief wieder ungestört. Zum Einsatz kam in diesem Projekt ein Mausmodell für chronisch-psychosozialen Stress. Dieses sog. „Chronic-subordinate-colony-housing“ (CSC)-Modell gilt auch als präklinisch-validiertes Mausmodell für PTBS.

Die grundlegenden Erkenntnisse aus dieser neuen Studie bringen nicht nur Licht in das komplexe Wechselspiel zwischen Nervensystem, Immunsystem und Geweberegeneration. Sie werden sicherlich auch dabei helfen, Knochenbrüche bei Menschen mit posttraumatischen Belastungsstörungen wirkungsvoller zu behandeln, sind sich die Forscher einig.

Originalpublikation

Haffner-Luntzer M et al (2019) Chronic psychological stress comprises the immune response and endochondral ossification in bone fracture healing via β -AR signaling. PNAS <https://doi.org/10.1073/pnas.1819218116>