

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Die moderne Adipositasepidemie
vor dem Hintergrund physiologischer Regulation und biologischer Evolution
C. Fürnsinn

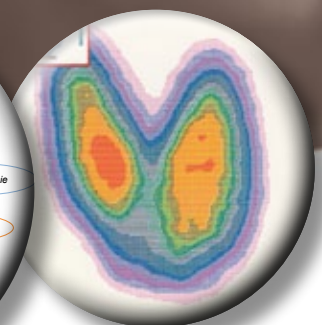
Betreuung von Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes
E. Fröhlich-Reiterer

RUBRIKEN

Der Schilddrüsenfall: Auftreten eines Morbus Basedow
bei chronischer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)
M. Weissel

Ein Hormon stellt sich vor: Klotho
G. Vila

News-Screen
M. Eisenmenger



Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus
www.kup.at/klinendokrinologie

Offizielles Organ folgender Gesellschaften



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog^{mix}50 KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

Humalog^{mix}25 KwikPen™
25% insulin lispro (rDNA origin) injection
75% insulin lispro protamine suspension

Inhalt

Editorial	99
A. Luger	
Die moderne Adipositasepidemie vor dem Hintergrund physiologischer Regulation und biologischer Evolution	101
C. Fürnsinn	
Betreuung von Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes	106
E. Fröhlich-Reiterer	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Auftreten eines Morbus Basedow bei chronischer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)	109
M. Weissel	
Ein Hormon stellt sich vor	
Klotho	112
G. Vila	
News-Screen	114
M. Eisenmenger	
Aktuelles	
Insulin degludec (Tresiba®) bei Typ-1-Diabetes – Geringerer Insulinverbrauch, weniger nächtliche Hypoglykämien	116
Hypoglykämie – große Barriere in der Insulintherapie des Typ-2-Diabetes und Lösungsansätze	120
R. Prager	
Pharma-News	125

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. JPC-PROD/shutterstock.com **2.** Shutterstock/Robert Przybysz **3.** G. Vila, S. 112, Abb.1: Phänotyp der Kotho⁺ Maus. **3.** M. Weissel, S. 109, Abb. 1: Szintigraphie: typisches Bild einer Hyperthyreose.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831876
Fax 0316/831876-13
E-Mail:
office@hormoninstitut-dobnig.at
Internet: www.hormoninstitut-dobnig.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

NEU
bei Akromegalie
Signifor® 40 mg / 60 mg
alle 28 Tage!

Akromegalie

Signifor® wirksamer* an der Ursache

- IGF-1 Normalisierung
- GH <2,5µg/L
- Tumolvolumenreduktion
- Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität

* Gadelha MR et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2 (11) :875-884

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen wiederum ein Heft unseres Journals mit Themen aus ganz unterschiedlichen Bereichen der Endokrinologie und Diabetologie vorlegen zu können.

Der erste umfassende Beitrag von Herrn **Prof. Clemens Fürnsinn** behandelt ein medizinisch und sozio-ökonomisch äußerst aktuelles und relevantes Problem, die Adipositas. Herr Prof. Fürnsinn räumt dabei mit tradierten Mythen auf und diskutiert und überprüft die unterschiedlichen Hypothesen zur Pathogenese der gegenwärtigen Adipositas-Epidemie.

Frau **Doz. Elke Fröhlich-Reiterer** behandelt im nächsten Beitrag die Herausforderungen bei der Betreuung von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes unter Berücksichtigung der alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten.

Herr **Prof. Michael Weissel** beschreibt in der Rubrik „Der Schilddrüsenfall“ eine seltenere Ursache der Hashitoxikose, an die neben der auf Zellzerfall zurückführenden Hyperthyreose am Beginn einer Autoimmuntyreoiditis auch gedacht werden soll: die Manifestation eines Morbus Basedow bei M. Hashimoto.

Frau **Prof. Greisa Vila** präsentiert diesmal in der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ Klotho, das neben seiner Rolle bei der Festlegung der Lebensdauer auch in die Regulation von Stoffwechselprozessen sowie der Elektrolyt-Homöostase involviert zu sein scheint. Klotho könnte in Zukunft möglicherweise auch bei der Behandlung der Niereninsuffizienz eine Rolle spielen.

Herr **Dr. Michael Eisenmenger** diskutiert im News-Screen eine rezent publizierte Arbeit zum Einfluss von Lebensstilmodifikation auf die Serum-Testosteron-Konzentration und den Blutdruck bei Männern und stellt diese Daten in den Kontext weiterer Publikationen zu diesem Thema.

Schließlich werden Studien zu zwei langwirksamen Insulin-Analoga – Insulin Degludec und Insulin Glargin U300 – präsentiert.

Ich hoffe, dass Sie auch diesmal wieder für Sie Interessantes in der vorliegenden Ausgabe unseres Journals finden und darf mich gleichzeitig als Herausgeber verabschieden. Ich möchte mich an dieser Stelle auch für die besonders harmonische Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dobnig während der 8 Jahre unserer gemeinsamen Arbeit für das Journal sehr herzlich bedanken.

Mit herzlichen Grüßen



Ihr Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Eisenmenger, Bruck/Leitha
C. Fürnsinn, Wien
A. Giuliani, Sterzing
K. Kapelari, Innsbruck

P. Pietschmann, Wien
S. Pilz, Graz
C. Scheuba, Wien
S. Schwarz, Innsbruck

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien



Humatrope®
somatropin

HUMATROPE®

EINFACH GROSS RAUSKOMMEN!

Für die Wachstumshormontherapie bei
Kindern und Jugendlichen mit
Wachstumsstörungen* infolge von

- Wachstumshormonmangel
- intrauteriner Wachstumsverzögerung
- Turner Syndrom
- chronischer Niereninsuffizienz**
** bei präpubertären Kindern
- SHOX Mangels



ATHMT00065, März 2015;

*Humatrope Fachinformation, April 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 115

Lilly

Die moderne Adipositasepidemie vor dem Hintergrund physiologischer Regulation und biologischer Evolution

C. Fürnsinn

Kurzfassung: Die wohlstandsassoziierte Zunahme von Übergewicht und Adipositas ist eine große medizinische und gesundheitspolitische Herausforderung, doch ihre Ursachen sind noch kaum verstanden. Die etablierte Interpretation, weniger Notwendigkeit für körperliche Arbeit bei hoher Verfügbarkeit von Nahrung würde notwendigerweise zu einer positiven Kalorienbilanz führen, scheint viel zu kurz zu greifen. Der Nachweis einer starken genetischen Determination der Adipositas macht es nötig, das tradierte Bild von Hedonismus und Willensschwäche des Adipösen durch eine Suche nach physiologisch-vegetativen Mechanismen, die eine übermäßige Fettspeicherung verursachen, zu ersetzen. So gibt es heute klare Evidenz für Regelkreise, die über die Modulation von Appetit und Kalorienverbrauch die Fettreserven des Körpers gezielt auf einen Sollwert justieren. Damit lautet die treffende Fragestellung womöglich: Welche Aspekte der modernen Lebensbedingungen führen denn zu einer Erhöhung dieses Sollwerts, des so genannten „set point“? Obwohl wir von einer klaren Beantwortung dieser Frage weit entfernt sind, gibt es Hinweise aus Kulturvergleichen und Beobachtungen an Tieren, dass insbesondere die Zusammensetzung und Qualität der industriellen Nahrungsmittel großen Einfluss auf die Regulation, also den physiologisch angestrebten Zielwert, von Fettmasse und Körpergewicht haben. Wenn dem so ist, so lautet die nächste Frage: Wieso hat die Evolution Regulationsmechanismen hervorgebracht, die unter den gegebenen Umständen die Entwicklung einer augenscheinlich mit Nachteilen behafteten Adipositas bedingen? Dazu wurden schon einige Hypothesen präsentiert, doch

wie hier diskutiert wird, kann jede dieser Ideen bei näherer Betrachtung so manche Frage nicht zufriedenstellend beantworten. Dies mag daran liegen, dass die Entwicklung einer physiologischen Reaktion auf Überfluss und Nahrungsqualität des Industriezeitalters mangels prähistorischer Perioden mit vergleichbaren Lebensumständen nicht möglich war. Demgemäß wäre die moderne Entgleisung des „set point“ als Zufallsereignis zu verstehen und die Versuche, sie durch sinnvolle Regulationsmechanismen zu erklären, wären müßig.

Schlüsselwörter: Adipositas, Evolution, Appetit, set point

Abstract: The Modern Obesity Epidemic against the Background of Physiological Regulation and Biological Evolution. Modern wealthy societies are facing a steep increase in the prevalence of overweight and obesity. While this inexorably grows to a major medical challenge, the cause of the obesity epidemic remains insufficiently understood. The traditional view that reduced need for physical activity along with easy access to food necessarily results in fattening is meanwhile regarded as oversimplified and unsatisfactory. Due to rising evidence for a predominant role of genetic predisposition, allegations of hedonism and poor will power become replaced by the search for autonomic physiological mechanisms that drive disproportionate fat accumulation. Evidence grows in favour of regulatory feedback cycles, which modulate appetite and energy expenditure so as to reach and maintain a

predefined target level of body fat mass. Against this background, the problem of rising obesity is probably best defined as an unexplained increase in the prevailing target level of fat storage (the so-called set point). If so, it should be possible to identify aspects of modern lifestyle that account for the obvious shift in the set point. While complete understanding is far from reach, comparison of different populations as well as observations from animals suggest that composition and specific quality of industrial food products could affect the target level of fat storage and, hence, be highly relevant to the (dys-) regulation of appetite, fat mass, and body weight. But how could evolution give rise to regulatory mechanisms, which allow and even support the development of the obviously harmful state of obesity? Several hypotheses have been raised to answer this question, but neither of them seems to withstand critical analysis. As elaborated here, all these ideas lack conclusive answers to important points. Failure to provide a convincing hypothesis allows the speculation that, for lack of comparable prehistoric periods, evolution never had the chance to develop an appropriate adaptation to the affluence and food products as they characterise modern life. If so, the deviation of the set point observed in wealthy populations is to be regarded as accidental, which renders futile any efforts to explain the increasing prevalence of obesity as a meaningful product of evolutionary development. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (4): 101–5.**

Key words: obesity, evolution, appetite, set point

■ Die moderne Adipositasepidemie – Ein Problem von zunehmendem Gewicht

In modernen Industrienationen beobachten wir einen wohlstandsassoziierten Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. Diese Entwicklung stellt aufgrund der negativen Folgen für die Gesundheit mittlerweile eine der größten medizinischen und gesundheitspolitischen Herausforderungen der Gegenwart dar. Österreich ist davon freilich nicht ausgenommen, auch wenn der Prävalenzanstieg vergleichsweise moderat ausfällt [1, 2]. Sind die Faktoren, die im individuellen Einzelfall das Körpergewicht determinieren, auch

vielfältig, so stellt sich mit Blick auf die Gesamtpopulation doch die Frage nach den wesentlichen Ursachen dieser Entwicklung. Obwohl trivial, sei vorweg festgehalten, dass das mittlere Körpergewicht unserer Population freilich weitestgehend den Umfang der Fettmasse widerspiegelt, der wiederum im Wesentlichen die Bilanz von Kalorienaufnahme und -verbrauch abbildet.

Bei oberflächlicher Betrachtung scheint die Antwort auf die wachsende Fettmasse einfach: Wir haben so gut wie jederzeit unbegrenzten Zugang zu wohlschmeckenden und kaloriendichten Nahrungsmitteln, während zugleich immer weniger Notwendigkeit für Bewegung und körperliche Anstrengung besteht – eine chronisch positive Kalorienbilanz scheint die naheliegende Konsequenz. Ist es jedoch bei genauerer Überlegung von zwingender Logik, zusätzlichen Speck anzusetzen, nur weil die äußeren Bedingungen dies erlauben? Hat die Evolution, die so viele homöostatische Regelmechanismen zur Steuerung des Metabolismus geschaffen hat, das Ausmaß der Fettreserven den zufälligen Schwankungen der

Eingelangt am 8. Oktober 2014; angenommen am 13. Oktober 2014; Pre-Publishing Online am 18. Dezember 2014

Aus der Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Clemens Fürnsinn, Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: clemens.fuernsinn@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Übersicht der Hypothesen zur Entstehung von Adipositas

Hypothese	Kerngedanke	Offene Fragen
„Thrifty gene hypothesis“	Große Fettreserven können das Überleben von Hungerperioden sichern. Der entstehende Selektionsvorteil bedingt in Phasen hoher Nahrungsverfügbarkeit die Entwicklung von Adipositas.	Warum bleiben Populationen von Jägern und Sammlern auch bei guter Nahrungsverfügbarkeit schlank? Warum ist auch bei unbegrenzter Nahrungsverfügbarkeit die Entwicklung der Adipositas von der Qualität und Zusammensetzung der Nahrungsmittel abhängig?
„Drifty gene hypothesis“ („predation release hypothesis“)	Als die Menschen sesshaft wurden, entfiel ein Selektionsdruck durch Fressfeinde, die bevorzugt adipöse Individuen getötet hatten. Dies steigerte die Fortpflanzungsrate der Adipösen und damit die Verbreitung der Adipositas.	Weshalb zeigen die unterschiedlichsten Spezies, für die kein vergleichbarer prähistorischer Wegfall von Fressfeinden angenommen werden kann, die Entwicklung von Adipositas, sobald sie mit modernen industriellen Nahrungsprodukten versorgt werden?
„Protein leverage hypothesis“	Die aufgenommene Proteinmenge ist für die Sättigung und Appetitregulation wesentlicher als die aufgenommene Kalorienmenge. Ein geringerer Proteinanteil der Nahrungsmittel verursacht daher eine erhöhte Adipositasprävalenz.	Weshalb sollte eine ausreichende Proteinaufnahme durch den Konsum immer größerer Mengen proteinarmer Nahrungsmittel und nicht durch die Auswahl proteinreicher Nahrungsmittel angestrebt werden? Wieso verursacht (proteinarme) makrobiotische oder vegane Diät nicht eine besonders starke Neigung zu Adipositas?

äußeren Bedingungen überlassen? – Wohl kaum. Vielmehr scheint es keinesfalls selbstverständlich, dass wir als Population Tag für Tag, Monat für Monat, Jahr für Jahr von der Möglichkeit einer positiven Kalorienbilanz Gebrauch machen. In Anbetracht all der negativen Folgen für Gesundheit und Lebensalltag scheint es sogar eher erstaunlich, dass die Natur dies so eingerichtet hat. Es stellt sich somit die Frage, warum ein Organismus, der in der Evolution bestanden hat, offensichtlich Appetit und Körpergewicht zum eigenen Nachteil reguliert. Vor diesem Hintergrund muss gefragt werden, welche Regulationsmechanismen für Appetit und Fettmasse sich im Verlauf der Evolution entwickelt haben und insbesondere ob dies Mechanismen sind, die zu einer anderen Zeit bzw. unter anderen Bedingungen vorteilhaft waren, während sie sich nunmehr unter modernen Lebensumständen nachteilig auswirken.

■ Die Kraft der Gene – Von dünnen und dicken Zwillingen

Welche Faktoren sind es also, die unter den Lebensbedingungen moderner, wohlhabender Industrienationen unsere Fettmasse determinieren und fortschreitend anheben? Klare Evidenz spricht jedenfalls gegen das tradierte Bild der Adipositas als Folge von Hedonismus und Willensschwäche. Vielmehr ist gut belegt, dass die genetischen Anlagen einer Person weitaus relevanteren Einfluss auf deren Körpergewicht haben als ihr Lebensumfeld und erworbene „schlechte“ Angewohnheiten. Dies lässt sich an 2 Studien illustrieren: Die erste Studie beschäftigte sich mit dem Body-Mass-Index (BMI) von Adoptivkindern. Dabei zeigte sich für den BMI der Adoptivkinder eine starke Assoziation mit dem BMI der biologischen Eltern, jedoch überhaupt kein Zusammenhang mit dem BMI der Adoptiveltern [3]. Die zweite Studie basierte auf dem Kunststück, 93 eineiige und 218 zweieiige Zwillingspaare ausfindig zu machen, die getrennt voneinander aufgezogen worden waren. Der Vergleich mit gemeinsam aufgewachsenen Zwillingspaaren ließ an Klarheit nichts zu wünschen übrig: Unter eineiigen Zwillingen war eine unvergleichlich stärkere Korre-

lation des BMI zu finden als unter zweieiigen und dieses Muster bestand völlig unabhängig vom gemeinsamen oder unterschiedlichen Umfeld, in dem Zwillinge aufgewachsen waren [4].

Diese so klare Evidenz für eine starke genetische Determination unterstreicht die Notwendigkeit, die Suche nach den Ursachen der Adipositasepidemie nicht auf erlerntes Fehlverhalten zu fokussieren, sondern das Übergewicht als Ergebnis vegetativer und endokriner Regulation zu betrachten. Dass die Neigung zu Adipositas nicht bei jedem Einzelnen von uns gleichermaßen zu beobachten ist, lässt sich dabei durch grundlegende Prinzipien der Evolution erklären. Der langfristige Erfolg einer Art hängt nämlich nicht nur von deren optimaler Anpassung an die gegebenen Umweltbedingungen ab, sondern basiert auf einem ausgewogenen Kompromiss zwischen ausreichender Anpassung und gleichzeitiger Erhaltung hoher interindividueller Variabilität. Dies wird verständlich, indem Variabilität naturgemäß eine Grundvoraussetzung des Selektionsprinzips ist, das heute als wesentliche treibende Kraft der Evolution der Arten gilt. Anders gesagt: Wären alle Individuen perfekt an die aktuell vorherrschenden Lebensbedingungen angepasst, so wäre das zwar kurzfristig mit Vorteilen verbunden, aber bei einem Wechsel der Lebensbedingungen würde ein Angriffspunkt für die Selektion fehlen. Die Neuanpassung wäre behindert und die Population vom Aussterben bedroht.

■ Die „thrifty gene hypothesis“ – Dicke Gewinner in der Hungersnot

Mittlerweile wurden mehrere Hypothesen vorgelegt (Tab. 1), um zu erklären, wieso der adipöse Habitus trotz offenkundiger Nachteile im Verlauf der Evolution nicht wirksam eliminiert wurde. Die erste unter ihnen, die „thrifty gene hypothesis“, wurde schon 1962 entworfen [5, 6]. Diesem Erklärungsversuch liegt der plausible Gedanke zugrunde, dass das Anlegen großer Fettreserven in Zeiten des Überflusses in nachfolgenden Hungerperioden das Überleben sichert. Damit wäre dem

Adipösen ein Selektionsvorteil entstanden, der nunmehr unter den Bedingungen des permanenten Überflusses notwendigerweise zu einer hohen Adipositasrate führt. Grundsätzlich lässt sich nicht infrage stellen, dass der Zweck der im Fettgewebe angelegten Energiereserven darin besteht, Perioden mit unzureichendem Zugang zu Nahrung, also Perioden mit negativer Energiebilanz, zu überdauern. Ebenso gibt es durchaus Evidenz, dass Selektionsdruck durch Hungersnöte in einem gewissen Ausmaß für die unterschiedlichen Adipositasprävalenzen verschiedener menschlicher Populationen verantwortlich sein könnte [6]. Dennoch liegt der modernen Adipositasepidemie ein relativer Anstieg der Adipositas in den verschiedensten, genetisch sehr unterschiedlichen Populationen zugrunde [1]. Und tatsächlich ist durchaus nicht allgemein anerkannt, dass der große Umfang der Fettreserven, der bei Adipositas mit metabolischen und anderen gesundheitlichen Problemen verbunden ist, als Vorbereitung auf besonders ausgedehnte Hungerperioden zu interpretieren ist. So wurden Zweifel laut, ob das Leben der meisten unserer Vorfahren überhaupt von Perioden langfristiger Nahrungsknappheit geprägt war und wie weit dies zu einer Bevorzugung des adipösen Phänotyps geführt hätte [7]. Nachdem wir ja auch bei unbegrenztem Kalorienangebot nicht unbegrenzt zunehmen, stellt sich vielmehr die Frage, in welcher Weise und durch welche physiologischen Mechanismen das Ausmaß von Appetit und Fettreserven bei hoher Nahrungsverfügbarkeit begrenzt wird. Gibt es bezüglich des Umfangs der Fettreserven einen homöostatisch regulierten Sollwert? Wenn ja, welche Mechanismen sorgen für das Erreichen und Erhalten des Zielwerts? Und kann sich die Höhe des angestrebten Sollwerts unter wechselnden Lebensbedingungen verändern?

Erhellend ist an dieser Stelle ein Blick auf Menschengruppen, die noch heute unter Bedingungen leben, wie sie für zahllose vorangehende Generationen typisch waren. Denn für genau solche Lebensbedingungen müsste die Evolution unsere Stoffwechselregulation ja gestaltet haben. Eine Zusammenstellung von Populationen aus allen Teilen der Welt, die noch heute als Jäger und Sammler oder in einer frühen Form ackerbäuerlicher Subsistenzwirtschaft leben, zeigt einen sehr ähnlichen und erstaunlich geringen mittleren BMI-Wert von etwa 20. Der Verfasser der betreffenden Auflistung [8] betont dabei, dass es bei fast keiner dieser Populationen einen Hinweis auf Mangel an Essbarem gegeben hätte. Das heißt: Solange die Lebensumstände jene sind, unter denen die Evolution den Menschen geformt hat, bleibt eine Population – trotz Zugangs zu Kalorien – äußerst schlank. Statt einer Vorsorge für Hungersnöte durch Adipositas scheint unter den Lebensumständen dieser Populationen also vielmehr eine homöostatische Regulation auf einen relativ geringen BMI-Zielwert vorzuliegen.

■ Die „set point theory“ – Ein voller Bauch allein macht nicht satt

Die Idee einer homöostatischen Regulation der Fettreserven auf einen bestimmten Sollwert ist unter dem Begriff der „set point theory“ bekannt. Ganz im Sinne der Beobachtung an Jägern und Sammlern zeigen viele experimentelle Studien an Labortieren, dass Körpergewicht bzw. Fettmasse bei freiem Zugang zu Futter einer homöostatischen Regulation auf einen Sollwert (oder zumindest auf einen engen Sollbereich) unter-

liegen [9]. Dass so eine zielwertorientierte Regulation auch bei Menschen des Industriezeitalters vorliegt, wurde vor etwa 20 Jahren in einer sehr aufwendigen Studie überzeugend dargestellt [10]. Dabei wurde das Körpergewicht von Testpersonen unter stationären Bedingungen durch entsprechende Kalorienaufnahme gegenüber dem Ausgangsgewicht um 10 % gesteigert oder gesenkt. Danach wurde das Gewicht durch isokalorische Ernährung vorübergehend konstant gehalten, wobei mögliche Einflussfaktoren wie die Zusammensetzung der Nahrung oder das Ausmaß körperlicher Aktivität strengstens kontrolliert und praktisch völlig ausgeschlossen wurden. Es folgten Messungen des täglichen Energieverbrauchs, die eine Steigerung um etwa 500 kcal pro Tag nach Gewichtszunahme und eine Reduktion um rund 300 kcal pro Tag nach Gewichtsverlust zeigten. Die zugrunde liegenden Mechanismen konnten zwar nicht vollständig geklärt werden, aber die Ergebnisse beweisen eindrucksvoll die Existenz vegetativer Mechanismen, die der „Verteidigung“ des Ausgangsgewichts, also des mutmaßlichen „set point“, dienen. Besonders aufschlussreich war dabei, dass die Ergebnisse bei schlanken und adipösen Personen gleich ausfielen [10]. Dies würde bedeuten, dass bei herkömmlicher Adipositas die entsprechenden physiologischen Mechanismen der Gewichtsregulation grundsätzlich in Funktion sind, jedoch das Ausmaß der Fettmasse gezielt auf einen erhöhten Wert reguliert wird.

Über die endokrinen und metabolischen Mechanismen, die Appetit und Energiebilanz modulieren und damit der Gewichtsregulation zugrunde liegen, ist heute schon einiges bekannt. So wird der Appetit kurzfristig durch Peptidhormone und andere Signale aus dem Gastrointestinaltrakt beeinflusst, was im Sinne der Verdauungsfunktionen hilft, Umfang und Volumen einer Mahlzeit sowie den Zeitabstand zwischen den Mahlzeiten zu regulieren. Eine langfristige Regulation von Appetit und Energieverbrauch, die für einen wohl bemessenen Umfang der Fettvorräte sorgt, kann aber nicht allein auf Informationen über den kurzfristigen Füllungszustand des Magen-Darm-Trakts beruhen. Es bedarf sinnvollerweise eines Signals, das aus dem Fettgewebe stammt und Auskunft über dessen Umfang gibt. Zumindest einen relevanten Beitrag zu diesem Feedback-Signal dürfte das Peptidhormon Leptin leisten, dessen zirkulierende Plasmakonzentration direkt von der vorhandenen Fettmasse abhängt. Ziel des Leptinsignals ist nach derzeitigem Wissensstand der Hypothalamus, wo das Steuerzentrum des gewichtsregulierenden Regelkreises lokalisiert ist. Dort wird die aus dem Fett eingehende Information mit dem Sollwert abgeglichen. Appetit und Energieverbrauch werden im Sinne des Erreichens bzw. Erhaltens angemessener Fettreserven moduliert. Dass die langfristige Regulation der Fettreserven auf einem Signal beruht, das erst freigesetzt wird, nachdem aufgenommene Kalorien das Fettgewebe tatsächlich erreicht haben, scheint eigentlich sehr sinnvoll. Es mag aber den enttäuschend geringen Beitrag erklären, den bauchfüllende, aber kalorienreduzierte Light-Produkte im Kampf gegen das Übergewicht leisten können.

■ „Set point“ und Nahrungszusammensetzung – Dick macht, was schmeckt

Auf den Punkt gebracht bedeutet das bisher Diskutierte, dass sich unter den Lebensbedingungen unserer Vorfahren phy-

siologisch-endokrine Mechanismen entwickelt haben, die die Fettreserven und das Körpergewicht auf einen schlanken Zielwert regulieren und dass dieser aus unbekannter Ursache unter den Lebensbedingungen der modernen Überfluggesellschaft bei vielen Individuen bedenklich nach oben verschoben ist.

So stellt sich die Frage, welcher Aspekt der modernen, wohlhabenden Lebensweise für diese Verschiebung des „set point“ und damit für die zunehmende Adipositasrate hauptverantwortlich sein könnte. Hier liefert die vergleichende Zoologie womöglich hilfreiche Hinweise. Wir alle haben im Alltag vielfach beobachtet, dass nicht nur Menschen, sondern auch andere Spezies vermehrt Fett ansetzen, sobald Nahrungsmittel im Übermaß zur Verfügung stehen, wie sie von der Adipositas-geplagten Menschenpopulation konsumiert werden. Dafür kann nicht nur die über Schokolade und Knackwurst mitgeteilte Liebe zum übergewichtigen Schoßhündchen als Beispiel dienen. Es sind auch vielerorts Wildtierpopulationen zu beobachten, die an Touristen-Hotspots ihre Scheu abgelegt haben und sich mit erbettelten Snacks in die Fettsucht naschen. Während solche Beobachtungen anekdotischer Natur sind, können die entsprechenden Phänomene auch unter kontrollierten Bedingungen im Labor festgemacht werden. Um Labortiere wie Mäuse oder Ratten für Adipositasuntersuchungen zu nutzen, kann man sie z. B. mit einer so genannten „supermarket diet“ oder „cafeteria diet“ mästen. Denn obwohl diese Tiere unter unbeschränkt verfügbarer Standard-Labornager-Diät schlank bleiben, führt das Angebot schmackhafter und kaloriendichter Nahrungsmittel, die auch beim Menschen als Verursacher der Gewichtszunahme gelten (z. B. Kekse, Chips, Käse, gesüßte Kondensmilch etc.), ohne weitere Zwangsmaßnahmen zu einer positiven Energiebilanz und einem adipösen Habitus. Um die Reproduktion und Vergleichbarkeit von Ergebnissen zu erleichtern, werden heute mit ähnlichem Erfolg zumeist fett- und zuckerreiche Diäten von standardisierter Zusammensetzung verwendet, die bei Nagern und Primaten gleichermaßen wirksam sind [11–13]. Dass die Induktion von Übergewicht durch entsprechende Diäten nicht bei allen Mäusestämmen gelingt [12], stellt hier bloß eine weitere Parallele zum Menschen dar, bei dem – wie zuvor dargelegt – die individuelle Neigung, in der Überfluggesellschaft Adipositas zu entwickeln, eben auch von der individuellen genetischen Disposition abhängt [3, 4].

Um bei verschiedenen Spezies den „set point“ zu steigern und eine Gewichtszunahme zu induzieren, scheint es also auszureichen, die Qualität der angebotenen Nahrungsmittel in einer Weise zu verändern, die den Unterschieden zwischen der Diät von Jägern und Sammlern gegenüber gebräuchlichen, industriell hergestellten Nahrungsmitteln vergleichbar ist. Wenn also die Art der Nahrungsmittel von derart dominanter Bedeutung ist, so spielen kulturelle, soziale und psychologische Faktoren, die für den Zivilisationsmenschen spezifisch sind, womöglich eine untergeordnete Rolle. Die starke Abhängigkeit der Fettmasse von der Nahrungsqualität zeigt auch einmal mehr die Grenzen der „thrifty gene hypothesis“ auf, denn diese bleibt eine Erklärung schuldig, warum die Strategie, sich durch Übergewicht für ausgedehnte Hungersnöte zu wappnen, nur bei Verfügbarkeit bestimmter Nahrungsmittel abgerufen werden sollte.

■ Die „drifty gene hypothesis“ – Katzen lieben fette Mäuse

Neben der „thrifty gene hypothesis“ stellen die Parallelen zwischen Mensch und Tier eine weitere Hypothese infrage, die zur Erklärung der modernen Adipositasepidemie ins Spiel gebracht wurde: die „drifty gene hypothesis“ (auch bekannt als „predation release hypothesis“). Grundlage dieser Hypothese ist einerseits die Evidenz, dass die Vorfahren des modernen Menschen massiv durch katzenartige Fressfeinde bedroht waren, und andererseits die Annahme, dass adipöse Individuen diesen Jägern öfter zum Opfer gefallen seien als schlanke [8, 14]. Als die fortschreitende soziale und kulturelle Entwicklung es den Menschen ermöglichte, sich vor den Großkatzen zu schützen, wären die Überlebens- und Fortpflanzungschancen der Dicken gestiegen. Eine Steigerung der Adipositasrate wäre somit nicht durch einen Selektionsvorteil für den adipösen Habitus zustande gekommen, sondern der Wegfall eines Nachteils hätte einen „drift“ zum adipösen Phänotyp erlaubt. Diese soeben diskutierten Daten bringen allerdings auch die „drifty gene hypothesis“ schnell ins Wanken, denn ein prähistorischer Rückgang des Fressfeinddrucks kann für Primaten, Nager und viele weitere Spezies, die allesamt nichtsdestotrotz mit Gewichtszunahme auf Fast Food und Konditorware reagieren, nicht gleichermaßen angenommen werden.

■ Die „protein leverage hypothesis“ – Ein dicker Kollateralschaden

Hinweise dafür, dass die Zusammensetzung der Nahrung für das vermehrte Auftreten von Übergewicht hauptverantwortlich sein könnte, führen zu weiteren Überlegungen. Ein sehr plausibler Gedanke ist, dass weniger die Kalorienaufnahme, sondern vielmehr die Versorgung mit bestimmten Nährstoffen für Sättigung und Appetitregulation entscheidend sein könnte. Sind solche Nährstoffe in der aufgenommenen Nahrung nur spärlich vorhanden, dann wäre erklärbar, wieso auch nach ausreichender Kalorienaufnahme weitergegessen wird. Nachdem in unseren Supermärkten die billigsten Kalorien in Form von Lebensmitteln angeboten werden, die einen geringen Gehalt an wertvollen Nährstoffen aufweisen, könnte dies neben anderen Faktoren dazu beitragen, dass in wohlhabenden, industrialisierten Gesellschaften Armut nicht mit augenscheinlicher Unterernährung, sondern vielmehr mit Adipositas assoziiert ist [1, 15]. Dieser Zusammenhang kann aber nur ein Mosaikstein zur Erklärung der Adipositasepidemie sein, denn weder der Konsum von Nahrungsmitteln mit hohem Kalorien-pro-Nährstoff-Gehalt noch die Zunahme der Adipositas ist gänzlich auf Einkommensschwache beschränkt [16]. Auch wissen wir von Labornagern, dass die zuvor erwähnten Fettdiäten auch bei ausreichendem Gehalt an diversen Nährstoffen zu Adipositas führen.

Eine in diesem Zusammenhang konkret formulierte Hypothese ist die „protein leverage hypothesis“. Sie hält Protein für jenen Nahrungsbestandteil, der für Appetitregulation und Sättigung viel wesentlicher sei als Kalorien. Der Gedanke beruht nicht zuletzt auf Statistiken der FAO (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen), die zeigen, dass der steigende Nahrungsmittelverbrauch in den USA über Jahrzehnte hinweg fast ausschließlich auf steigenden Fett-

und Kohlenhydratkonsum zurückgeführt werden kann, während der Proteinkonsum weitgehend konstant blieb [17]. Auch wurde schon berichtet, dass eine Verringerung des Proteingehalts der Nahrung unter kontrollierten Bedingungen zumindest kurzfristig die Kalorienaufnahme steigert [18].

Ist es also die Strategie der Evolution, beträchtliche Adipositas-assoziierte „Kollateralschäden“ in Kauf zu nehmen, um den Proteinanteil der Nahrung zu optimieren? Dies ist dann schwer vorstellbar, wenn der betreffende Organismus zwischen proteinarmen und -reichen Lebensmitteln wählen kann. Laborratten stellen jedenfalls bei freiem Zugang zu verschiedenen Nahrungsquellen ihr Menü gezielt im Sinne eines angemessenen Proteinanteils zusammen [19] und es bliebe zu erklären, warum Menschen der Konsumgesellschaft, von denen sich die allermeisten durchaus unterschiedliche Nahrungsmittel leisten können, eine entsprechende Auswahl vernachlässigen sollten. Weiters muss erklärt werden, weshalb makrobiotische oder vegane Nahrung mit geringem Proteingehalt nicht eine besonders starke Adipositasneigung bedingt. Vertreter der „protein leverage hypothesis“ mutmaßen, dass unter solchen Umständen schlichtweg die „physische Masse“ der ballaststoffreichen Nahrung das Erreichen der angestrebten Proteinaufnahme nicht erlaubt und damit übermäßige Kalorienaufnahme vermeidet [17]. Interessanterweise relativieren die Autoren mit dieser Erklärung den Kern ihrer eigenen Hypothese, indem sie in der Hierarchie der Sättigungsfaktoren das Nahrungsvolumen noch weit über die Proteinaufnahme stellen. Tatsächlich gibt es schon lange einen großen Markt für ballaststoffreiche Hilfsmittel zur Gewichtsreduktion, ohne dass sich das Konzept des mit wenig Kalorien und viel Volumen gefüllten Bauches als Geniestreich im Kampf gegen das Übergewicht erwiesen hätte. Wie bereits diskutiert, mag ein prall gefüllter Darmtrakt zwar kurzfristig den Appetit bremsen, jedoch kann er physiologische Regelkreise zur Appetit- und Gewichtsregulation, die auf fettstämmigen Signalen wie dem Leptin beruhen, offenbar nicht langfristig außer Wirkung setzen.

■ Schlussbetrachtung – Worauf uns die Evolution nicht vorbereiten konnte

In der Zusammenschau stellen wir fest, dass es zumindest bislang nicht gelingen will, eine schlüssige Hypothese zu entwickeln, um die moderne Adipositas-epidemie durch physiologische Mechanismen, die sich in früheren Phasen der Evolution zielgerichtet und mit gutem Grund entwickelt haben, zu erklären. Bei etwas anderer Betrachtung ist allerdings zu bedenken, dass es in prähistorischen Zeiten zwar schon Perioden üppiger Nahrungsverfügbarkeit gegeben haben mag, dass es aber Lebensumstände und insbesondere eine Kombination von Zusammensetzung und Verfügbarkeit der Nahrung wie in unserer modernen Industriegesellschaft bestimmt niemals zuvor gegeben hat. Demgemäß hatte die Evolution auch keine Gelegenheit, für diese Situation eine passende Antwort zu entwickeln. Wir müssen daher zur Kenntnis nehmen, dass die metabolischen Reaktionen auf solche Lebensumstände womöglich eher Zufallsprodukte als Ausdruck irgendeiner gezielten oder sinnvollen Strategie sind. Somit stellt sich am Ende die Frage, ob wir eigentlich nach einer Antwort suchen, die es nicht gibt.

Auch wenn keine plausible Erklärung auf der Grundlage einer vom Selektionsprinzip getriebenen Evolution gelingen mag, so hat die hier präsentierte Analyse immerhin Hinweise geliefert, welche Faktoren die stärksten Treiber der Adipositas-epidemie sein könnten. Und dabei fällt doch auf, dass die gesammelten Argumente auf einen besonderen Einfluss der speziellen Qualität und Zusammensetzung der Nahrung auf den „set point“, also auf den physiologisch angestrebten Sollwert, hinweisen. So eindeutig dies vermittelt, dass Regulative zur Beschaffenheit von Nahrungsmitteln die Volksgesundheit fördern könnten, so offen ist, wieweit derartige Eingriffe in einer liberalen Gesellschaft und Marktwirtschaft möglich und gewollt sind.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Wang YC, McPherson K, Marsh T, et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815–25.
2. Schober E, Rami B, Kirchengast S, et al. Recent trend in overweight and obesity in male adolescents in Austria: a population-based study. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 709–14.
3. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193–8.
4. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483–7.
5. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353–62.
6. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003; 423: 599–602.
7. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 7–11.
8. Speakman JR. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the „predation release“ hypothesis. *Cell Metab* 2007; 6: 5–12.
9. Harris RB. Role of set-point theory in regulation of body weight. *FASEB J* 1990; 4: 3310–8.
10. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621–8.
11. Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1109–17.
12. Montgomery MK, Hallahan NL, Brown SH, et al. Mouse strain-dependent variation in obesity and glucose homeostasis in response to high-fat feeding. *Diabetologia* 2013; 56: 1129–39.
13. Jimenez-Gomez Y, Mattison JA, Pearson KJ, et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab* 2013; 18: 533–45.
14. Speakman JR. If body fatness is under physiological regulation, then how come we have an obesity epidemic? *Physiology (Bethesda)* 2014; 29: 88–98.
15. Townsend MS, Aaron GJ, Monsivais P, et al. Less-energy-dense diets of low-income women in California are associated with higher energy-adjusted diet costs. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1220–6.
16. Carlson A, Frazao E. Food costs, diet quality and energy balance in the United States. *Physiol Behav* 2014; 134: 20–31.
17. Simpson SJ, Raubenheimer D. Obesity: the protein leverage hypothesis. *Obes Rev* 2005; 6: 133–42.
18. Martens EA, Tan SY, Dunlop MV, et al. Protein leverage effects of beef protein on energy intake in humans. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1397–406.
19. Theall CL, Wurtman JJ, Wurtman RJ. Self-selection and regulation of protein: carbohydrate ratio in foods adult rats eat. *J Nutr* 1984; 114: 711–8.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Clemens Fürsinn

Clemens Fürsinn studierte an der Universität Wien Biologie (Zoologie/Botanik). Auf Basis von Operationstechniken an Ratten, die er während eines Forschungsaufenthaltes 1985 an der Universität Groningen (Niederlande) erlernt hatte, erarbeitete er an der medizinischen Fakultät in Wien eine Doktorarbeit (1990). Unterbrochen durch einen weiteren Auslandsaufenthalt an der Universität Oxford (1995), widmet er sich seitdem an der Medizinischen Universität Wien der Grundlagenforschung zu physiologischen und pharmakologischen Fragestellungen auf dem Gebiet von Kraftstoffwechsel und Diabetes mellitus.



Betreuung von Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes*

E. Fröhlich-Reiterer

Kurzfassung: Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Als Pädiater sind wir in den unterschiedlichen Altersgruppen mit verschiedenen Herausforderungen konfrontiert. Bei der Betreuung von Jugendlichen sind dies vor allem: Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle, Essstörungen, Risikoverhalten, Eigenverantwortung übernehmen und die Transition.

Stoffwechselkontrolle: Im Rahmen der Pubertät kommt es durch die vermehrte Insulinresistenz und weitere hormonelle Einflüsse sowie einer teilweise schlechten Compliance zu einer Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle, die bei Mädchen stärker ausgeprägt ist als bei Buben. Das Risiko für die Entwicklung von Spätkomplikationen ist somit erhöht.

Essstörungen: Durch den erhöhten Insulinbedarf kann es, besonders bei Mädchen, zu einer vermehrten Gewichtszunahme kommen, was in weiterer Folge zu Essstörungen und Insulinmanipulation führen kann. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass 7,0 % der Jugendlichen mit T1D versus 2,8 % der Kontrollgruppe eine Essstörung haben.

Risikoverhalten: Die Pubertät ist auch geprägt von risikohaftem Verhalten. Jugendliche mit T1D haben eine gleich hohe Prävalenz an risikohaf-

tem Verhalten wie gesunde Jugendliche, nur mit geringer zeitlicher Verzögerung, aufgrund eines längerem Haftens im kindlichen Stadium durch die erhöhte elterliche Pflege- und Aufsichtspflicht.

Transition: Im Alter von 18–19 Jahren sollten die Patienten an den Erwachsenenmediziner übergeben werden. Diese Transition soll flexibel, je nach „Reife“ des Jugendlichen, geordnet und im Idealfall im Rahmen einer Transitionsklinik erfolgen. Auf diesem Gebiet ist noch viel zu tun, denn nur allzu oft sind die Jugendlichen leider „Lost in Transition“.

Schlüsselwörter: Typ 1-Diabetes mellitus, Jugendliche, Essstörungen, Risikoverhalten, Transition

Abstract: Care of youth with type 1 diabetes.

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is one of the most prevalent chronic metabolic diseases in childhood and adolescence. As paediatricians we have to deal with different challenges in different age groups. In the care of adolescents with T1D, these challenges are worsening of metabolic control during puberty, eating disorders, risk behaviour, self-management and transition.

Metabolic control: In adolescents with T1D physiological insulin resistance during puberty

is pronounced and in combination with hormonal changes and bad compliance leads to worsening of metabolic control, especially in girls. Therefore, the risk for microvascular complications increases during puberty.

Eating disorders: Insulin resistance also leads to higher insulin doses and weight gain, especially in girls, which subsequently might lead to eating disorders. A meta-analysis reports that 7.0% of youth with T1D have eating disorders compared to 2.8% of the peer group.

Risk behaviour: Puberty is also a time of experimentation and exploration. Adolescents with T1D have the same prevalence of risk behaviour compared to healthy control but with a time delay, because of greater parental care and involvement.

Transition: At the age of 18 to 19 youth with T1D should be transferred to the adult service. Transition should be a flexible, depending on the maturity of the adolescents, well-organized and well-prepared process ideally within a transition clinic. Regarding transition there is still a lot of work to do, because adolescents with T1D are still often lost in transition. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (4): 106–8.**

Keywords: Type 1 diabetes, adolescents, eating disorders, risk behaviour, transition

■ Einleitung

Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit einer weltweit stark steigenden Inzidenz [1, 2]. In Österreich hat sich die Inzidenz des T1D in den letzten 10 Jahren verdoppelt [3]. Als Pädiater sind wir in den verschiedenen Altersgruppen mit unterschiedlichen Herausforderungen in der Betreuung konfrontiert. In Bezug auf Jugendliche sind dies vor allem: Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle im Rahmen der Pubertät, Essstörungen, Risikoverhalten, Eigenverantwortung übernehmen und die Loslösung sowohl von den Eltern als auch die Transition zu den Erwachsenenmediziner.

■ Stoffwechselkontrolle

Das Risiko für die Entwicklung von Spätkomplikationen ist in der Pubertät deutlich erhöht [4]. Durch die physiologische Insulinresistenz, den damit verbundenen vermehrten Insulinbedarf und durch hormonelle Einflüsse ist die Stoffwechselkontrolle oft trotz großer Bemühungen schlecht, was zu Frustration und schlechter Compliance führen kann. Weiters ist die

Compliance bei Jugendlichen, die in der Pubertät an T1D erkranken, häufig schlecht, da sie die Erkrankung sehr oft nicht akzeptieren können.

Zahlreiche Studien berichten über eine Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle während der Pubertät, die bei Mädchen stärker ausgeprägt ist als bei Buben [5, 6].

Auch in einer deutsch-österreichischen Studie im Rahmen der DPV-Initiative (deutsch-österreichisches multizentrisches Netzwerk zur Diabetes-Patientenverlaufsdokumentation) konnte gezeigt werden, dass es in der Pubertät, besonders bei Mädchen, zu einer Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle kommt [6] (Abbildung 1).

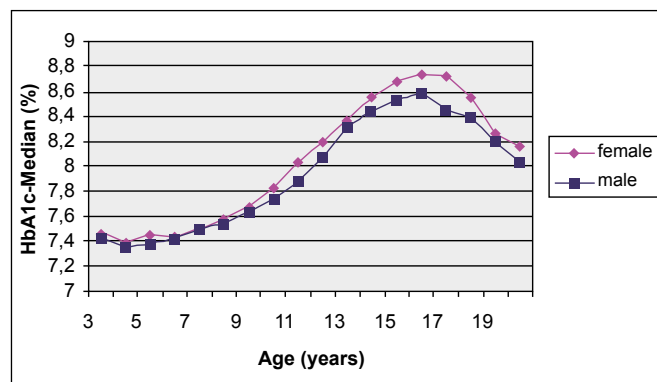


Abbildung 1: Stoffwechselkontrolle abhängig von Alter und Geschlecht. Modifiziert nach [6].

*Auszugsweiser Nachdruck aus: Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163 (9), mit Genehmigung des Springer-Verlags.

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Korrespondenzadresse: Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Auenbruggerplatz 34, A-8036 Graz, E-mail: elke.froehlich-reiterer@medunigraz.at

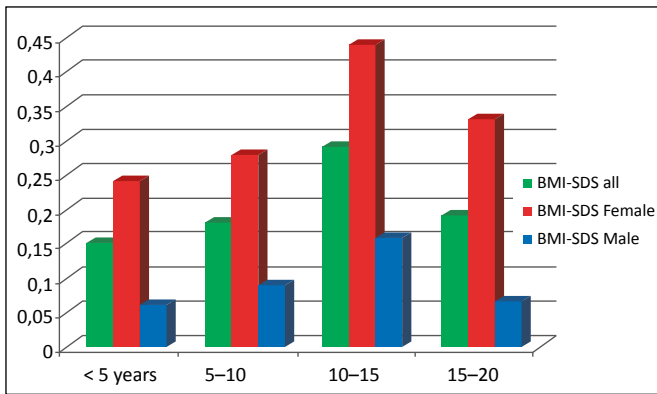


Abbildung 2: BMI-SDS-Zunahme bezogen auf Alter bei Diabeteserstmanifestation. Adjustiert für Alter bei EM, BMI nach EM, Diabetesdauer, Insulintherapie, Insulinosidose und Insulinanaloga. Modifiziert nach [7]. (EM = Erstmanifestation)

Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle sind: höheres Alter (Pubertät), Geschlecht (Mädchen), längere Diabetesdauer, sozioökonomischer Status, Migranten, Insulinabgabe durch Injektionen versus Insulinpumpe, weniger Arztbesuche, depressive Symptome und diabetesabhängige Familienkonflikte [5, 6]. Das hohe HbA_{1c} ist wiederum Risikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Ketoazidose und von Spätkomplikationen.

■ Essstörungen

Durch den höheren Insulinbedarf in der Pubertät kann es auch zu vermehrter Gewichtszunahme, speziell bei Mädchen, kommen. In einer rezenten Arbeit, im Rahmen der DPV-Initiative, konnten wir zeigen, dass vor allem Mädchen, die in der Pubertät an T1D erkranken und auf eine intensivierete Insulintherapie eingestellt sind, im Laufe der Erkrankung am meisten an BMI zunehmen [7] (Abbildung 2).

Dieser vermehrten Gewichtszunahme versuchen manche Patienten mit Insulinmanipulation bzw. Weglassen von Insulin entgegen zu wirken, was zu einer weiteren Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle und zu Essstörungen führen kann. In einer Metaanalyse bzgl. Essstörungen von Jugendlichen mit T1D wird beschrieben, dass 39,3 % der Jugendlichen mit T1D versus 32,5 % der gesunden Kontrollgruppe ein gestörtes Essverhalten und 7,0 % der Jugendlichen mit T1D versus 2,8 % der Kontrollgruppe eine Essstörung (Anorexie, Bulimie oder Binge Eating) aufwiesen [8].

In einer österreichischen Studie betreffend Essstörungen und Insulinmanipulation haben von 241 Jugendlichen mit T1D 71 Jugendliche (29,5 %) angegeben, dass sie Insulinmanipulationen in Form von Über- oder Unterdosierung durchführen. Weitere 27,8 % der Jugendlichen gaben an, dass sie Managementprobleme haben (essen ohne zu spritzen, Spritzen ohne zu essen ...) und nur 42,7 % gaben an, die Therapie korrekt durchzuführen [9].

■ Risikoverhalten

Die Pubertät ist auch gezeichnet von risikohaftem Verhalten. Jugendliche sind erlebnisorientiert und diese Erlebnisorientiertheit sorgt für Experimentierfreudigkeit. So berichtet z. B. eine amerikanische Studie, dass die Zunahme der Prävalenz

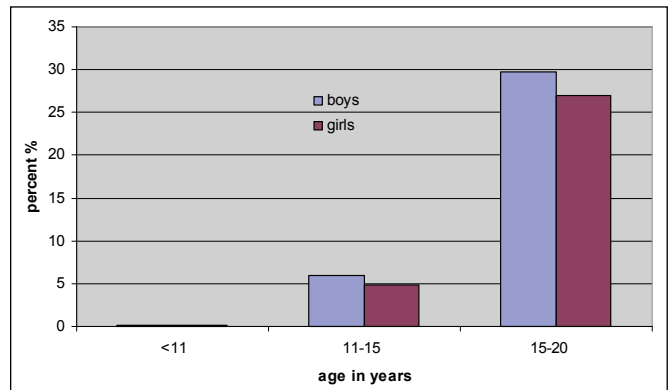


Abbildung 3: Anteil der Raucher getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe bei über 25.700 Patienten mit T1D (bis 20 Jahre). Analyse aus dem DPV-System. Modifiziert nach [11].

von Alkoholkonsum bei jugendlichen Diabetikern zwar verzögert ist, das Ausmaß ist jedoch nicht von der Peer-Gruppe zu unterscheiden [10].

Ähnliche Daten fanden wir in Bezug auf Rauchen im Rahmen der DPV-Initiative. Beinahe 30 % der jugendlichen Diabetiker im Alter von 15–20 Jahren gaben an zu rauchen. In der Gruppe der 11-Jährigen ist das Rauchen vernachlässigbar selten (0,1 %). In der Gruppe der 11–15-Jährigen geben 5 % an zu rauchen und in der Altersgruppe der 15–20-Jährigen fanden wir einen sprunghaften Anstieg der Raucherquote auf 28,4 % [11] (Abbildung 3).

Jugendliche mit T1D haben somit eine gleich hohe Prävalenz an risikohaftem Verhalten wie gesunde Jugendliche, nur mit geringer zeitlicher Verzögerung aufgrund eines längeren Haftbleibens im kindlichen Stadium durch die erhöhte elterliche Pflege- und Aufsichtspflicht.

Trotz intensiver Auseinandersetzung mit der Gesundheit (Arztkontakte, Schulungen ...) greifen Jugendliche mit T1D zwar später, aber gleich häufig zu Zigaretten und Alkohol. Jugendliche sollten deshalb zum richtigen Zeitpunkt Nachschulungen zu den Themen Alkohol, Rauchen, Drogen, Verhütung und Schwangerschaft erhalten.

■ Eigenverantwortung

Die Adoleszenz ist auch die Zeit, in der die Jugendlichen Eigenverantwortung für ihre Erkrankung und Therapiedurchführung übernehmen sollten. In dieser Zeit sollen Jugendliche adäquat geschult werden. Bei Diabetes-Erstmanifestation in der Pubertät werden vor allem die Jugendlichen geschult, aber auch ihre Eltern sollten geschult werden, da die Verantwortung für die Therapiedurchführung nicht alleine auf die Jugendlichen übertragen werden darf. Bei Diabetes-Erstmanifestation in der frühen Kindheit ist es wichtig, dass regelmäßige Folgeschulungen je nach Alter und Reife des Kindes stattfinden, damit dem Kind bzw. später dem Jugendlichen altersadäquate Aufgaben in der Therapiedurchführung übertragen werden. Diabetescamps für Kinder und Jugendliche mit T1D haben sich diesbezüglich sehr bewährt.

Verschiedene Studien berichten, dass sich bei Jugendlichen mit T1D die Unterstützung der Eltern im Management der

Diabetestherapie positiv auf das Outcome auswirkt. Ein übermäßiges Involviert-sein der Eltern wirkt sich allerdings negativ auf die Stoffwechselkontrolle und das Selbstmanagement aus [12]. Somit ist es für die Eltern wichtig, eine Balance zwischen Behüten und Loslassen und zwischen Vertrauen und Kontrolle zu finden.

Es ist jedoch nicht immer leicht zu entscheiden, wie viel bzw. wenig Eigenverantwortung man dem Einzelnen überlassen kann und darf – das sollte individuell für jeden Patienten entschieden werden.

■ Transition

Im Alter von 18–19 (20) Jahren sollten die Patienten an den Erwachsenenmediziner übergeben werden. Diese Loslösung nach vielen Jahren der Betreuung ist für beide Seiten nicht immer leicht und man sollte diese Transition flexibel, je nach „Reife“ des Jugendlichen, gestalten. Zum Thema Transition wurden von den internationalen Gesellschaften, der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) und auch der ADA (American Diabetes Association), Guidelines erstellt [12, 13].

Die ISPAD-Guidelines betonen, dass die Übergabe gut geplant werden soll und dass keine „Lücke“ in der Betreuung entstehen soll. Transitionskliniken sollen eingerichtet werden und es soll eine Verbindung zwischen Pädiatrischem und Internistischem Zentrum bestehen [12]. Die ADA (American Diabetes Association) empfiehlt, dass mit der Vorbereitung 1 Jahr vor Transfer begonnen werden soll. Besonderer Fokus soll auf Selbstmanagement und Selbstverantwortung gelegt werden und es soll eine geschriebene Zusammenfassung (aktuelle Problemliste, Medikation, Stoffwechselkontrolle...) vorliegen [13].

Spezielle Transitionskliniken und Internistische Kliniken, die auf die Bedürfnisse der Jugendlichen eingehen und bei denen eine Verbindung zwischen Pädiatrischem und Internistischem Zentrum besteht, haben sich sehr bewährt. Auf diesem Gebiet ist aber noch viel zu tun, denn nur allzu oft sind die Jugendlichen leider noch immer „Lost in Transition“.

Literatur:

1. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55: 2142–7.
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E et al. EURODIAB Study Group Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study *Lancet* 2009; 373: 2027–33.
3. Schober E, Waldhoer T, Rami B et al. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. *J Pediatr* 2009; 155: 190–3.
4. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 257–69.
5. Wood JR, Miller KM, Maahs DM et al. T1D exchange Clinic Network. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035–7.
6. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 447–53.
7. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S et al. DPV-Wiss Study Group and German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014; 99: 738–43.
8. Young V, Eiser C, Johnson B et al. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systemic review with meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2013; 30: 189–98.
9. Schober E, Wagner G, Berger G et al. Prevalence of intentional under- and overdosing of insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2011; 12: 627–31.
10. Martinez-Aguayo A, Araneda JC, Fernandez D et al. Tobacco, alcohol and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 265–71.
11. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J et al. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatric* 2009; 154: 20–3.
12. Cameron FJ, Amin R, de Beaufort C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 245–56.
13. Peters A, Laffel, the American Diabetes Association Transition Working Group (2011) Diabetes care for emerging adults: Recommendation for transition from pediatric to adult diabetes care system. *Diabetes Care* 2011; 34: 2477–85.

Der Schilddrüsenfall: Auftreten eines Morbus Basedow bei chronischer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)

M. Weissel, Wien

Dem kürzlich verstorbenen Herrn Univ.-Professor Dr. med. Horst Schleusener, Berlin, einem Pionier der Immunologie der Schilddrüse, in Gedenken gewidmet.

Unter dem Begriff „Hashitoxikose“ versteht man das Auftreten einer Hyperthyreose im Rahmen einer chronischen Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) [1]. Erklärt werden solche Phasen der Hyperthyreose als Folgen des Zellerfalls am Beginn der Erkrankung. Dass es auch andere – zugegebenermaßen seltene – Ursachen einer Hyperthyreose bei der Hashimoto-Thyreoiditis geben kann, sollen die folgenden 2 Fallbeschreibungen aus meiner Ordination zeigen:

■ Fall 1

Die 44-jährige Patientin suchte im Juni 1996 erstmals meine Ordination zur Abklärung ihrer Schilddrüsensituation auf, da bei ihr im Rahmen einer Routineuntersuchung auf Osteoporose ein erniedrigtes Trijodthyronin (T3) festgestellt wurde.

Die Untersuchung ergab eine palpable diffuse Struma mit stark aufgelockerter, insgesamt verminderter Echogenität mit deutlich erhöhten Thyreoperoxidase- (TPO-) und Thyreoglobulin- (Tg-) Antikörpern (TPO-Ak 1287 IU/ml, Tg-Ak 436 IU/ml) bei normaler Funktion der Schilddrüse (TSH 0,43 mU/l, freies T4 1,0 ng/dL). Die Patientin gab an, dass ihre Großmutter eine Struma gehabt hätte und dass sie selbst zu Thermophilie neige. Insgesamt ergab sich somit das Bild einer hypertrophen Form einer chronischen Autoimmunthyreoiditis (Morbus Hashimoto). Nach 3 Monaten Therapie mit 100 µg Jod-Thyroxin (T4) wurde auf reines L-T4 (zunächst 100 µg, dann nach 6 Monaten auf 50 µg/die) umgestellt.

Mitte Mai 1997 kam die Patientin mit dem klinischen Bild einer Hyperthyreose (innerliche Unruhe, Tachykardie, gesteigerter Appetit, Diarrhoe, Effluvium), die sich im Labor bestätigte. Auch das Szintigramm zeigte trotz laufender Therapie mit 50 µg L-T4/Tag das typische Bild einer Hyperthyreose mit einem stark erhöhten Gesamt-Uptake von 24 % (Abb. 1).

Die L-T4-Therapie wurde daraufhin sofort abgesetzt und mit einer thyreostatischen Therapie mit Methimazol (60 mg/die), anfangs begleitend mit Propranolol (30 mg/die), begonnen. Propranolol konnte nach 14 Tagen wieder abgesetzt werden. Die Methimazol-Dosis wurde nach 6 Wochen bereits auf 5 / 10 mg (alternierend) pro Tag reduziert. Ab November 1997 benötigte sie nur mehr 5 mg/die, im Juli 1998 nur mehr 3 × pro Woche 5 mg.

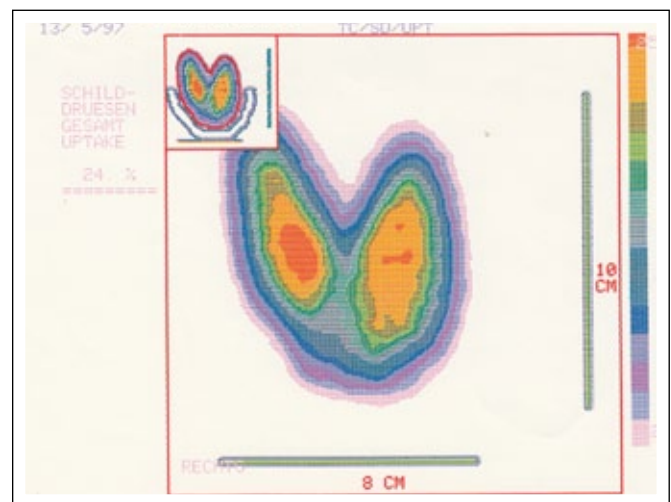


Abbildung 1: Fall 1: Szintigraphie: typisches Bild einer Hyperthyreose

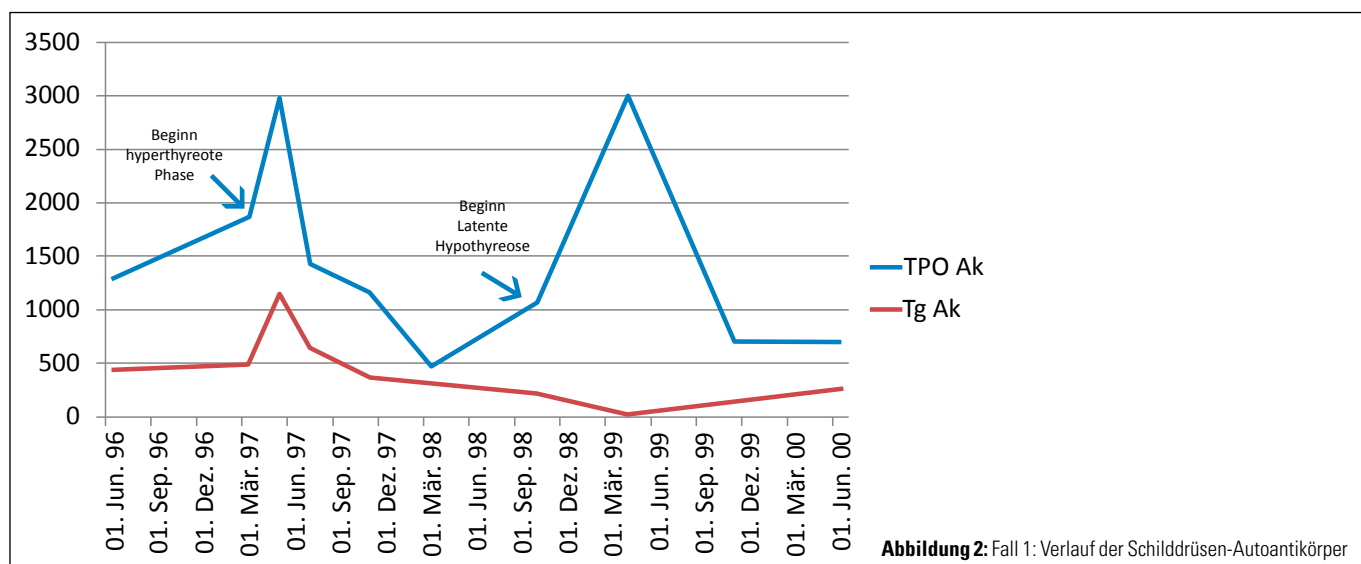


Abbildung 2: Fall 1: Verlauf der Schilddrüsen-Autoantikörper

Tabelle 1: Verlauf der Schilddrüsenfunktion und TRAK bei Fall 1

Datum	Freies T4 (ng/dl; normal: 0,5–1,7)	TSH (mU/l; normal: 0,40–4,00)	TRAK (U/l; normal < 10)
20.06.1996	1,0	0,43	0
09.05.1997	> 5,0	0,03	22
02.07.1997	0,1	0,99	94,5
17.11.1997	0,4	3,18	> 405
16.03.1998	0,8	0,51	> 405
27.07.1998	0,8	3,03	> 405
12.10.1998		8,69	> 405
08.02.1999	0,8	5,49	> 405
21.06.1999	1,4	6,56	> 405
11.11.1999	0,7	8,3	> 405
26.06.2000	1,6	0,90	> 405

Im Oktober 1998 klagte die Patientin über Gewichtszunahme und zunehmende Thermophilie, verbunden mit einem TSH- (8,6 mU/l) und Antikörperanstieg (Abb. 2, Tab.1). Es ergab sich zunächst der Verdacht auf eine latente (Methimazol-induzierte?) Hypothyreose, weshalb Methimazol abgesetzt wurde. Da das TSH auch nach Absetzen über die Norm erhöht blieb (08.02.1999: 5,4 mU/l), wurde mit einer L-Thyroxin-Therapie begonnen; zunächst mit 50 µg/Tag, dann – bei einem TSH von 8,3 mU/l (Nov. 1999) – mit 100 µg/Tag. Diese Dosis wurde bei subjektivem Wohlbefinden der Patientin und normalen Werten (TSH 26.06.2000: 0,9 mU/l) bis Mitte 2000 beibehalten. Ab da liegen keine weiteren Daten vor, da die Patientin auf ihren Wunsch im Juni 2000 zu weiteren Kontrollen einer Spitalsambulanz zugewiesen wurde.

Fall 2

Bei der Patientin ist laut ihrer Aussage seit dem 54. Lebensjahr eine Hypothyreose bekannt, wobei sie aber nur 2 Jahre Tabletten dagegen eingenommen habe. In der Familie sind keine Erkrankungen der Schilddrüse bekannt. Zur einzigen Tochter besteht allerdings kein Kontakt. Mit 60 Jahren suchte die Patientin erstmals meine Ordination auf, da auswärts ein gering erhöhtes TSH (6,2 mU/l) festgestellt wurde. Die Unter-

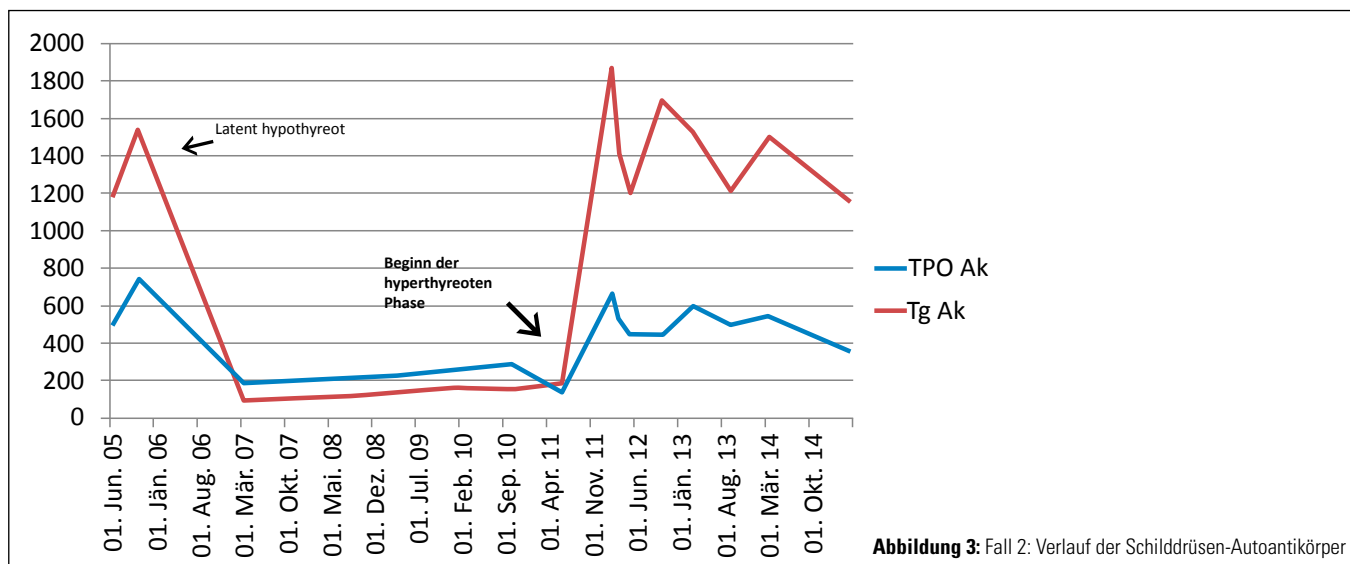
Tabelle 2: Verlauf der Schilddrüsenfunktion und TRAK bei Fall 2

Datum	Freies T4 (pmol/l; normal: 7–17)	TSH (mU/l; Normal 0,27–4,20)	TRAK (U/l; normal < 2)
14.06.2011	16,3	1,19	Nicht bestimmt
29.02.2012	17,4	0,02	13,2
28.03.2012	5,5	18,6	9,3
23.05.2012	11,9	1,43	6,8
03.10.2012	11,3	0,31	6,1
06.03.2013	11,8	0,29	5,4
02.09.2013	11,0	0,17	6,1
10.03.2014	8,9	1,35	4,5
03.11.2014	9,4	1,51	3,6
22.04.2015	8,2	3,80	2,9

suchung ergab das typische Bild einer chronischen Autoimmunthyreoiditis bei nicht palpabler, im Ultraschall echoarmer Schilddrüse und massiv erhöhten Autoantikörpern (Tg-AK > 3000 IU/ml, TPO-AK > 1000 IU/ml). Da das TSH mit 2,4 mU/l normal war, wurde zunächst keine Therapie verordnet.

2 Jahre später suchte die Patientin neuerlich meine Ordination auf. Wegen einer latenten Hypothyreose (TSH 4,7 mU/l) wurde bei weiterhin deutlich erhöhten Antikörper-Konzentrationen mit 50 µg L-Thyroxin pro Tag (entsprechend einer Wochendosis von 350 µg) begonnen. Der Verlauf der Antikörpertiter ab diesem Zeitpunkt ist Abbildung 3 zu entnehmen. Bei der ersten Kontrolle 1½ Jahre später (März 2007) waren die Antikörper deutlich abgefallen. Die nächsten 4 Jahre zeigten bei halbjährlichen Kontrollen weiterhin nur mäßig erhöhte Tg- und TPO-Antikörper. Die Therapie wurde geringfügig reduziert (250 µg L-T4/Woche).

Im Februar 2012 suchte die Patientin akut meine Ordination auf, da sie beim Tennis spielen plötzlich Herzjagen und Schwindel verspürte, weshalb sie präkollaptisch die Trainerstunde abbrechen musste. Die klinische Untersuchung inklusive EKG ergab ein vorher nicht bekanntes tachykardes (98–123/min) Vorhofflimmern und einen RR von 105/70 mmHg.

**Abbildung 3:** Fall 2: Verlauf der Schilddrüsen-Autoantikörper

In Unkenntnis der aktuellen Schilddrüsenfunktion wurde mit 3 × 1 Tablette Amiodaron (= 600 mg/Tag) eine Rhythmisierung angestrebt. Mit der Thyroxin-Therapie wurde aufgehört.

Bei der Kontrolle eine Woche später bestand bereits normofrequenter Sinusrhythmus (71/min) bei einem wieder normalen RR von 120/80 mmHg. Die retrospektiv unmittelbar vor Amiodarongabe erhobenen Schilddrüsenwerte ergaben eine Hyperthyreose (TSH 0,02 mU/l) mit einem abrupten massiven Anstieg der Antikörperwerte (Abb. 3, Tab. 2). Die erstmals gemessenen TSH-Rezeptorantikörper- (TRAK-) Konzentrationen waren mit 13,2 IU/L ebenfalls pathologisch erhöht (normal < 2). Amiodaron wurde abgesetzt und mit 40 mg Thiamazol, kombiniert mit 20 mg Propranolol pro Tag begonnen. Da das TSH 14 Tage später trotz Reduktion von Thiamazol auf 5 mg/Tag mit 18,6 mU/l im hypothyreoten Bereich lag und die Patientin sich wieder wohl fühlte, wurde die medikamentöse Therapie auf Wunsch der Patientin beendet.

Bei vierteljährlichen Kontrollen seit 2011 fühlte sich die Patientin wohl und körperlich voll leistungsfähig. Die Tg- und TPO-Antikörper sind bei normaler, bzw. zuletzt beginnend grenzwertig reduzierter Schilddrüsenfunktion weiterhin massiv erhöht (siehe Abb. 3). Die TRAK-Werte zeigen aber eine kontinuierlich rückläufige Tendenz und waren zuletzt (April 2015) fast wieder normal (siehe Abb. 3).

■ Diskussion

Bei beiden vorgestellten Fällen besteht eine chronische Autoimmunthyreoiditis mit periodisch wechselnder Funktionslage. Die dokumentierten Antikörperverläufe zeigen zeitgleiche Sprünge der Konzentrationen mit den Phasen der Funktionsstörung. Diese Antikörperkonzentrationsanstiege sind leider gleichzeitig und nicht vor dem Eintreten der Funktionsstörung. Bei beiden Patientinnen waren in der hyperthyreoten Phase die TRAK hoch positiv und somit die Diagnose eines Morbus Basedow in dieser Phase gesichert.

Der Verlauf der Funktionsstörungen (Auftreten einer Hyperthyreose nach Jahren einer Hypothyreose) entspricht bei beiden Patientinnen nicht der definierten Entität einer „Hashitoxikose“ (ICD-10-Code: E06.3), bei der die Hyperthyreose nur initial [1, 2] als Folge eines Zellzerfalles auftritt [3]. Vielmehr handelt es sich um Phasen eines Morbus Basedow bei chronischer Autoimmunthyreoiditis.

Die erste gut dokumentierte Beschreibung eines Patienten mit Morbus Basedow im Laufe einer chronischen Hypothyreose stammt von Olczak et al. aus dem Jahr 1978 [4]. Takasu et al. [5] haben 1990 über acht Fälle mit Morbus Basedow nach Hashimoto-induzierter Hypothyreose berichtet. Manche dieser Patienten hatten, so wie unsere Patientinnen, nur vorübergehend einen Morbus Basedow, manche einen permanenten Morbus Basedow. Andere blieben – so wie unser Fall 1 (siehe Tab. 1) – trotz Anstiegs der TSH-Rezeptorantikörper hypothyreot. Sie führen das – ebenso wie Kraiem et al. [6] nach Beobachtung einer Patientin, die mehrfach zwischen Basedow und Hypothyreose wechselte – auf ein Wechselspiel von stimulierenden und blockierenden TSH-Rezeptorautoantikörpern zurück.

Seit diesen ersten Beschreibungen tauchen in der Literatur immer wieder wechselhaft gut dokumentierte Fallberichte auf. Bei einem 11-jährigen Mädchen konnte von einer australischen Gruppe der Wechsel von Hashimoto zu Basedow sogar im Ultraschall der Schilddrüse dokumentiert werden [7]. Die jüngsten, mir zugänglichen Kasuistiken stammen aus 2014 und beschreiben 3 Asiatinnen aus Pakistan [8], bzw. ein Kind – dieses allerdings ohne TSH-Rezeptorantikörper [9]. Über die exakte Prävalenz solcher Verlaufsformen existieren keine Zahlen – in Internet-Selbsthilfeforen berichten aber einige Patientinnen über solche Erfahrungen.

■ Die „Take-home-Message“ aus den Fallberichten:

- 1) Patienten mit chronischer Hashimoto-Thyreoiditis sollten regelmäßig kontrolliert werden, um möglichst früh einen Wechsel der Funktionslage (eben nicht nur Verschlechterung einer Hypothyreose, sondern auch Entwicklung einer Hyperthyreose) mit entsprechender Konsequenz zu erfassen. Die einmalige Feststellung, dass eine Substitution ausreichend ist, sollte nicht genügen.
- 2) Leider kann das Auftreten eines Morbus Basedow bei chronischer Autoimmunthyreoiditis durch regelmäßiges Messen der Antikörperkonzentration nicht vorhergesagt werden, da diese zumindest bei den hier vorgestellten Fällen erst mit der gestörten Funktionslage ansteigen.
- 3) Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis sollten auf die Möglichkeit des seltenen Auftretens einer Hyperthyreose aufmerksam gemacht werden.

Literatur:

1. Flexikon. doccheck.com/de/Hashitoxikose (abgefragt am 2.7.2015)
2. Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). Up to Date; last update 11.8.2014
3. Fatourechi V, McConahey WM, Woolner B. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. Mayo Clin Proc 1971; 46: 628.
4. Olczak S, McCulloch AJ, Clark F. Thyrotoxic Graves' disease after primary hypothyroidism. Br Med J 1978; 2: 666.
5. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakawa M, Komyia I, Nagasawa Y, Asawa T. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 33: 687.
6. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Sheinfeld M. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 211.
7. Champion B, Gopinath B, Ma G, El-Kaissi S, Wall JR. Conversion to Graves' hyperthyroidism in a patient with hyperthyroidism due to Hashimoto's thyroiditis documented by real-time thyroid ultrasonography. Thyroid 2008; 18: 1135.
8. Furqan S, Haque N, Islam N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. BMC Research Notes 2014; 7: 489.
9. Dunne C, De Luca F. Long-term follow-up of a child with autoimmune thyroiditis and recurrent hyperthyroidism in the absence of TSH-receptor antibodies. Case Reports in Endocrinology 2014; Article ID 749576, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/749576>

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel
A-1080 Wien, Schlösselgasse 1/9
E Mail:
michael.weissel@meduniwien.ac.at



Ein Hormon stellt sich vor: Klotho

G. Vila

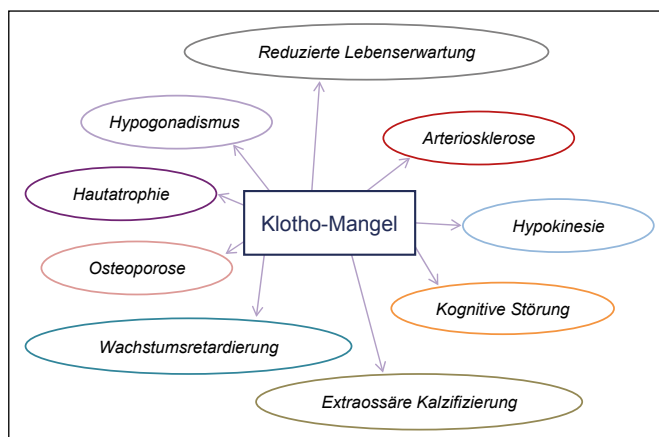


Abbildung 1: Phänotyp der Klotho^{0/0} Maus.

■ Einleitung

Klotho wurde 1997 als ein für die Lebenserwartung verantwortliches Gen entdeckt, und deswegen auch nach der griechischen Göttin benannt, die den Lebensfaden spinnt [1]. Die Überexpression von Klotho verlängert die Lebensdauer, und Klotho-defiziente Mäuse zeigen beschleunigte Atherosklerose, Osteoporose, ektope Kalzifizierungen, sowie Atrophie der Haut und anderer Organe (Abb. 1, Tab. 1) [1, 2]. Polymorphismen des Klotho-Gens sind auch mit einer kürzeren Lebensdauer bei Menschen assoziiert [3].

■ Expression und Signalweg

Die Hauptprodukte des Klotho-Gens sind ein Transmembranprotein (membrangebundenes Klotho) und eine sezernierte Form (zirkulierendes Klotho), die Rezeptor-, Enzym- und Hormon-Eigenschaften haben (Abb. 1) [4]. Das membrangebundene Klotho wird in mehreren Geweben exprimiert. Im renalen distalen Tubulus dient das membrangebundene Klotho als Korezeptor für FGF23 und reguliert den Phosphatstoffwechsel, bzw. erhöht die FGF23-induzierte Phosphatsekretion (Tab. 1).

Tabelle 1: Regulierung der Klotho-Genexpression

Stimulierend	Inhibierend
Phosphatmangel	Angiotensin II
Trijodthyronin	Entzündung (bakterielles Endotoxin)
PPAR-gamma-Agonisten	Hypovolämie
Erythropoietin	Hypoxie
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
Rapamycin	
Fosinopril, Losartan	

Beta-Klotho, ein Mitglied der Klotho-Proteinfamilie, wirkt in Adipozyten und Hepatozyten als Korezeptor für FGF19 und reguliert die Adipogenese und den Glukose-Stoffwechsel [5].

Die extrazelluläre Domäne des membrangebundenen Proteins kann abgetrennt und in die Zirkulation sezerniert werden. In vitro übt diese Domäne eine β-Glukuronidase-Wirkung aus und aktiviert den TRPV5-Kationenkanal im distalen Tubulus [6].

■ Wirkungen auf den Glukose-Stoffwechsel

Das sezernierte Klotho hat endokrine Wirkungen. Die wichtigste davon ist die Hemmung des Insulin- und IGF1-Rezeptor-Signaltransduktionsweges und dadurch auch der Glukose-Aufnahme in der Zelle. Dies ist der Hauptmechanismus für den Anti-Aging-Effekt von Klotho. Klotho erhöht auch die Glukose-induzierte Insulin-Sekretion in vitro, wirkt antidiabetogen in Tierversuchen und ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermindert [7].

■ Assoziation mit Wachstumshormonspiegel

Klotho-defiziente Mäuse zeigen eine Wachstumsretardierung. Bei Menschen findet sich eine inverse Korrelation zwischen zirkulierendem Klotho und Alter: Serum-Klotho ist höher bei Kindern und sinkt dann mit zunehmendem Alter. Darüberhinaus ist Klotho niedriger bei Kindern mit Wachstumshormondefizienz und erhöht bei Wachstumshormon-sezernierenden Hypophysenadenomen [8, 9].

■ Klotho und Elektrolytstörungen

FGF23 wird von Osteozyten sezerniert, wirkt nur auf Klotho-exprimierende Gewebe und kontrolliert die Phosphat-Homöostase bzw. erhöht die Phosphaturie und wirkt phosphatsenkend. Aus diesem Grund führt der Mangel von Klotho zur Hyperphosphatämie und dadurch zu extraossären bzw. vaskulären Verkalkungen [10]. Bei einer Translokation, die mit erhöhter Klotho-Expression assoziiert ist, wurden Phosphatmangel-Rachitis und Hyperparathyroidismus beschrieben [11]. Klotho-Expression ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unabhängig von der Ätiologie extrem reduziert [4].

■ Ausblick

Klotho reguliert die Phosphat-Homöostase, die Insulin-IGF1-Wirkung, den Glukosestoffwechsel, den Alterungsprozess und hat Ko-Rezeptor-, Enzym- und Hormon-Eigenschaften. Bis dato sind keine Rezeptoren für das zirkulierende Klotho identifiziert. Dennoch wird Klotho nicht nur als potentieller

Biomarker, sondern auch als ein vielversprechendes therapeutisches Target in der Behandlung von akuter und chronischer Niereninsuffizienz gesehen.

Literatur:

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
2. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 2005; 309: 1829–33.
3. Invidia L, Salvioli S, Altieri S, et al. The frequency of *Klotho* KL-VS polymorphism in a large Italian population, from young subjects to centenarians, suggests the presence of specific time windows for its effect. *Bio-gerontology* 2010; 11: 67–73.
4. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of *Klotho*: from gene to function in aging. *Endocr Rev* 2015; 36: 174–93.

5. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of *betaKlotho* and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007; 282: 26687–95.
6. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The *beta-glucuronidase klotho* hydrolysis and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490–3.
7. Lin Y, Sun Z. In vivo pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene *Klotho*: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1444–58.
8. Wolf I, Shahmoon S, Ben Ami M, et al. Association between decreased *klotho* blood levels and organic growth hormone deficiency in children with growth impairment. *PLoS One* 2014; 9: e107174.

9. Schmid C, Neidert MC, Tschopp O, Sze L, Bernays RL. Growth hormone and *Klotho*. *J Endocrinol* 2013; 219: R37–57.

10. Nakatani T, Ohnishi M, Razaque MS. Inactivation of *klotho* function induces hyperphosphatemia even in the presence of high serum fibroblast growth factor 23 levels in ge-

netically engineered hypophosphatemic (Hyp) mouse model. *FASEB J* 2009; 23: 3702–11.

11. Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C, et al. A translocation causing increased *alpha-klotho* level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3455–60.

Korrespondenzadresse:

Ass. Prof. PD Dr. med. Greisa Vila
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) (Mix50) 100 E/ml, Injektionslösung in [Patrone/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) (Mix50) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) (Mix50): Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), ([2,20 mg/ml]), Phenol ([0,80 mg/ml]), ([1,00 mg/ml]), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** April 2011

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III:** m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand der Information:** Juli 2014

■ Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men

Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, et al. *Endocr J* 2015; 62: 423–30.

Hintergrund und Zielsetzung

Adipositas steht in engem Zusammenhang mit Hypertonie und ist ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität. Darüber hinaus werden bei adipösen Männern häufig niedrige Testosteronspiegel beobachtet. Sowohl niedrige Serum-Testosteronspiegel als auch hoher Blutdruck stehen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheiten. Hierbei gilt der nicht-invasiv mit Hilfe der Pulswellenanalyse gemessene zentrale Blutdruck gegenüber dem am Arm gemessenen Blutdruck als zuverlässiger für die Prädiktion kardiovaskulärer Krankheiten.

In dieser aktuellen Studie untersuchten japanische Sportwissenschaftler bei übergewichtigen und adipösen Männern, die sich einem 12-wöchigen Programm mit Lebensstilveränderungen unterzogen, wie sich Testosteron auf den zentralen Blutdruck auswirkt. Ziel war die Überprüfung ihrer Hypothese, wonach sich der Testosteronspiegel durch diätetische Maßnahmen und körperliches Training erhöht und dadurch zur Absenkung des zentralen Blutdrucks beiträgt.

Methoden

Die rekrutierten Patienten (Alter: 51 ± 2 Jahre) unterzogen sich über 12 Wochen einem angeleiteten Ernährungsregime mit reduzierter Kalorienzufuhr und einem sich an Intensität steigenden Trainingsprogramm. Jeweils vor und nach der 12-wöchigen Lebensstil-Anpassung wurden die anthropometrischen Messungen und die biochemischen Analysen vorgenommen.

Bisherige Studien

Für ältere Männer mit einem hohen Serum-Testosteronspiegel war das Risiko, innerhalb von fünf Jahren von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen zu sein, signifikant erniedrigt [1]. Bei hypogonadalen Männern bewirkt die Anhebung des Serum-Testosterons auf physiologische Werte eine progressive Abnahme des (Über-) Gewichts, des Bauchumfangs und des BMI [2]. Mit der European Male Ageing Study (EMAS) wurde erstmals für die allgemeine Bevölkerung gezeigt, dass eine moderate Gewichtsreduktion mit einem Anstieg des Testosteronspiegels verbunden ist [3]. Die 6-monatige Behandlung mit 1 % Testosteron-Gel verbesserte bei symptomatischen Männern mit niedrigem bis normalem Testosteronspiegel die Körperzusammensetzung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität [4].

Aktuelle Ergebnisse

Das Lifestyle-Programm wurde von 44 Männern abgeschlossen. In den 12 Wochen verringerten sich der Body Mass Index

von 29 ± 1 auf 25 ± 1 kg/m², der Bauchumfang von 100 ± 2 auf 88 ± 2 cm und das LDL-Cholesterin von $3,2 \pm 0,2$ auf $2,7 \pm 0,2$ mmol/l. Der Spiegel an Gesamttestosteron hatte sich signifikant von $12,3 \pm 0,9$ auf $13,2 \pm 1,1$ nmol/l erhöht.

Messungen des Blutdrucks nach Riva-Rocci und des zentralen systolischen Blutdrucks ergaben jeweils niedrigere Werte als vor Beginn der Lifestyle-Intervention ($124/85$ mmHg versus $119/75$ mmHg bzw. 114 versus 101 mmHg). Diesbezüglich wurde eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Veränderung des zentralen systolischen Blutdrucks und der Abnahme des Körpergewichts sowie eine signifikante negative Korrelation zwischen der Veränderung des Serum-Testosteronspiegels und der des zentralen Blutdrucks registriert.

In einer schrittweise multivariaten linearen Regressionsanalyse war die Veränderung des zentralen systolischen Blutdrucks signifikant mit der Veränderung des Testosteronspiegels – nicht aber mit der des Körpergewichts – korreliert. Die Untersucher schließen daraus auf Einflüsse des Testosterons auf Mechanismen, die die Regulierung des zentralen Blutdrucks bewirken. Andererseits ist unter den Studienbedingungen keine eindeutige Zuordnung möglich. Mit Sicherheit spielt auch reduzierte arterielle Steifigkeit als Folge des bei aerobem Training erhöhten Blutflusses eine Rolle.

Der Testosteronspiegel der zumeist nur übergewichtigen Studienteilnehmer lag grenzwertig im unteren Normbereich. In der Praxis werden aber häufig auch adipöse, hypogonadale Männer behandelt. Bei diesen Patienten bleiben positive Veränderungen anthropometrischer Parameter allein mit Kalorienrestriktion und zumutbar moderater aerober körperlicher Aktivität relativ gering ausgeprägt. Erst zusätzlicher Testosteronausgleich führt zur signifikanten Abnahme des Körpergewichts, des Bauchumfangs und des BMI [5]. Zentrale Blutdruckmessung unter solchen Voraussetzungen wären sicher aufschlussreich.

Schlussfolgerungen

Bei übergewichtigen und adipösen Männern führte eine 12-wöchentliche Veränderung des Lebensstils mittels kombinierter Kalorieneinschränkung und aeroben Trainings zum Anstieg des Serum-Testosteronspiegels und der Erniedrigung des zentralen systolischen Blutdrucks. Beide Parameter waren in der multivariaten Analyse signifikant korreliert. Daraus wird abgeleitet, dass der bei Lifestyle-Intervention erhöhte Testosteronspiegel zumindest teilweise zur Normalisierung des zentralen Blutdrucks beiträgt.

Literatur:

1. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1674–81.

2. Yassin AA, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clinical Obesity* 2013; (3–4): 73–83.

3. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalam-

ic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Aging Study. Eur J Endocrinol 2013; 168: 445–55.

4. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. Aging Male 2012; 15: 198–207.

5. Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, et al. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. J Endocrinol Invest 2014; 37: 404–11.

5. Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, et al. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. J Endocrinol Invest 2014; 37: 404–11.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael E. Eisenmenger

Facharzt für Urologie und Andrologie

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Mann und Gesundheit (ÖGMuG)

A-2460 Bruck an der Leitha, Johngasse 3

E-mail: eisenmenger.urology@medicalnet.at

www.mann-und-gesundheit.at



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 98

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Durchstechflasche enthält 20 mg/40 mg/60 mg/ Pasireotid (als Pasireotidembonat) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Polyglactin (50 60:40 50), Polyglactin (50:50) **Lösungsmittel:** Carmellose Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke **DARREICHUNGSFORM** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver. Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung. **KLINISCHE ANGABEN: Anwendungsgebiete** Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin Analogon unzureichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC Code: H01CB05 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig **Stand der Information:** März 2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 100

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 2,08 (4,17; 8,33) mg/ml Somatotropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Kinder HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). **Erwachsene** HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Somatotropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormontherapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorstadium abgebrochen werden. HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormontherapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** **Zylinderampullen:** Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. **Lösungsmittel-spritze:** Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H., Wien Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01 Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** April 2014.

Aktuelles

Insulin degludec (Tresiba®) bei Typ-1-Diabetes – Geringerer Insulinverbrauch, weniger nächtliche Hypoglykämien

Patienten mit Typ-1-Diabetes, die mit herkömmlichen Basalinsulinanaloga aufgrund von inakzeptablen nächtlichen Hypoglykämien oder der Notwendigkeit flexibler Injektionsintervalle ihr individuelles HbA_{1c}-Ziel nicht erreichen, bietet Insulin degludec die Chance zur deutlichen Verbesserung des Therapieerfolgs.

Seit der Einführung von Insulin detemir im Jahr 2004 ist Insulin degludec (Tresiba®) das erste von Grund auf neu entwickelte Insulinpräparat, das für die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus zugelassen wurde. Insulin degludec ist ein Basalinsulinanalogon mit einer besonders langen Wirkdauer (mittlere Halbwertszeit: 25 Stunden, effektive Wirkdauer: mehr als 42 Stunden) und mit einem im Vergleich zu bisherigen Basalinsulinanaloga noch flacheren Wirkprofil sowie geringerer Tag-zu-Tag-Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung (4-mal geringere Variabilität als Insulin glargin) [1].

■ Reduktion nächtlicher Hypoglykämien um 25 Prozent

Die Zulassung von Tresiba® basiert auf den Ergebnissen von 7 klinischen Studien des BEGIN-Programms mit insgesamt 4.740 Typ-1- oder Typ-2-diabetischen Personen [2]. Die für den Einsatz bei Typ-1-Diabetes wichtigste Studie (BEGIN BB T1) [3] inkludierte 629 Patienten mit Typ-1-Diabetes (Baseline-HbA_{1c}: 7,7 ± 1,0 %), die randomisiert Insulin degludec vs. Insulin glargin sowie Insulin aspart als Bolusinsulin erhielten. Den Vorgaben der Zulassungsbehörden [4] folgend zielte das Stu-

diendesign darauf ab, bei vergleichbarer Blutzuckereinstellung die relative Häufigkeit von Hypoglykämien und anderen Nebenwirkungen sowie den Insulinverbrauch zu erfassen.

Im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen erreichte Degludec das primäre Studienziel der Nichtinferiorität vs. Glargin bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung. Dazu benötigten die mit Degludec behandelten Patienten durchgängig geringere Insulindosen als Patienten, die Glargin erhielten (Basalinsulin: –14 %, Bolusinsulin: –10 %, Gesamtinsulin: –11 %) (Abb. 1) [3].

Nächtliche Hypoglykämien waren unter Degludec gegenüber Glargin nach 52 Wochen und ebenso am Ende der Verlängerungsphase nach insgesamt 104 Wochen signifikant um 25 % reduziert, obwohl in der Degludec-Gruppe überwiegend niedrigere Nüchternblutzuckerwerte gemessen wurden als in der Glargin-Gruppe [3, 5]. Der Vorteil von Insulin degludec wird in der kumulativen Darstellung der nächtlichen Hypoglykämien schon nach wenigen Studienwochen sichtbar. Im weiteren Studienverlauf divergieren die Kurven kontinuierlich auch in der Erhaltungsperiode (ab Woche 16), nachdem die eingesetzten Basalinsulindosen stabile Niveaus erreicht hatten (Abb. 1) [3, 5].

Die Gesamtraten der hypoglykämischen Ereignisse waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dies ist dadurch erklärbar, dass der Blutzucker in den Nachtstunden vor allem durch die basale Insulingabe determiniert wird, während tagsüber körperliche Aktivität, Mahlzeiten, Stressfaktoren und Bolusgaben ebenfalls auf den Blutzucker einwirken [2, 3].

■ Alleinstellungsmerkmale von Insulin degludec

Diese im BEGIN-BB-T1-Trial mit Insulin degludec beobachtete kontinuierliche Reduktion der Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der kürzlich publizierten EDITION-4-Studie (Vergleich Insulin glargin U300 vs. Insulin glargin U100) [6].

Hier konnten mit Insulin glargin U300 nächtliche Hypoglykämien gegenüber herkömmlichem Insulin glargin (U100) nur in den ersten 8 Wochen reduziert werden. In diesem Zeitraum waren – wie die Studienautoren erwähnen – auch die Nüchternblutzuckerwerte unter Glargin U300 höher. Danach, von Woche 8 bis zum Studienende, verliefen die Hypoglykämie-Kurven in beiden Gruppen parallel – ein Zeichen für vergleichbare Hypoglykämieraten unter beiden Glargin-Formulierungen [6].

Eine weitere Besonderheit von Insulin degludec ist die Möglichkeit flexibler Injektionsintervalle, wenn die Anwendung

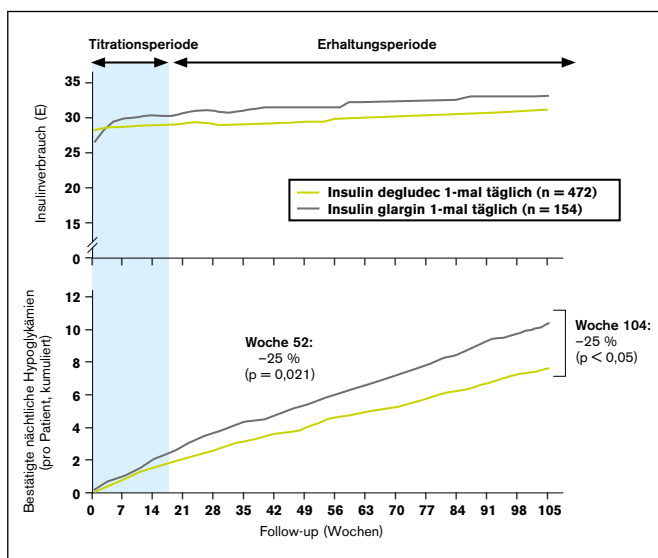


Abbildung 1: BEGIN-BB-T1-Studie. Oben: geringerer Insulinverbrauch mit Insulin degludec vs. Insulin glargin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Unten: signifikant geringere Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin degludec. Die Kurven divergieren über die gesamte Erhaltungsperiode. (modifiziert nach [3, 5])

zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist; dabei müssen mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen [7]. Die Fachinformation beruft sich in diesem Punkt auf eine weitere Studie des BEGIN-Programms (FLEX T1) [8], in der sich Degludec in einem forciert unregelmäßigen Applikationschema als gleich effektiv und sicher im Hinblick auf Hypoglykämien erwies wie Degludec bzw. Glargin bei üblicher einmal täglicher Verabreichung zur gleichen Tageszeit. Zum Vergleich: Die europäische Zulassung von Insulin glargin U300 erlaubt eine Abweichung vom üblichen Injektionszeitpunkt um maximal 3 Stunden [9].

■ „Real-world“-Daten unterstreichen Nutzen von Insulin degludec

Ergänzend zu kontrollierten klinischen Studien werden Beobachtungsstudien und Registerevaluierungen für die Abschätzung des therapeutischen Potenzials neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen („real-world“) immer wichtiger. Im Diabeteskontext spielt insbesondere die Tatsache eine Rolle, dass Personen mit hohem Ausgangsrisiko für Hypoglykämien (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder entsprechender Anamnese) von Zulassungsstudien mit Antidiabetika üblicherweise ausgeschlossen sind. Die rezente HypoAna-Studie [10] illustriert aber eindrucksvoll, dass diese Patienten (inkludiert waren Typ-1-Diabetiker mit ≥ 2 schweren Hypoglykämien in den 12 Monaten vor Randomisierung) von Insulinen mit optimierter Pharmakodynamik (in diesem Fall Insulin detemir/aspart vs. NPH-Insulin/Humaninsulin) ungleich stärker profitieren können, als in kontrollierten klinischen Studien gezeigt.

Für Insulin degludec publizierten Evans et al. [11] kürzlich erste Praxiserfahrungen bei 51 konsekutiven Patienten aus Großbritannien. Bemerkenswert an dieser Studie ist, dass die Patienten (Typ-1- oder Typ-2-Diabetes seit 18 bzw. 16 Jahren; Baseline-HbA_{1c}: 9–10 %) bereits mit modernen Basalinsulinen (Glargin oder Detemir) vortherafiert waren und dass die Umstellung auf Degludec in den meisten Fällen explizit aufgrund von hypoglykämieassoziierten Problemen oder starken Blutzuckerschwankungen erfolgte. Während durchschnittlich 37 Wochen sank das HbA_{1c} um durchschnittlich 0,5–0,7 Prozentpunkte ab. Hypoglykämien gingen in dieser Zeit sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Patienten um 90 % zurück.

Bestätigt werden die Ergebnisse durch eine prospektive schwedische Observationsstudie mit 357 Typ-1-Diabetikern, die überwiegend nach Umstellung von anderen Basalinsulinanaloga (Glargin: 61 %, Detemir: 37 %) auf Degludec median 20 Wochen lang nachverfolgt wurden [12]. Gründe für den Wechsel waren individuell insuffiziente HbA_{1c}-Einstellung, wiederholte Hypoglykämien und/oder instabile Blutzuckerwerte, zweimal tägliche Applikation des bisherigen Basalinsulins oder Schwierigkeiten mit fixen Injektionszeitpunkten. Auch bei diesen Patienten wurde bei geringerem Insulinverbrauch (median –12 %; Interquartilen-Range: –20 % bis –3 %) eine HbA_{1c}-Verbesserung von 8,5 % auf 8,2 % erreicht und wieder kam es zu einer deutlichen Abnahme vor allem der nächtlichen Hypoglykämien um 56 %. Besonders profitierten wiederum jene Patienten, die aufgrund von Hypoglykämien auf Degludec umgestellt worden waren (64 % weniger nächtliche Hypoglykämien; Abb. 2) [12].

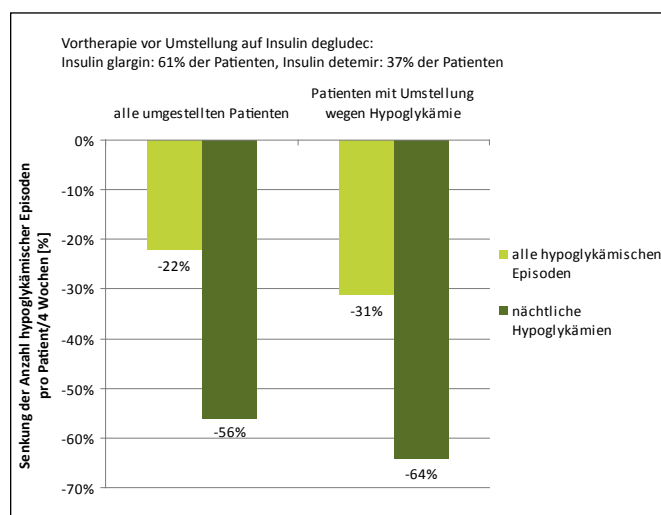


Abbildung 2: Reduktion hypoglykämischer Ereignisse nach Wechsel von anderen Basalinsulinregimes (fast ausschließlich Analoga) auf Insulin degludec. Vor allem Patienten, die wegen Hypoglykämien umgestellt wurden, profitierten. (mod. nach [12])

■ Schlussfolgerungen

Die ultralange Wirkdauer von mehr als 42 Stunden und die geringe Tag-zu-Tag-Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin degludec (Tresiba®) ermöglichen flexible Injektionsintervalle und im Vergleich zu Insulin glargin eine vergleichbare HbA_{1c}-Senkung mit weniger nächtlichen Hypoglykämien. In klinischen Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes war überdies mit Insulin degludec der Insulinverbrauch (basal und gesamt) geringer als mit Insulin glargin. Erste „Real-world“-Studien bestätigen das geringere Hypoglykämierisiko unter Degludec, insbesondere wenn wegen wiederholter Hypoglykämien oder instabiler Blutzuckerwerte von anderen Basalinsulinen auf Degludec umgestellt wurde.

- Insulin degludec (Tresiba®) ist besonders geeignet für Patienten/innen mit inakzeptablen nächtlichen Hypoglykämien unter Therapie mit anderen Basalinsulinanaloga, ebenso für Patienten/innen, bei denen ein flexibles Injektionsschema erforderlich ist (z. B. Injektion durch Betreuungspersonal, Schichtarbeit) [11, 12].
- In Österreich unterliegt Tresiba® einer Einzelfallgenehmigung, daher wird Tresiba® derzeit nur in diabetischen Schwerpunktzentren verschrieben.

Literatur:

- Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 787–800.
- Vora J et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 19–31.
- Heller S et al. Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489–97.
- US Food and Drug Administration. Guidance for the Industry, Diabetes mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention 2008.
- Bode BW et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30: 1293–7.
- Home PD et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; published online June 17, 2015, doi:10.2337/dc15-0249
- Fachinformation Tresiba®, Stand 7/2015.
- Mathieu C et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1154–62.

9. Toujeo (previously Optisulin), Summary of Product Characteristics 6/2015.

10. Pedersen-Bjergaard U et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–61.

11. Evans M et al. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

12. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA_{1c}, insulin dose and incidence of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1487–93.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Dr. Albert Brugger

Novo Nordisk Pharma,

Medizinische Abteilung

E-mail: altb@novonordisk.com

1519701HCPT

Fachkurzinformationen zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

NovoRapid® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten

Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. **NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. **NovoRapid® PumpCart® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone enthält 1,6 ml entsprechend 160 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC-Code: A10AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 01/2015

NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2014

NovoMix® 50 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2014

NovoMix® 70 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2014

Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir* (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin detemir wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2015

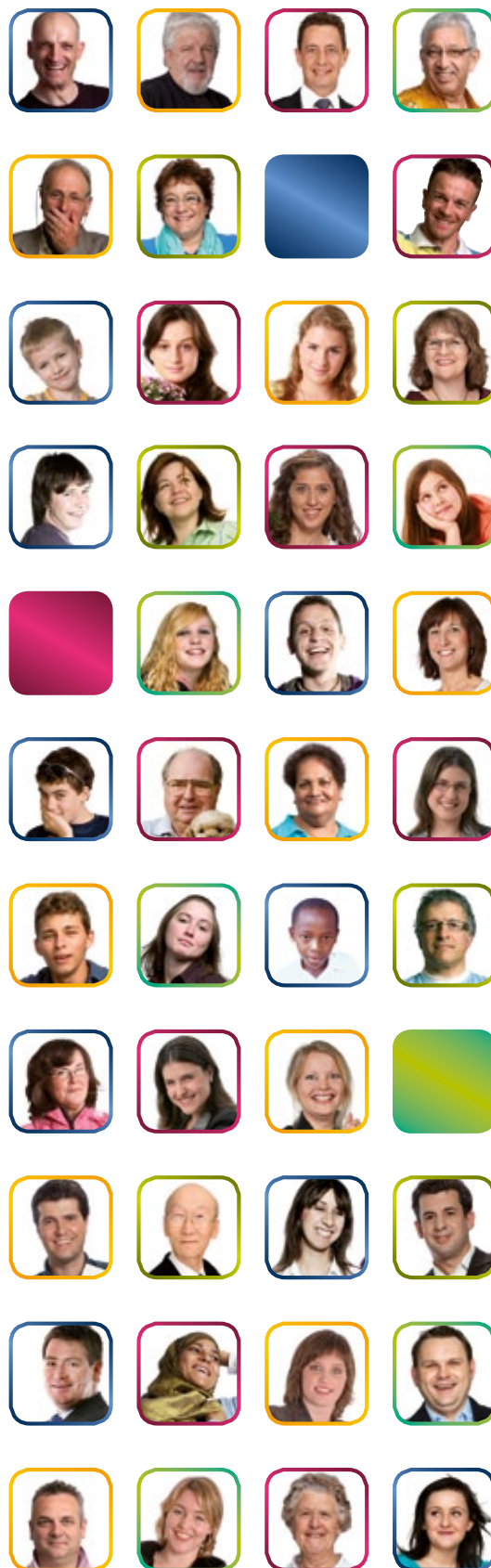
Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung. *Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2015

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 03/2015

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Changing Diabetes®, Levemir®, NovoMix®, NovoRapid®, Tresiba®, Victoza®, FlexPen®, FlexTouch®, Penfill® und PumpCart® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

Diabetes hat viele Gesichter



Für eine individuelle Diabetes-Therapie ...

NovoRapid®

NovoMix®

Levemir®

TRESIBA®

Victoza®

Novo Nordisk Pharma GmbH

Opernring 3 · 1010 Wien · Tel.: 01/405 15 01 · Fax: 01/408 32 04
kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 · www.novonordisk.at



Aktuelles: Hypoglykämie – große Barriere in der Insulintherapie des Typ-2-Diabetes und Lösungsansätze

R. Prager

Neben Gewichtszunahme ist die Hypoglykämie die einzig relevante, aber sehr befürchtete unerwünschte Wirkung einer Insulingabe bei Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes. Für den erfolgreichen Insulineinsatz sind daher die genaue Evaluierung eventueller Hypoglykämien und entsprechende Patientenschulung einerseits, aber auch individuell abgestimmte, einfach durchgeführte Insulinbehandlung andererseits entscheidend. Das neue Basalinsulin Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) kann die Hypoglykämie-Rate wesentlich herabsetzen und dadurch entscheidend zur Zielerreichung beitragen.

Die rezenten Therapieempfehlungen der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften sehen Insulin als gleichwertige Therapieoption zu anderen Pharmakotherapien (orale Antidiabetika und GLP-1-Rezeptoragonisten) als Zweitlinientherapie nach Metformin-Gabe vor [1]. Allerdings wird Insulin im Alltag sehr spät als *ultima ratio* eingesetzt. In der Regel wird eine Insulintherapie dann begonnen, wenn der HbA_{1c}-Wert längere Zeit (viele Monate) pathologisch hoch liegt und der Betroffene schon eine lange Diabetesdauer aufweist [2]. Allerdings ist eine signifikante Reduktion der Lebenserwartung mit Diabetes assoziiert [3]: **Im Schnitt verliert eine 50-jährige Person mit Diabetes ohne Anamnese einer kardiovaskulären Erkrankung 6 Lebensjahre, verglichen mit Personen ohne Diabetes.** Der Benefit einer guten Zuckereinstellung von Beginn an („legacy effect“) ist durch signifikante Reduktion der Mortalität an mikro- und makrovaskulären Gefäßkomplikationen, sowie der Gesamtmortalität (UKPDS-Studie) [4] belegt. Allerdings scheint gerade Angst vor einer Hypoglykämie die größte Hürde in der Therapieintensivierung zu sein [5]. Diese Angst ist begründet:

- Schwere Hypoglykämien sind assoziiert mit Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand [6].
- Schwere Hypoglykämien sind für nahezu 20 % aller stationären Behandlungen wegen DM 2 bei älteren Menschen verantwortlich [7].
- Leichte Hypoglykämien beeinträchtigen stark die Lebensqualität [8].
- Hypoglykämien sind ein wesentlicher Kostenfaktor [9].

■ Balance zwischen Zielwerterreichung und Hypoglykämierisiko

Einer guten Blutzuckerkontrolle steht häufig die Angst vor einer Unterzuckerung entgegen. Diese Aussage steht im Einklang mit Daten von Leiter et al., die zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Typ-2-Diabetes die Insulindosierung verändert, um nach einer Hypoglykämie weitere Ereignisse zu verhindern [10]. Gerade während der Initiierungsphase wird die optimale Insulindosis oft nicht erreicht. In einer Umfrage gaben etwa drei Viertel der Ärzteschaft zu Protokoll, dass

sie ihre Patienten mit Diabetes aggressiver behandeln würden, wenn sie keine Bedenken bezüglich Hypoglykämien hätten [11]. Eine Minimierung des Hypoglykämierisikos könnte daher dazu beitragen, dass mehr Menschen mit Diabetes der Balanceakt zwischen guter Blutzuckereinstellung und der Vermeidung von Hypoglykämien gelingt.

■ Treat-to-Target-Konzept durch BOT mit Insulin glargin U100 Lantus®

Die Empfehlungen der Amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaften [1] sehen die Einleitung einer Insulintherapie bei Diabetes Typ-2 mittels Gabe eines Langzeitinsulins (Basalinsulin) vor. Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) ist eine einfache, effektive und von den Patienten gut akzeptierte Option für den Einstieg in die Insulintherapie bei Diabetes Typ-2. Sie beruht auf der Erkenntnis, dass nach dem Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzuckerwert (Ausmaß von ca. 80 %) für den pathologisch hohen HbA_{1c} verantwortlich ist [12]. Die logische Schlussfolgerung: Zunächst durch Gabe eines Basalinsulins den Nüchternblutzucker reduzieren (Fix Fasting First). Durch die Markteinführung des Insulin glargin U100 Lantus® vor 15 Jahren konnte man das lang ersehnte Bestreben – das individuelle HbA_{1c}-Ziel ohne oder mit wenigen Hypoglykämien (Treat-to-Target) – in der Tat umsetzen. In der ersten Vergleichsstudie mit NPH-Insulin demonstrierte Lantus® eine klare Überlegenheit hinsichtlich Hypoglykämien [13], was sich in zahlreichen weiteren Studien und Meta-Analysen bestätigt hat.

Treat-to-Target mit BOT:

- Vereinbarung eines individuellen Nüchternblutzuckerzieles
- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle
- Dosisanpassung durch den Patienten-Algorithmus

Dabei ist BOT mit Lantus® einfach durchführbar: einmal täglich spritzen und Nüchternblutzucker messen.

Das BOT-Konzept ist im Hinblick auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme den anderen Insulinstrategien überlegen [14, 15].

■ Toujeo® vs. Lantus®: Nachhaltige Blutzuckerkontrolle und weniger Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes

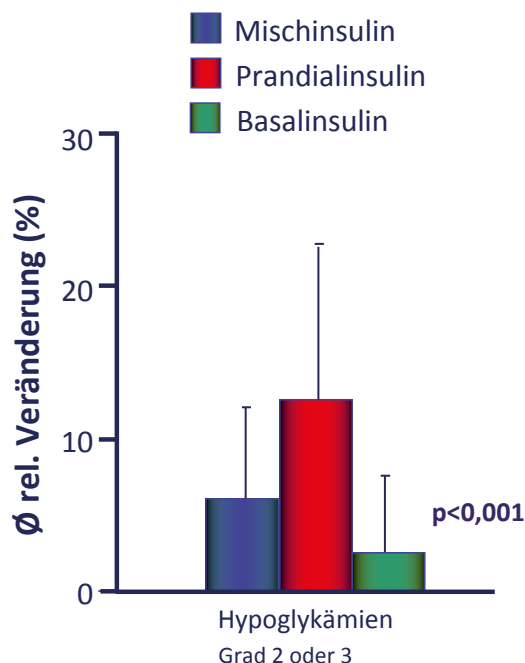
Insulin glargin U300 ist ein einmal tägliches Basalinsulin der nächsten Generation Insulin glargin, das auf dem häufig eingesetzten Molekül Insulin glargin beruht, dessen Nutzen-Risiko-Profil gut bekannt ist [16]. Sein kompaktes subkutanen Depot führt zu stabileren und verlängerten pharmakokinetischen

und pharmakodynamischen (PK/PD) Profilen. Zur Absorptionsverzögerung wird bei Insulin glargin U300 eine Konzentrationsänderung der Insulinformulierung genutzt: Das neue Basalinsulin hat eine dreifach höhere Konzentration als In-

sulin glargin U100 und damit ein geringeres Injektionsvolumen. Es bildet nach der subkutanen Injektion ein kompakteres Depot mit einer reduzierten Oberfläche. Daraus resultiert eine im Vergleich zu U100 langsamere und länger anhaltende In-

Mod. nach Holman R et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716-30

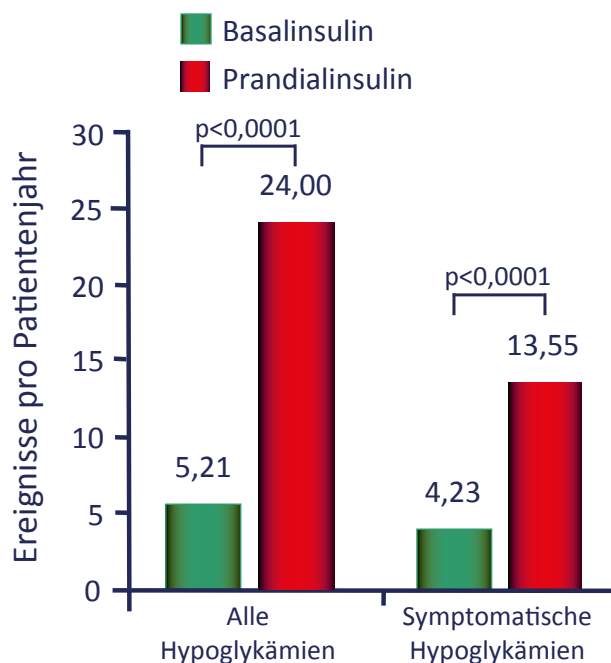
4T-Studie: 3-Jahres-Daten



Baseline n=708; mittlere Dosis nach 3 Jahren
Prandial vs. Basal p=NS,
Mischinsulin vs. Basal/Prandial overall p=0,02

Mod. nach Bretzel RG et al. *Lancet* 2008; 371: 1073-84

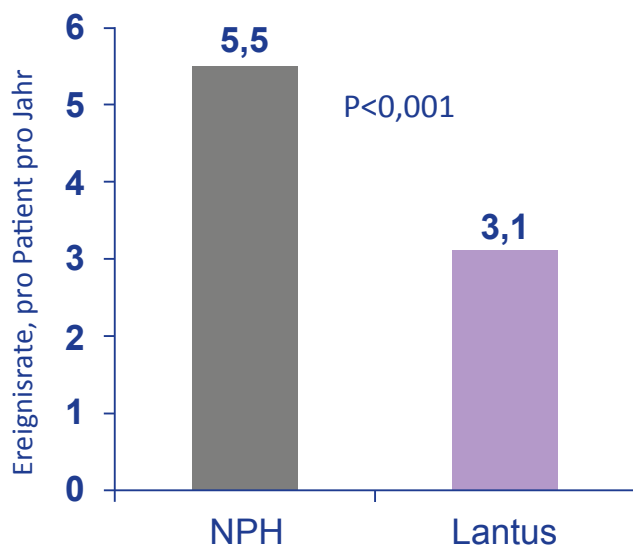
APOLLO-Studie: 44-Wochen-Daten



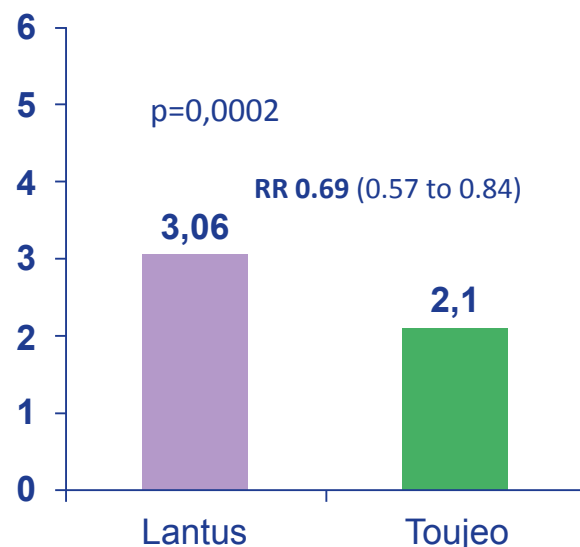
Berechnet für das Safety-Analysis-Set (n=415)

Abbildung 1: Hypoglykämien unter verschiedenen Insulinregimen bei Typ-2-Diabetes (© Sanofi-Aventis)

Riddle MC et al¹ Diabetes Care 2003



Ritzel R et al² Diabetes 2014



1 Riddle MC et al *Diabetes Care* 26:3080–3086, 2003 **Bestätigte Hypoglykämie** war definiert als Blutglukose $\leq 72\text{mg/dl}$ während der Nacht
2 Ritzel R et al *Diabetes* 2014;63 (suppl 1A) **Bestätigte Hypoglykämie** war definiert als Blutglukose $\leq 70\text{mg/dl}$ zwischen 00h-06h morgens

Abbildung 2: Nächtliche Hypoglykämie im Vergleich: NPH-Insulin vs. Lantus® vs. Toujeo® (© Sanofi-Aventis)

sulinfreisetzung sowie ein Wirkprofil über mehr als 24 Stunden [17–19].

Im umfangreichen Studienprogramm EDITION wurde die Nicht-Unterlegenheit von Toujeo® im Vergleich zu Lantus nach 6 Monaten Behandlungsdauer bewiesen. Das war die Voraussetzung für die erteilte Zulassung. Allerdings wurden die Studien über weitere 6 Monate fortgesetzt und darüber hinaus die erste Meta-Analyse veröffentlicht [20].

■ Metaanalyse der Ein-Jahres-Ergebnisse der EDITION-Studien I, II und III

Bei der 51. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im September 2015 in Stockholm wurde die Meta-Analyse der 12-Monats-Daten präsentiert [21]. Die Studien EDITION I, II und III verglichen Insulin glargin U300 mit U100 bei heterogenen Populationen von Menschen mit Typ-2-Diabetes. Die Metaanalyse der 1-Jahresdaten wurde auf Patientenebene durchgeführt. In beiden Studienarmen wurde eine nachhaltige Blutzuckerkontrolle erreicht.

Ergebnisse

- HbA_{1c}-Wert unter Insulin glargin U300 war im Vergleich zu Insulin glargin U100 um 0,1 Prozentpunkte niedriger ([-0,18 bis -0,02]; $p = 0,0174$)
- Hypoglykämien: 25 Prozent niedrigere Rate an nächtlichen bestätigten (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) oder schweren Unterzuckerungen im Vergleich zu Insulin glargin U100 (RR 0,75; 95 %-KI: 0,68–0,83). Bestätigte und schwere Hypoglykämien über 24 Stunden traten im gleichen Behandlungszeitraum um 9 Prozent weniger häufig auf (RR 0,91; 95 %-KI: 0,87–0,96) (Abb. 1, Abb. 2). Diese Unterschiede waren vor allem am Beginn der Behandlung nachweisbar.
- Die Gewichtszunahme unter Insulin glargin U300 war geringer als unter Insulin glargin U100 (mittlerer Unterschied bei der Veränderung nach einem Jahr bezogen auf den Ausgangswert: 0,40 kg; $p = 0,0117$).

■ Fazit für die Praxis

Die verbesserte Insulin glargin-Formulierung Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) zeigt Vorteile gegenüber Insulin glargin U100 (100 E/ml, Lantus®):

- nachhaltige gute Blutzuckereinstellung
- geringeres Hypoglykämierisiko
- geringere Gewichtszunahme

Diese Metaanalyse bestätigt, dass Insulin glargin U300 eine nachhaltige Blutzuckerkontrolle sowie eine klinisch adäquate Titration der Insulindosis ermöglicht, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen.

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
2. Khunti K et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 654–61.
3. Seshasai et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
4. Holman R. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
5. Barnett AH Treating to goal: challenges of current management. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 15): T3–T7.
6. Hanefeld M et al. Cardiac implications of hyperglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 135.
7. Greco D et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 215–9.
8. Weitgasser R et al. Self-reported frequency and impact of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetic patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 36–44.
9. Martin et al. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 495–501.
10. Leiter LA et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; 29: 186–92.
11. Peyrot M et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012; 29: 682–9.
12. Riddle MC et al. Challenging the “Monnier Concept”: High basal (not postprandial) glucose dominates hyperglycaemic exposure over a wide range of HbA_{1c} on oral therapy and contributes significantly even after addition of basal insulin. *Diabetologia* 2010; 53 (Suppl 1): S399, Abstr. 999.
13. Riddle MC et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
14. Holman RR, 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736–47.
15. Bretzel RG et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073–84.
16. Gerstein HC, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
17. Shiramoto M, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 254–60.
18. Becker RHA et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.
19. Steinstraesser A et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 873–6.
20. Ritzel R, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859–67.
21. Ritzel et al., Patient-level meta-analysis of 1y phase 3a EDITION type 2 diabetes mellitus studies: glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) vs glargine 100 U/ml (Gla-100). EASD 2015; Posterpräsentation Nr. 975.
22. Toujeo® Fachinformation, Stand April 2015.
23. Klonoff D et al. Accuracy and Injection Force of the Gla-300 Injection Device Compared With Other Commercialized Disposable Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 1932296815601441 [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager
3. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Wien-Hietzing
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-mail: rudolf.prager@wienkav.at

Toujeo®

Die nächste Generation von Insulin glargin



Geringeres Hypoglykämie-Risiko vs. Lantus® bei Typ-2-Diabetespatienten von Anfang an^{1,2}



Stabileres Wirkprofil vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt³



RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten^{3,4}

DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN
VON DEN MACHERN
VON LANTUS®

NEU


Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

1. EDITION 2: Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–43; 2. Ritzel R et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; online publiziert am 30.04.2015; DOI: 10.1111/dom.12485; 3. Toujeo® Fachinformation, Stand April 2015; 4. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28; (Studie durchgeführt mit Lantus® (Insulin glargin 100 Einheiten/ml) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gestörter Nüchtern glukose (IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (IGT) (12% der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes, der mit ≤ 1 OAD behandelt wurde (88% der Patienten); Toujeo® ist nicht zur Behandlung bei Prädiabetes zugelassen).

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Juni 2015

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Rezeptpflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Juli 2015.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (E421), Calciumhydrogenphosphat, Crospovidon Typ A, Ascorbinsäure (E300), Natriumstearylformat, Riboflavin (E101). **Anwendungsgebiete:** Kuvan wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2). Kuvan wird auch angewendet zur Behandlung einer Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Tetrahydrobiopterin (BH4)-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX07. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Juni 2015

Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft **Pneumologische Rehabilitation**

Gast-Editor: **Dr. Ralf Harun Zwick, Wien**

Das e-Journal **Journal für Pneumologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

Die pneumologische Rehabilitation ist ein unverzichtbarer Teil in der Behandlungsstrategie der COPD und vieler anderer chronischer Lungenerkrankungen geworden. Die wissenschaftliche Evidenz ist im höchsten Evidenzgrad vorhanden. In der vorliegenden Ausgabe wird der derzeitige Stand der pneumologischen Rehabilitation in Österreich dargestellt und ein Ausblick in die Zukunft gemacht.



www.kup.at/pneumologie

Kuvan® – europaweit das erste Medikament zur Behandlung von Patienten mit HPA und BH4-Mangel bei Phenylketonurie

PKU ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung, etwa 1:10.000 Neugeborenen in Europa sind davon betroffen. PKU führt im Gehirn und im Blut zu einer toxischen Ansammlung von Phenylalanin, einer essenziellen Aminosäure, die in allen proteinreichen Lebensmitteln enthalten ist. Unbehandelt kann PKU zu geistiger Behinderung, Krampfanfällen und anderen schwerwiegenden medizinischen Problemen führen [1–4].

Durch die Einführung der systematischen Neugeborenen-Screenings können Kinder mit PKU in vielen Ländern – in Österreich seit 1966 – bereits bei Geburt identifiziert werden, was eine frühzeitige Behandlung zur Verhinderung potenziell schwerer neurologischer Schäden ermöglicht [1–3].

2008 wurde Kuvan® zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) durch einen PAH-Mangel oder BH4-Mangel in Europa zugelassen, bis zu diesem Zeitpunkt war die Phenylalanin-restriktive Diät die einzig verfügbare Therapie.

Die Behandlung mit Kuvan® sollte so früh wie möglich begonnen werden, um das Auftreten von irreversiblen, klinischen Manifestationen neurologischer Funktionsstörungen bei pädiatrischen Patienten und kognitive Defizite und psychiatrische Störungen bei Erwachsenen aufgrund von anhaltend erhöhten Phenylalanin-Blutspiegeln zu verhindern.

Das Ansprechen auf die Behandlung wird durch eine Abnahme der Phenylalanin-Spiegel im Blut aufgrund der Therapie mit Kuvan® ermittelt. Wird eine nicht zufriedenstellende Senkung der Phenylalanin-Blutspiegel beobachtet, kann die Dosierung von Kuvan® auf ein Maximum von 20 mg/kg/Tag erhöht werden, unter kontinuierlicher, wöchentlicher Überwachung der Phenylalanin-Blutspiegel über einen Zeitraum von bis zu einem Monat. Die diätetische

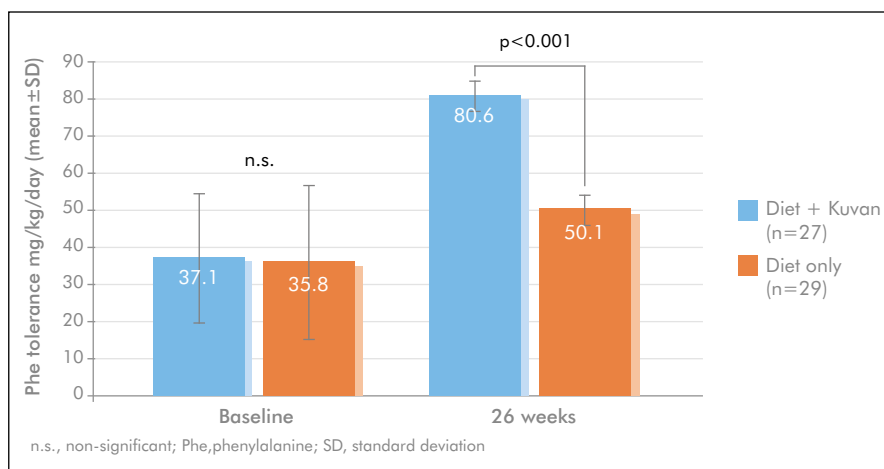


Abbildung 1: Ergebnisse (adaptiert nach [5]).

Phenylalanin-Zufuhr sollte in diesem Zeitraum konstant gehalten werden.

Als zufriedenstellendes Ansprechen gilt ein Abfall der Phenylalanin-Blutspiegel um $\geq 30\%$ oder ein vom behandelnden Arzt für einen Patienten individuell definierter therapeutischer Phenylalanin-Zielwert. Patienten, die dieses Ziel während der beschriebenen einmonatigen Testphase nicht erreichen, müssen als Non-Responder eingestuft werden und sollten keine weitere Therapie mit Kuvan® erhalten.

Bei einem positiven Ansprechen auf Kuvan® sollte die Dosis je nach Ansprechen auf die Therapie zwischen 5 bis 20 mg/kg/Tag festgelegt werden.

Die SPARK-Studie* zeigte, dass die Verabreichung von Kuvan® zusätzlich zu einer Diät mit eingeschränkter Phenylalanin-Aufnahme die Toleranz gegenüber Phenylalanin bei Kindern unter 4 Jahren, die unter Phenylketonurie (PKU) leiden und auf Kuvan® ansprechen, im Vergleich zu Kindern unter alleiniger Diät signifikant um 30,5 mg/kg/Tag erhöht ($p < 0,001$).

In der Behandlungsgruppe mit einer Phenylalanin-restriktiven Diät plus Kuvan® erhöhte sich die Phenylalanin-Toleranz nach 26 Wochen von anfänglich 37,1 mg/kg/Tag auf 80,6 mg/kg/Tag und bei alleiniger Phenylalanin-restriktiver

Diät nach 26 Wochen von anfänglich 35,8 mg/kg/Tag auf 50,1 mg/kg/Tag [5].

Literatur:

1. [http://news.merck.de/N/0/64CCEA9BF8EAFE25C1257E88002D9253/\\$File/Kuvan_EU_approval_DE.pdf](http://news.merck.de/N/0/64CCEA9BF8EAFE25C1257E88002D9253/$File/Kuvan_EU_approval_DE.pdf)
2. Blau N. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. Uni-Med Verlag, Bremen, 2010.
3. Loeber JG. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. J Inher Metab Dis 2007; 30: 30–8.
4. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet 2010; 376: 1417–27.
5. Muntau AC, Rogoff D, Zschocke J. Efficacy and Safety of Sapropterin Dihydrochloride in Patients with Phenylketonuria Aged < 4 Years: Results from the SPARK Study, a Phase IIIb, Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled Study (Presented on Behalf of the SPARK Study Group). SSIEM Annual Symposium Innsbruck, 2014.

Fachkurzinformation siehe Seite 124

Weitere Information:

Michaela Waldherr

Merck Ges.m.b.H.

A-1147 Wien, Zimbagasse 5

E-mail:

michaela.waldherr@merckgroup.com



* SPARK: Safety Pediatric Efficacy Pharmacokinetic with Kuvan (Sapropterindihydrochlorid)



**DAMIT DAS LEBEN
BESSER SCHMECKT!
VON
ANFANG AN.**



Better Phe Control

Zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Tetrahydrobiopterin (BH₄)-Mangel

bei PKU

- **Mehr Flexibilität in der Ernährung** durch signifikante Steigerung der Phe-Toleranz¹
- **Schnelle Senkung** des Phe-Spiegels¹
- **Stabiles und positives Sicherheitsprofil** auch **bei Kindern unter 4 Jahren**²

1. Efficacy and Safety of Sapropterin Dihydrochloride in Patients with Phenylketonuria Aged <4 Years: Results from the SPARK Study, a Phase IIIb, Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled Study (Presented on Behalf of the SPARK Study Group)

2. AC Muntau, D Rogoff, J Zschocke

Fachkurzinformation siehe Seite 124

Bei Typ-2-Diabetes

Eine Therapie die mich anspricht?

JA

**DAS IST
ETWAS
FÜR
MICH!**

**Der neue SGLT2-Hemmer
mit spürbaren Vorteilen:**

- Senkt den HbA_{1c} stark und langanhaltend^{1,2}
- Reduziert zusätzlich das Gewicht^{1,*}
- Günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil¹
- Einfache 1x tägliche orale Einnahme¹

Jardiance®
(Empagliflozin)



AT/EMP/09/15/00038 03.09.2015



[Zur Fachkurzinformation](#)

 **Boehringer
Ingelheim**

Jardiance 10 mg Filmtabletten, Jardiance 25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jardiance 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid oxid $\times$ H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ 2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Fachkurzinformation:** Mai 2014.

1. Jardiance® Fachinformation. 2. Ridderstråle M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2 (9): 691–700.

* JARDIANCE® ist nicht zugelassen zur Gewichtsabnahme.

 **Zurück**