

IX. ENDOKRINOLOGIE

Internet-Infos: www.dgae-info.de; www.endokrinologie.net/; www.diabetes.cme.de
www.aace.com/; www.endsociety.org/

DIABETES MELLITUS (DM) ("Honigsüßer Durchfluss") [E14.90; Typ 1: E10.90; Typ 2: E11.90]

Internet-Infos: www.diabetes-deutschland.de; www.diabetes-webring.de; www.diabetes-world.net;
www.diabetes.ca/; www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de; www.diabetes.org

Def: Gruppe heterogener Erkrankungen mit dem gemeinsamen Merkmal der chronischen Hyperglykämie. Ursächlich ist entweder eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder eine Kombination dieser beiden.

Ep.: Weltweite Epidemie, Prävalenz zunehmend. Die Lebenszeitprävalenz manifeste Diabetiker in Deutschland ist altersabhängig: Im Alter < 50 J. 2 - 3 %, im Alter > 60 J. ca. 15 %, im Alter > 70 J. bis 22 %. Davon sind > 90 % Typ 2-Diabetiker und ca. 5 % Typ 1-Diabetiker. Dabei zeigt sich bis zum Alter < 70 J. eine männliche Dominanz. Die Zahl der Typ 2-Diabetiker in einer Population steigt mit dem Ausmaß der Überernährung und dem Bewegungsmangel. Auch die Zahl des Typ 1-DM steigt kontinuierlich, mit immer früherem Erkrankungsbeginn, an.

Klassifikation nach der Ätiologie: (WHO und ADA = American Diabetes Association, 1997)

- I. Typ 1-DM: β -Zelldestruktion, die zum absoluten Insulinmangel führt.
 - A) Immunologisch bedingt
Sonderform: LADA (latent autoimmune diabetes (with onset) in adults): Typ 1-DM mit Manifestation im Erwachsenenalter (> 25. Lj.), bei dem sich der Insulinmangel rel. langsam ausbildet. In den ersten 6 Monaten keine Insulinpflichtigkeit, oft Nachweis von GAD-Ak.
 - B) Idiopathisch (in Europa selten)
- II. Typ 2-DM: Zugrunde liegen diesem vier Faktoren, in unterschiedlichen Ausprägungsgraden: Eine Insulinresistenz, ein sekretorischer Defekt sowohl der β -Zellen als auch der α -Zellen (Hyperglukagonismus), eine fortschreitende Apoptose der β -Zellen und eine verminderte Inkretinsekretion und -wirkung. Insbesondere hier werden neue Subgruppen diskutiert.
- III. Andere Diabetesformen = Typ 3-DM:
 - A) Genetische Defekte in der β -Zellfunktion (autosomal-dominanter Erbgang):
 „Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) ohne Auto-Ak-Nachweis und ohne Adipositas: Manifestation vor dem 25. Lj.; ca. 1 % aller Diabetiker. Derzeit sind 11 Formen bekannt. Die nachfolgenden 4 Formen sind für ca. 90 aller MODY-Fälle verantwortlich:

MODY-Form	Gen	Abkürzung	Chromosom	PPh	Anmerkungen
MODY 1 (~ 3%)	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha	HNF-4alpha	20q	Reduzierte Insulinsekretion, verminderte Glykogensynthese	Niedrige Triglyzeride
MODY 2 (~ 15 %)	Glukokinase	GK	7p	Reduzierte Insulinsekretion	Milder Verlauf, meist ohne Spätkomplikationen
MODY 3 (~ 70 %)	Hepatocyte nuclear factor 1 alpha	HNF-1-alpha	12q	Reduzierte Insulinsekretion	Renale Glukosurie, erhöhte Sulfonylharnstoffsensibilität
MODY 5 (~ 3%)	Hepatocyte nuclear factor 1 beta	HNF-1beta	17q	Reduzierte Insulinsekretion	Nierenzysten, Malformationen der Genitale

Alle anderen Formen des MODY-DM kommen $\leq 1\%$ vor und werden deshalb hier nicht aufgeführt.

- B) Genetische Defekte der Insulinwirkung
- C) Pankreaserkrankungen (z.B. chronische Pankreatitis)
- D) Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom, Glukagonom, Aldosteronom
- E) Medikamentös induziert, z.B. Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Betaadrenergika, Thiazide, hormonelle Kontrazeptiva
- F) Infektionen, z.B. Kongenitale Rötelninfektion, CMV-Infektion

G) Seltene immunologisch bedingte Formen, z.B. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper

H) Genetische Syndrome, die gelegentlich mit DM vergesellschaftet sind, z.B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom

IV. Gestationsdiabetes (GDM) = Typ 4-DM

Pg.: ▶ Typ 1-DM (< 10 %):

Immunvermittelte Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln → Autoimmuninsulinitis mit absolutem Insulinmangel. Wenn ca. 80 % aller Beta-Zellen zerstört sind, steigt der Blutzucker an. Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle: 20 % der Typ 1-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese (mit Typ 1-DM) und > 90 % der Patienten haben die HLA-Merkmale DR 3 und/oder DR 4. Für eine Autoimmuninsulinitis sprechen folgende Befunde beim frisch manifestierten Typ 1-DM:

• Nachweis von Autoantikörpern:

- Zytoplasmatische Inselzell-Ak (ICA): Antigen: Ganglioside
- Anti-GAD-Ak (GADA): Antigen: Glutamatdecarboxylase (GAD65)
- Anti-IA-2-Ak (IA-2A): Antigen: Tyrosinphosphatase IA-2
- Insulin-Auto-Ak (IAA): Antigen: (Pro)Insulin
- Anti-ZnT8-Ak (ZnT8A): Antigen: Zink-Transporter 8

Nachweis der ICA durch Immunfluoreszenz sehr aufwändig, Bestimmung weitgehend ersetzt durch Anti-GAD-Ak und Anti-IA-2-Ak.

Nachweis bei Typ 1-DM ICA 80 %, GADA und IA-2A zusammen > 90 %, IAA altersabhängig 20 - 90 % (diagnostisch nicht bedeutsam), Anti-ZnT8 (70 %)

- Temporäre Remissionen unter immunsuppressiver Behandlung (nur klinische Studien!)
- Histologie: Infiltration der Langerhans-Inseln mit autoreaktiven T-Lymphozyten

Sind sowohl GADA als auch IA-2-Ak bei einem gesunden Menschen positiv, liegt dessen Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Typ 1-DM zu erkranken, bei ca. 20 %.

▶ Typ 2-DM (> 90 %):

Pathophysiologisch spielen mehrere z.T. zu Beginn reversible Störungen eine Rolle:

• Gestörte Insulin- und Glukagonsekretion

Beim Typ2-Diabetiker ist die frühe Phase der zweigipfligen postprandialen Insulinsekretion gestört; dies führt zu postprandialer Hyperglykämie. Zusätzlich besteht trotz Hyperglykämie eine konstant erhöhte Glukagonsekretion, was die Hyperglykämie weiter verstärkt.

• Apoptose der Inselzellen (Beta-Zellen):

Wenn mehr als 50 % der Inselzellen apoptotisch sind, führt dies zur Hyperglykämie.

• Herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz)

Urs: Prä-Rezeptordefekt, Rezeptordefekt mit Down-Regulation, Postrezeptordefekt = Störung der Signaltransduktion, z.B. der Tyrosinkinase, des RANKL (Receptor Activator of NF-κB-Ligand)

• Verminderte Inkretinsekretion und -wirkung (→ siehe GLP-1-basierte Therapie)

Beachte: Die Mehrzahl der Erkrankungen entwickelt sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms (= Wohlstandssyndrom): Gehäuftes Zusammentreffen der 4 Risikofaktoren: Stammbetonte (viszerale) Adipositas, Dyslipoproteinämie (Triglyzeride ↑, HDL-Cholesterin ↓), essenzielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. Typ 2-DM.

Definition des metabolischen Syndroms (IDF, 2005):

- Abdominelle Adipositas mit einem Taillenumfang ≥ 94 cm (m) bzw. ≥ 80 cm (w) bei Europäern oder BMI ≥ 30 kg/m²
- Plus zwei der folgenden Faktoren:
 - Triglyzeride > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)^{*)}
 - HDL-Cholesterin < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)^{*)} w
 < 40 mg/dl (1,04 mmol/l)^{*)} m
 - Blutdruck $> 130/85$ mmHg^{*)}
 - Nüchtern-Plasmaglukose > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder Typ 2-DM^{*)} oder vorausgegangene Therapie einer dieser Störungen

Anm.: Es gibt auch hiervon abweichende Definitionen des metabolischen Syndroms (WHO, NCEP-ATP III).

Merke: Relative Überernährung mit Adipositas und Bewegungsmangel sind die entscheidenden Manifestationsfaktoren des Typ 2-DM! Ca. 80 % der Typ 2-Diabetiker sind mind. übergewichtig.

Hohe Insulinspiegel vermindern die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren (= Down-Regulation) und damit die Insulinwirkung. Dies erfordert eine weitere Steigerung der Insulinspiegel (Circulus vitiosus). Therapeutisches Prinzip ist die Beseitigung von Hyperalimentation und Fettsucht → durch absinkende Insulinspiegel erhöht sich wieder die Sensibilität und Dichte der Rezeptoren bis hin zur Normalisierung!

Anm: 35 % der Patienten mit metabolischem Syndrom haben ein Schlafapnoe-Syndrom.

Andere Manifestationsfaktoren des Typ 2-DM:

- Stressfaktoren: Infektionen, Traumen, Operationen, Apoplexie, Herzinfarkt u.a.
- Endokrinopathien und Medikamente werden in der Diabeteseinteilung gesondert berücksichtigt.

	Typ 1-DM	Typ 2-DM
Pathogenese	Insulinmangel	Insulinresistenz
Körperbau	Oft asthenisch - normal	Meist pyknisch/adipös
Beginn	Oft rasch	Langsam
Vorwiegend Manifestationsalter	12. - 24. Lebensjahr	> 40. Lebensjahr
β-Zellen	Auf < 30 % vermindert	Ca. 40 - 50 % vermindert/eingeschränkt
Plasmainsulin / C-Peptid	Niedrig bis fehlend	Anfangs erhöht
Autoantikörper (IAA, GADA, IA-2A)	+	-
Stoffwechsellage	Labil	Stabil
Ketoseneigung	Stark	Gering
Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe	Fehlend	Anfangs gut
Insulintherapie	Immer erforderlich	Nur bei Erschöpfung der Insulinreserve

► **Gestationsdiabetes (GDM):** [O24.4]

Def: Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft (i.d.R. nach der 20. SSW) mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem einzigen erhöhten Glukosewert möglich. (Leider wird diesem recht sicheren Test in Deutschland oft noch ein sog. 50 g-Screening-Test vorgeschaltet.)

NBZ > 91 mg/dl oder im oGTT nach 1 h > 179 mg/dl oder nach 2 h > 151 mg/dl.

Verschwindet in der Mehrzahl der Fälle nach Beendigung der Schwangerschaft; es besteht aber ein um 50 % erhöhtes Risiko für erneuten GDM bei nachfolgender Schwangerschaft. Das Risiko für permanente Manifestation eines DM (Typ 2) beträgt derzeit in Deutschland > 50 %/10 Jahren. Einerseits wird der GDM deshalb immer mehr als Prä-Typ2-DM begriffen, andererseits demaskiert sich unter der Schwangerschaft gehäuft ein MODY-DM.

Vo.: Ca. 10 % aller Schwangeren! Prävalenz stetig steigend

- Ko.:
1. der Mutter: Erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Harnwegsinfektionen, Frühgeburt, Hydranion und Notwendigkeit einer operativen Entbindung
 2. des Kindes: DM ist die häufigste Ursache für erhöhte pränatale Mortalität und perinatale Morbidität des Kindes: Embryofetopathia diabetica mit erhöhtem Geburtsgewicht > 4.500 g und Makrosomie (asymmetrisch vergrößerte Körperteile oder Organe). Erhöhtes Risiko für Schulterdystokie, Atemnotsyndrom, postpartale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Hypomagnesämie, Polyglobulie u.a.

Genetik:

Polygen-multifaktorielle Vererbung; unterschiedliche Penetranz multipler diabetogener Gene

Vererbung:

- Typ 1-DM:

Ist ein Elternteil erkrankt, beträgt das Risiko der Kinder bei Erkrankung des Vaters ca. 5 %, bei Erkrankung der Mutter 2,5 %. Sind beide Eltern Diabetiker, liegt das Risiko der Kinder bei 20 %. Das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Typ 1-Diabetikers ist bei eineiigen Zwillingen hoch (ca. 35 %) und hängt in den übrigen Fällen ab vom Ausmaß der HLA-Identität: HLA-identische Geschwister haben ein Risiko von ca. 18 %, HLA-haplotypidentische Geschwister haben ein Risiko von ca. 6 %; HLA-verschiedene Geschwister haben kaum ein erhöhtes Risiko, an Typ 1-DM zu erkranken.

- Typ 2-DM:

Bei Kindern eines Typ 2-diabetischen Elternteils beträgt die Wahrscheinlichkeit eines späteren Typ 2-DM bis zu 50 %. Das Risiko für eineiige Zwillinge beträgt 100 %.

KL.: des manifesten DM:

Während die Entwicklung zum manifesten Typ 1-DM rel. rasch verläuft, manifestiert sich der Typ 2-DM meist schleichend und unbemerkt. Deshalb wird mind. eine Screeninguntersuchung (oGTT) seit 2012 von allen Krankenkassen in Deutschland bezahlt.

- Unspezifische Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Leistungsminderung u.a.
- Symptome infolge Hyperglykämie und Glukosurie mit osmotischer Diurese: Polyurie, Durst, Polydipsie, Gewichtsverlust
- Symptome durch Störungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt: Nächtliche Wadenkrämpfe, Sehstörungen (wechselnder Turgor der Augenlinse)

- Hauterscheinungen:
 - Pruritus (oft genito-anale Lokalisation)
 - Bakterielle / mykotische Hautinfektionen (z.B. Furunkulose!, Candidamykose!)
 - Rubeosis diabetica (diabetische Gesichtsröte)
 - Necrobiosis lipoidica (meist an beiden Unterschenkeln, bräunlich rote Herde, Ulzeration möglich)
- Potenzstörungen, Amenorrhö

Ko.: 1. Makro-/Mikroangiopathie:

Man unterteilt die diabetischen Gefäßschäden in eine unspezifische Makroangiopathie und eine diabetesspezifische Mikroangiopathie mit Verdickung der kapillären Basalmembranen. Die durch die Blutzuckererhöhung bedingte nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen der Basalmembranen scheint eine Rolle bei der Entstehung der Mikroangiopathie zu spielen. Die Dicke der Basalmembran korreliert mit der Dauer sowie der Einstellungsgüte des DM und der genetischen Disposition (z.B. Männer > Frauen).

1.1. Makroangiopathie mit Früharteriosklerose:

- Koronare Herzkrankheit: Stenosierende Arteriosklerose der großen epikardialen Koronararterien: **55 % der Diabetiker sterben an Herzinfarkt!**

Besonderheiten der KHK bei DM:

- Diffuses Verteilungsmuster der KHK mit bevorzugtem Befall distaler Koronararterien und des Hauptstammes
- Gestörte Angina-Wahrnehmungsschwelle durch ADN (siehe unten) mit evtl. schmerzlosen Infarkten und stummer Ischämie
- Ungünstigere Prognose
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und ischämischer Hirninfarkt

Merke: Diabetiker, die gleichzeitig an Hypertonie leiden, haben eine 20 - 30 %ige Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) innerhalb der nächsten 10 Jahre (Hochrisikogruppe). Entwickelt sich zusätzlich eine diabetische Nephropathie, steigt das kardiovaskuläre Risiko auf > 30 %/10 Jahren!

Der Schmerz als Warnsymptom (Angina pectoris, Claudicatio intermittens) kann oft infolge begleitender Neuropathie fehlen (→ Klassifikation der pAVK nach Fontaine bei PNP nicht anwendbar!)

Auch aus diesen Gründen versterben einerseits ca. 75 % aller Diabetiker an kardiovaskulären Komplikationen, andererseits leiden ca. 75 % der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen an einem DM oder einer Störung der Glukosetoleranz.

1.2. Mikroangiopathie:

- Glomerulosklerose (M. Kimmelstiel-Wilson)
- Retinopathie
- Neuropathie
- Mikroangiopathie der intramuralen kleinen Koronararterien (small vessel disease)

1.2.1. Diabetische Nephropathie (DN) [E10 bis 14.20 + N08.3*]

Def.: - Persistierende (Mikro-)Albuminurie (> 20 mg/l)

- Arterielle Hypertonie
- Anfangs Kreatininclearance normal, später abnehmend
- Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Ep.: Prävalenz der DN bei Typ 2-DM ca. 10 %, bei Typ 1-DM ca. ca. 15 %. In Europa und USA sind mehr als ca. 40 % aller Dialysepatienten Diabetiker → häufigste zur Dialyse führende Grunderkrankung!

Pat.: Histologisch wird die DN in 4 Stadien eingeteilt:

I	Milde oder unspezifische lichtmikroskopische Veränderungen und Verbreiterung der GBM elektronenmikroskopisch
IIa	Milde mesangiale Expansion in > 25 % des Mesangiums
IIb	Schwere mesangiale Expansion in > 25 % des Mesangiums
III	Noduläre Sklerose (Kimmelstiel-Wilson)
IV	Fortgeschrittene diabetische Glomerulosklerose in > 50 % der Glomeruli

Pg.: Genetische Prädisposition, Hyperglykämie, Aktivierung von Wachstumsfaktoren in den Nieren (TGF-β1 und Angiotensin II)

- Renale Hypertrophie mit Größenzunahme der Glomeruli und Verdickung der Basalmembran
- Erhöhte glomeruläre Permeabilität mit Mikroalbuminurie
- Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose
- Niereninsuffizienz

Risikofaktoren für eine beschleunigte Progredienz der DN:

- Arterielle Hypertonie
- Ausmaß der Albuminurie
- Güte der Diabeteseinstellung (HbA_{1c})
- Cholesterin und Triglyzeride ↑, HDL-Cholesterin ↓
- Zigarettenkonsum und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Merke: Frühsymptom ist eine Mikroalbuminurie von 30 - 300 mg/24 h oder 30 - 300 mg/g Kreatinin oder 20 - 200 mg/l im Spontanurin (da die Mikroalbuminurie eine Schwankungsbreite von bis zu 40 % hat, Labortest wiederholen). Wenn Proteinurie → Bestimmung des Eiweiß-Kreatinin-Quotienten zur Quantifizierung der EW-Ausscheidung. Das Risiko renaler und kardiovaskulärer Komplikationen steigt mit zunehmender Albuminurie kontinuierlich an! Passagere/reversible Erhöhungen der Albuminausscheidung kommen vor bei Harnwegsinfekten, fieberhaften Erkrankungen, körperlichen Anstrengungen, Entgleisungen von Blutdruck oder Blutzucker u.a.

Häufigkeit und Schwere der diabetischen Nephropathie korrelieren mit der Dauer des DM und der Güte der Stoffwechselführung. Frühzeitige antihypertensive Therapie (auch einer Grenzwerthypertonie!), insbesondere mit ACE-Hemmern verzögert die Progression der diabetischen Nephropathie zur terminalen Niereninsuffizienz und reduziert die kardiovaskuläre + Gesamtmortalität!

Die klinischen Stadien der diabetischen Nephropathie entsprechen den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (NKF-K/DOQI → siehe dort). Zur Berechnung wird die MDRD-Formel (die in den meisten Studien Verwendung findet) oder EPI-CKD-Formel herangezogen (→ siehe Stichwortverzeichnis). Der Grad der Albuminurie und die Höhe der GFR ermöglicht eine Risikoabschätzung für renale und kardiovaskuläre Komplikationen.

1.2.2. Diabetische Retinopathie [E10 bis 14.30 + H36.0*]:

Vo.: Typ 1-DM: 90 % nach 15 Jahren, davon 50 % proliferative Retinopathie

Typ 2-DM: 25 % nach 15 Jahren

30 % aller Erblindungen in Europa durch DM! DM ist die häufigste Ursache nicht-traumatischer Erblindungen im Erwachsenenalter und die früheste Manifestationsform der diabetischen Mikroangiopathie.

Pg.: Mikroangiopathie; Gefäßneubildungen werden durch einen angiogenen Wachstumsfaktor ausgelöst. Schlechte diabetische Stoffwechselführung, Hypertonie und Rauchen verschlechtern den Verlauf der diabetischen Retinopathie.

- Nichtproliferative Retinopathie (Hintergrundretinopathie, background retinopathy):

- Mild: Nur Mikroaneurysmen

- Mäßig: Zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, venöse Kaliberschwankungen mit perlschnurartigen Venen

- Schwer: Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in allen 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in mind. 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mind. 1 Quadranten (4-2-1-Regel)

- Proliferative Retinopathie:

Gefäßneubildungen an der Papille = NVD (neovascularization of the disc) oder an der übrigen Retina = NVE (neovascularization elsewhere) mit oder ohne Glaskörper- oder epiretinalen Blutungen.

Ko.: Netzhautablösung/-blutung (vor allem bei zu rascher Blutzuckersenkung oder stark schwankenden BZ-Werten) und sekundäres neovaskuläres Glaukom

- Diabetische Makulopathie: a) fokal - b) diffus - c) ischämisch

Makulaödem, harte Exsudate, retinale Blutungen; zentrales Sehvermögen gefährdet!

1.2.3. Diabetische Neuropathie [E10 bis 14.40 + G63.2*]: Abhängig von Diabetesdauer und Güte der Stoffwechseleinstellung. Nach 10jähriger Krankheitsdauer haben ca. 50 % der Patienten eine Neuropathie.

Pg.: Unklar; möglicherweise Mikrozirkulationsstörung der Vasa nervorum + metabolische Störungen (z.B. nicht-enzymatische Glykosylierung von Strukturproteinen)

- Periphere sensomotorische Polyneuropathie (80 %): Distal betonte, symmetrische sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen, bes. Füße/Unterschenkel (→ Parästhesien, "burning feet"), Areflexie (ASR beidseits nicht auslösbar), verminderte Thermosensibilität und Schmerzempfindung, später evtl. auch motorische Störungen. Bestimmung der Oberflächensensibilität mit dem Monofilament nach Semmes-Weinstein, das mit einem Druck von 10 g an definierten Punkten der Fußsohle aufsetzt. Bestimmung des Temperaturempfindens z.B. mit Tip-Therm®.

Frühsymptom: Vermindertem Vibrationsempfinden → Messung mittels 64 Hz-Stimmgabel (128 Hz) nach Rydel-Seiffer mit Graduierung von 0 - 8. Die angeschlagene Stimmgabel wird an definierten Punkten aufgesetzt und der Patienten gibt bei geschlossenen Augen

an, wie lange er das Vibrieren verspürt. Ein Graduierungswert < 5 von insgesamt 8 Graduierungen ist (altersabhängig) pathologisch. Auch bei der Sensibilitäts-/ Lokalisationsuntersuchung mit dem Monofilament die Patienten immer die Augen schließen lassen.

Spezialdiagnostik:

- Neurotip (Setzen eines definierten Schmerzreizes mittels steriler Einmalnadel), weil die Erfassung der funktionsgestörten Schmerzfasern mit dem Monofilament z.T. nur unzureichend gelingt
- Pedografie (= Messung des dynamischen Druckverteilungsmusters der Fußsohlen beim Gehen): Verminderte Zehenbelastung bei verstärkter Druckbelastung der Vorfußballen.
- Messung der Nervenleitgeschwindigkeit: Bei Polyneuropathie ↓
DD: Polyneuropathien anderer Genese: Alkoholabusus, neurotoxische Medikamente (Nitrofurantoin, Barbiturate, Zytostatika u.a.), Chemikalien (Lösungsmittel, Schwermetalle, Insektizide u.a.), paraneoplastisches Syndrom, Malabsorptionssyndrom, Autoimmunerkrankungen (z.B. Kollagenosen, GBS)
- Seltenerer Manifestationen der diabetischen Neuropathie: z.B.
 - Diabetische Schwerpunktpolyneuropathie:
Asymmetrische proximale diabetische Neuropathie mit Schmerzen in der Hüftregion und am vorderen Oberschenkel, Abschwächung des ipsilateralen PSR, evtl. Parese des M. quadriceps.
 - Periphere N. facialis-Parese; Paresen der Augenmuskeln (Doppelbilder)
 - Diabetische Radikulopathie mit meist einseitigen gürtelförmigen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im Bereich des Stammes
- Autonome diabetische Neuropathie (ADN): (am zweithäufigsten!)
Def: Neuropathie des vegetativen Nervensystems (sympathisches und parasympathisches Nervensystem)
 - Kardiovaskuläre ADN:
Vo.: 15 % der Diabetiker bei Diagnosestellung, > 50 % der Diabetiker nach 20jähriger Krankheitsdauer; Mortalität ca. 4fach erhöht infolge ventrikulärer Arrhythmien bis Kammerflimmern (plötzlicher Herztod).
 - Stumme Myokardischämie und schmerzlose Herzinfarkte mit erhöhter Mortalität
 - Verminderte Herzfrequenzvariabilität bis zur Frequenzstarre
 - a) Im Ruhe- und im 24 h-EKG
 - b) Während maximaler In- und Expiration (Differenz der Herzfrequenz < 9 /Min)
 - c) Während eines Valsalva-Pressversuches
 - d) Während eines Orthostasetestes
 - Ruhetachykardie (Vagusschädigung)
 - Asympathikotone orthostatische Hypotonie (Sympathikusschädigung): Absinken des systolischen/diastolischen Blutdrucks und fehlende reflektorische Tachykardie bei Stehbelastung.
 - Evtl. aufgehobene oder umgekehrte zirkadiane Blutdruckkurve mit erhöhten nächtlichen Blutdruckwerten (Non-Dipper)
Spezialdiagnostik: Nachweis einer kardialen sympathischen Dysinnervation (vorzugsweise der Herzhinterwand) durch ^{123}J -MIBG-Szintigrafie.
 - ADN des Magen-Darm-Traktes (selten parasympathische Schädigung)
 - Ösophagusmotilitätsstörung, evtl. mit Dysphagie (selten)
 - Gastroparese mit Völlegefühl/Druck im Oberbauch, evtl. postprandialer Hypoglykämie
Di.: Sonografie (Nachweis einer verminderten Peristaltik und verzögerten Magenentleerung), evtl. Spezialdiagnostik: ^{13}C -Oktansäure-Atemtest oder Magenentleerungs-Szintigrafie
 - ADN des Darmes mit postprandialer Diarrhö im Wechsel mit Obstipation
 - Anorektale Dysfunktion (Inkontinenz)
 - ADN des Urogenitalsystems (häufig Schädigung des Parasympathikus)
 - Blasenatonie und -entleerungsstörung evtl. mit Restharnbildung und Prädisposition für Harnwegsinfekte
 - Erektile Impotenz und Ausbleiben der nächtlichen/morgendlichen spontanen Erektionen (ca. 50 % aller Diabetiker abhängig von Alter und Erkrankungsdauer)
 - ADN des neuroendokrinen Systems:
Reduktion/Fehlen der hormonellen Gegenregulation bei Hypoglykämie (verminderte Wahrnehmung einer Hypoglykämie!)
Verminderte Katecholaminausschüttung unter orthostatischer und körperlicher Belastung (siehe oben)

- ADN der Thermoregulation:
Verminderte Schweißsekretion, Vasodilatation (warmer und trockener diabetischer Fuß!)
- ADN der Pupillen: Gestörte Pupillenreflexe (Spezialdiagnostik mittels Pupillometrie: Herabgesetzte Mydriasegeschwindigkeit)

1.2.4. **Diabetisches Fußsyndrom (DFS): [E10 - E14.74]**

Def: Syndrom verschiedener Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie, bei dem es durch Verletzungen am Fuß zu (infizierten) Ulzera kommen kann und zu Komplikationen bis hin zur Extremitätenamputation.

Das diabetische Fußsyndrom ist die häufigste Komplikation des Diabetikers!

Schweregrade der Fußläsionen: Klassifiziert anhand der Einteilung nach Wagner (Grad 1 - 5 → Tiefe der Läsion) und Armstrong (A - D → begünstigende Faktoren)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
A (bsence of other problems)	Risikofuß ohne Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde reicht bis Sehne oder Kapsel	Wunde reicht bis Knochen oder Gelenk	Nekrose von Teilen des Fußes	Nekrose des gesamten Fußes
B (acterial)	mit <u>Infektion</u> (häufigste Erreger: Staphylokokken, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa; oft Mischinfektionen)					
C (irculation)	mit <u>Ischämie</u>					
D (ouble problem)	mit <u>Infektion und Ischämie</u>					

Das Problem ist immer die Neuropathie, auch wenn andere Ursachen beteiligt sein oder führend sein können! Ohne Neuropathie verlief die Wundheilung bei normalem HbA_{1c} fast wie bei Nicht-Diabetikern. Dieser Fehlwahrnehmung kann und muss man durch eine entsprechende Schulung (z.B. NEUROS) begegnen = Aufmerksamkeits- und Verhaltenstraining.

- Neuropathischer diabetischer Fuß (fast 100 % aller DFS):
 - Warmer Fuß mit sehr trockener Haut (kein Fußgeruch!) und Hyperkeratosen
 - Gestörte Sensibilität (Vibrationsempfinden und/oder Berührungsempfindlichkeit ↓), reduziertes bis komplett aufgehobenes Schmerz- und Temperaturempfinden (mit Gefahr unbemerkter Traumen und Infektionen!)
 - Tastbare Fußpulse
 - Knöchel-Arm-Druckindex (Knöcheldruck/Oberarmdruck) normal (Einschränkung durch Mediasklerose)
 - Transkutane pO₂ normal
 - Störung der Abrollbewegung des Fußes mit erhöhter Druckbelastung unter den Metatarsalköpfchen und der Großzehe. Plantarisierung von Strukturen, die üblicherweise dem Druck der Abrollbewegung nicht ausgesetzt sind bzw. die diesem Druck schutzlos ausgesetzt sind.
 - Ko.: Infektionen; schmerzlose neuropathische Ulzera (= Malum perforans) an druckbelasteten Stellen (Zehen, Ferse, Fußballen), oft ausgelöst durch fehlende oder falsche Fußpflege, falsches Schuhwerk, (Mikro-)Traumen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit („limited-joint-mobility“, Cheiroarthropathie)
- Diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie (DNOAP) mit Nekrosen im Bereich der Metatarsophalangealgelenke, Tarsometatarsalgelenke (60 %) oder anderer Fußgelenke (Charcot-Fuß). Frühsymptom: Entzündliches Lymphödem des Fußes und Osteoödem (MRT) sowie Temperaturdifferenz zur Gegenseite > 1°C (**Cave:** in 10 % beidseits!)
- Ischämischer Fuß bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), insbes. der Unterschenkelarterien (ca. 50 % aller DFS):

Anamnese:

 - Diabetes mellitus
 - Arterielle Hypertonie
 - Claudicatio intermittens (fehlt bei Neuropathie!)
 - Hypercholesterinämie
 - Rauchen

Befund:

- Kühler, blasser Fuß mit evtl. livider Verfärbung (Aussehen empfindlicher als ABI)
- Keine/schwach tastbare Fußpulse
- Dopplerindex (RR Knöchel : RR Arm) < 0,9; transkutane pO₂ ↓
- Erhaltene Sensibilität = Schmerzen (wenn keine Neuropathie!)
- Nekrosen/Gangrän der Akren, drohende Amputationen (Deutschland: Über 60.000 Amputationen/J. → 2/3 Diabetiker)

Di.: Pulsstatus, Knöchel-Arm-Druckindex, farbkodierte Duplexsonografie, MR-Angiografie; ggf. arterielle DSA; Konsil mit Angiologen

Merke: Die klinische Untersuchung der nackten Füße inklusive deren Palpation und Funktion (Stand und Gang) ist die unverzichtbare Screeninguntersuchung des diabetischen Fußes! Solange eine relevante PAVK fehlt, sind die Fußpulse gut tastbar!

2. Diabetische Kardiomyopathie

Merke: KHK, arterielle Hypertonie und diabetische Kardiomyopathie sind die 3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten, die gleichzeitig an DM und Herzinsuffizienz leiden, liegt bei etwa 12 %.

3. Resistenzminderung mit Neigung zu bakteriellen Haut- und Harnwegsinfektionen, Parodontitis
4. Lipidstoffwechselstörung: Triglyzeride ↑, LDL-Cholesterin ↑, HDL-Cholesterin ↓
5. Fettleber
6. Coma diabeticum, hypoglykämischer Schock
7. Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie, Hyponatriämie, hyperchlorämischer metabolischer Azidose und evtl. Hypotonie (Einzelheiten siehe dort)

Di.: ► **Anamnese** (familiäre Belastung, Schwangerschaftskomplikationen u.a.)

► **KL.:** Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie u.a.

► **Lab:**

- **Blutzuckerbestimmung:**

Spezifisch nach der Hexokinase-Zwischenfermentmethode:

Die weitgehend deckungsgleichen Zwischenstadien der gestörten Glukosehomöostase (impaired fasting glucose = IFG) und der pathologischen Glukosetoleranz sind Risikofaktoren für einen zukünftigen DM und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines DM (American Diabetes Association und Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft):

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose venös	Gelegenheits-Blutzucker	Oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)
Diabetes	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) *)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) und Symptome eines DM	2 h-Wert ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
Abnorme Nüchtern-Glukose („impaired fasting glucose = IFG“)	100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l)		<u>Gestörte Glukosetoleranz</u> („impaired glucose tolerance = IGT“) 2 h-Wert 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l)
Normal	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)		2 h-Wert < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)

*) Memo: Wegen des unterschiedlichen Wassergehaltes von Vollblut und Plasma liegen die Glukosekonzentrationen im Plasma (bei einem Hämatokritwert von 43 %) im Durchschnitt um 11 % höher. Um das Risiko einer Verwechslung auszuschließen, hat die International Federation of Clinical Chemistry vorgeschlagen, Glukoseergebnisse - unabhängig von Probenart und Messmethode - nur noch als Plasmawerte anzugeben (und zu messen).

Erläuterungen:

Der Nüchternblutzucker = NBZ (Nüchternplasmaglukose) ist der entscheidende Test für die Diagnose eines DM und für die Therapiekontrolle. Er ist genauso aussagekräftig im Hinblick auf das Risiko, eine Mikroangiopathie zu entwickeln wie der 2 h-Wert des oGTT. Er ist einfach, ausreichend und kostengünstig. Der Wert sollte, bevor die Diagnose gestellt werden kann, durch eine qualitätsgesicherte Wiederholungsbestimmung verifiziert werden.

Nüchtern ist definiert durch eine Periode ohne Nahrungsaufnahme von 8 Stunden.

Gelegenheitsblutzucker = zu jeder Tageszeit, ohne Beziehung zu Mahlzeiten

Die BZ-Werte durch Streifen-testgeräte dürfen gesetzlich bis max. 15 % vom tatsächlichen Wert abweichen und deshalb zur Diagnostik nicht herangezogen werden.

Anm.: • Normale Blutglukosewerte sind derzeit als ≤ 100 mg/dl (≤ 5,6 mmol/l) im venösen Plasma definiert.

- Bei Serumglukose ist wegen der in vitro-Glykolyse mit der Möglichkeit falsch niedriger Blutzuckerwerte zu rechnen (Abbau ca. 10 % je Stunde!). Serumproben ohne Zusatz von Glykolysehemmstoffen (z.B. Natriumfluorid) dürfen nicht zur Glukosebestimmung verwendet werden.

DD: Passagere Hyperglykämien bei Herzinfarkt, Apoplexie, Entzündungen, erhöhtem intrakraniellen Druck, akuten Vergiftungen (CO), nach Gabe von Thiazidsaluretika u.a.

- **Bestimmung der Glukose im Urin** (im Morgenurin, in Tagesportionen und im 24 h-Urin): Hat durch die einfache Möglichkeit der Blutzuckermessung an Bedeutung verloren. Die normale Nierenschwelle für Glukose liegt bei ca. 180 mg/dl Glukose im Blut (in der Schwangerschaft niedriger bei < 150 mg/dl (→ evtl. physiologische Glukosurie in der Schwangerschaft, aber nur 10 % aller Gestationsdiabetikerinnen, werden durch eine Glukosurie identifiziert! → deshalb bei Schwangeren zum Screening immer oGTT). Die physiologische Glukosurie beträgt bis 15 mg/dl. Die untere Nachweisgrenze der Teststreifen liegt bei ca. 30 mg/dl.

Beachte: Liegt eine diabetische Nephropathie vor, so kann die Nierenschwelle für Glukose erhöht sein (bis 300 mg/dl), d.h. man findet in diesen Fällen trotz Hyperglykämie von z.B. 200 mg/dl noch keine Glukosurie. Daher schließt das Fehlen von Glukose im Harn einen manifesten DM nicht aus (Diabetesfrühd Diagnose mittels NBZ)! Daher ist die Harnzuckerselbstkontrolle nicht geeignet, ein normoglykämisches Therapieziel zu kontrollieren.

Findet sich ausnahmsweise eine Glukosurie bei Normoglykämie, so handelt es sich entweder um einen (seltenen) renalen DM infolge tubulärer Partialfunktionsstörung oder es liegt die Einnahme eines SGLT2-/1-Hemmers vor (siehe unten). Hereditäre Zuckerstoffwechselstörungen (Pentosurie, Laktosurie, Galaktosurie, Fruktosurie) werden durch die Spezifität der enzymatischen Bestimmungsmethode ausgeschlossen.

- **Bestimmung von Ketonkörpern** (β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Aceton) im Blut. Schnelltestgeräte weisen die Leitsubstanz β -Hydroxybutyrat nach. Bei diabetischer Ketoazidose (DKA) finden sich Werte > 3,0 mmol/l β -Hydroxybutyrat.

- **Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) und Screening auf Gestationsdiabetes:**

Der oGTT wird für die klinische Routine nicht empfohlen.

Ind: 1. Unklare Fälle

2. Alle Schwangeren regelhaft in der 24. - 28. Woche (in Spezialfällen auch früher/später)

Vorbedingungen:

Vermeidung eines Hungerzustandes (mind. 3 Tage \geq 150 g KH/d), ab 22 Uhr vor dem Test nüchtern bleiben, keine febrile Erkrankung, bei Frauen nicht zum Zeitpunkt der Menstruation

Störfaktoren: Verschiedene körperliche Faktoren (z.B. Herzinfarkt, längere Bettlägerigkeit) sowie Medikamente (z.B. Saluretika, Kortikosteroide, Östrogene) führen zu erhöhten Blutzuckerwerten. Deshalb sollte der oGTT ohne diese Störfaktoren durchgeführt werden.

Bei strukturellen Magen- und Dünndarmveränderungen ist nur der intravenöse Glukosetoleranztest verwertbar, der allerdings für Schwangere nicht untersucht ist (= keine Grenzwerte).

Durchführung: Nach Bestimmung des NBZ trinken Erwachsene eine Testlösung mit 75 g Glukose. Blutzuckerbestimmung nüchtern und 120 Min. nach der Zuckeraufnahme (bei Schwangeren auch 1 h nach Testbeginn). Sind die Nüchternblutzuckerwerte bereits eindeutig pathologisch (siehe oben), so ist der oGTT kontraindiziert. (Normwerte für Nichtschwangere: Siehe oben; Diagnose des Gestationsdiabetes: Siehe dort)

- **Kontinuierliche BZ-Messung über 72 h (oder länger)** - Sensormethode oder Mikrodialyse: Spezialdiagnostik bei speziellen Fragestellungen (z.B. Abklärung unerklärlicher Hypo- oder Hyperglykämien)

- **Screeninguntersuchung auf DM:**

Nüchtern-BZ für Personen > 45 J. alle 3 J. (bei Risikogruppen früher):

- Übergewicht, Bluthochdruck, Dyslipoproteinämie

- Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades) oder positiver Find-Risk-Test (siehe www.diabetes-risiko.de/diabetes-findrisk.html)

- Angehörige von Volksgruppen mit hohem Diabetesrisiko (z.B. Pima-Indianer)

- Nach Entbindung eines Kindes mit Geburtsgewicht > 4.500 g

- Nach Gestationsdiabetes in der Anamnese

- Pathologische Glukosetoleranz oder gestörte Glukose-Homöostase in der Anamnese

- **HbA_{1c}:**

Durch nicht-enzymatische Glykierung des Hämoglobins entsteht über eine instabile Aldimin-Form (labiles HbA₁) die stabile Ketoamin-Form (stabiles HbA₁), die aus den 3 Unterfraktionen a, b und c besteht. Da die wesentliche c-Fraktion (HbA_{1c}) 70 % des HbA₁ entspricht, haben beide Parameter gleiche Aussagekraft. HbA_{1c} markiert als "Blutzuckergedächtnis" die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten in den letzten 6 - 8 Wochen.

Falsch niedrige Konzentrationen werden bei verkürzter Erythrozytenlebenszeit (z. B. hämolytische Anämien, Hämoglobinopathien), nach Transfusionen und in der ersten Schwangerschaftshälfte gemessen. Falsch hohe Konzentrationen können auftreten bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, chronischem starken Alkoholabusus, zweiter Schwangerschaftshälfte und Stillzeit. Bei unerklärlich diskrepanten HbA_{1c}-Werten kann manchmal eine Fruktosaminbestimmung sinnvoll sein. Außerdem lohnt es sich immer, im Messgerätespeicher frühere Blutzuckerwerte nachzusehen.

Referenzbereich für HbA_{1c}: < 5,7 % bei Nicht-Diabetikern
≥ 6,5 % bei Diabetikern

Merke: Steigt der HbA_{1c}-Wert auf 7 % = 53 mmol/mol Hb, erhöht sich das Infarktrisiko um 40 %; bei Werten um 8 % = 64 mmol/mol Hb erhöht sich das Infarktrisiko um 80 % (UKPD-Studie). Pro 1 %-Punkt-Senkung des HbA_{1c}-Wertes vermindern sich diabetische Komplikationen um 20 % (UKPD-Studie).

Umrechnungsformel: HbA_{1c} [mmol/mol Hb] = (HbA_{1c} [%] - 2,15) x 10,929

- **Screening auf weitere Risikofaktoren** für eine vorzeitige Arteriosklerose (Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Rauchen u.a.)
- **Test auf Mikroalbuminurie** (mind. 1 x/Jahr bei Diabetikern)

- Th.:**
1. Ernährung, Gewichtsnormalisierung
 2. Körperliche Aktivität erhöht sowohl die Sensitivität der Muskeln für Insulin als auch die nicht-insulinvermittelte Glukoseaufnahme!
 3. Medikamente: a) orale Antidiabetika, b) Insuline, c) GLP1-Analoga
 4. Patientenschulung und -kontrollen
 5. Ausschaltung/Therapie evtl. weiterer Risikofaktoren einer vorzeitigen Arteriosklerose
 6. Prophylaxe und Therapie von Komplikationen

Zu 1. - ERNÄHRUNG:

Beim Typ 2-DM muss bereits im Stadium der Glukosetoleranzstörung die Therapie beginnen, um Gefäßkomplikationen zu verhindern! Dabei haben die Gewichtsnormalisierung und körperliche Aktivität/Sport hohe Priorität (Zielwert: BMI < 25). In den selteneren Fällen, wo dies dauerhaft gelingt, ist eine medikamentöse Therapie oft überflüssig und die Manifestation des DM kann verhindert oder wenigstens verzögert werden. Das ist auch der Grund, warum in Hungerzeiten die Anzahl manifester Typ 2-Diabetiker am niedrigsten ist.

Der Typ 1-Diabetiker ist meist normalgewichtig. Aber auch er sollte ein Übergewicht/Adipositas vermeiden, um keine zusätzliche Insulinresistenz zu entwickeln. Während bei der konventionellen Insulintherapie die Mahlzeiten und Bewegung an ein starr vorgegebenes Insulintherapieschema angepasst werden müssen, wird bei der intensivierten Insulintherapie die Insulinzufuhr bedarfsgerecht an eine relativ frei bestimmbare Nahrungsaufnahme und Bewegung angepasst (siehe unten)!

Der tägliche Energiebedarf richtet sich nach dem (altersabhängigen) Grundumsatz und der körperlichen Aktivität (Tabellen *siehe Internet*).

Körper-Massen-Index (Body mass-Index):

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2} \rightarrow \text{Normalindex: } 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$$

1 kcal = 4,2 Kilojoule
1 g Kohlenhydrat = 4,1 kcal = 17,2 kJ
1 g Eiweiß = 4,1 kcal = 17,2 kJ
1 g Fett = 9,3 kcal = 38,9 kJ
1 g Alkohol = 7,1 kcal = 29,3 kJ

- Keine großen Mahlzeiten, sondern mehrere, meist 5, kleine.

Zusammensetzung der Kost und empfohlenes Körpergewicht bei Typ 2 (gemäß Leitlinien DGE und DDG):

- Körpergewicht: Normalgewicht anstreben (BMI 18,5 - 24,9 kg/m²). Wenn dies nicht erreichbar ist → Gewichtsabnahme von 5 - 10 % → dann halten.
- Fett: 35 % (bei Adipositas 30 %) der Energie, davon mehrfach ungesättigte FS maximal 10 % und einfach ungesättigte FS ca. 10 - 20 %. Trans-FS < 1 %; maximal 300 mg Cholesterin/d. 2 - 3 x Seefisch pro Woche und Alpha-Linolensäure-reiche Pflanzenöle (Perillaöl, Leinöl, Rapsöl)
- Eiweiß 10 - 20 % der Gesamtkalorien und mit zunehmenden Lebensalter noch weiter erhöhen, weil die Alterskatabolie vor allem die Muskulatur betrifft = sarcopenic obesity (fettarmes Fleisch, Fisch, pflanzliche Eiweiße). Bei Nephropathie mit persistierender Proteinurie wird derzeit eine Eiweißrestriktion empfohlen (0,8 g EW/kg KG/d), die insbesondere bei terminaler Niereninsuffizienz wegen der hier oft gleichzeitig bestehenden Katabolie umstritten ist.
- Kohlenhydrate: Entsprechend dem restlichen Kalorienbedarf von 45 - 60 % → Berechnung nach Kohlenhydrateinheiten (KE) 1 KE = 10 g KH (entspricht ungefähr ½ Brötchen). Die Langerhans-Inseln sezernieren bei Gesunden für jede KE ca. 1 IE Insulin. Die Menge an KE kann aus Austauschtabellen ermittelt werden. Bei konventioneller Insulintherapie werden die KE auf eine Haupt- und eine Zwischenmahlzeit verteilt (im Verhältnis 2 : 1), um eine Hypoglykämie zwischen 2 Hauptmahlzeiten zu vermeiden. Dies gilt nicht für die intensivierte Insulintherapie.

Ungünstig sind schnell resorbierbare Monosaccharide (Glukose) und Disaccharide (Saccharose = Rohrzucker, Laktose = Milchzucker). Erlaubte Süßstoffe in geringen Mengen sind Saccharin, Cyclamat, Aspartam, Stevia → Vorteil: energiefrei → kein BZ-Anstieg → kein Hyperinsulinismus. So genannte Zuckeraustauschstoffe und insbesondere Fruktose sind in der Diät des Typ-2-DM entbehrlich und eher schädlich als nützlich.

- Faserreiche Quellballaststoffe führen zu einer Verzögerung der Kohlenhydratresorption und Senkung der Blutzuckerwerte beim Typ 2-Diabetiker. Empfehlung > 40 g/d.
- Alkohol nur gelegentlich: maximal 10 g (Frauen) bis 20 g (Männer) täglich, immer zusammen mit Kohlenhydraten (Alkohol hemmt Glukoneogenese in der Leber und hemmt die frühmorgendliche Ausschüttung von Wachstumshormon (STH), welches kontrainsulinär wirkt → Hypoglykämiegefahr). Bei Adipositas und Hypertonie Konsum weitgehend einschränken.
- Spezielle Diätprodukte für Diabetiker sind unnötig. Deshalb gelten für Diabetiker (noch) die gleichen Empfehlungen für eine gesunde Ernährung wie für die Allgemeinbevölkerung, wobei sich aufgrund der derzeitigen Studienlage abzeichnet, eine Empfehlung auszusprechen, die Kohlenhydrataufnahme zugunsten der Eiweißaufnahme zu reduzieren.

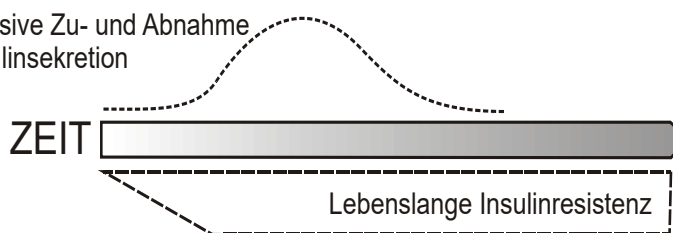
zu 3.:

■ **THERAPIE DES TYP 1-DM:**

INSULINZUFUHR - Diät - körperliche Aktivität - Schulung

■ **PHASENGERECHTE STUFENTHERAPIE DES TYP 2-DM**

Progressive Zu- und Abnahme der Insulinsekretion



1. **GEWICHTSNORMALISIERUNG - DIABETESDIÄT - KÖRPERLICHE AKTIVITÄT - SCHULUNG**

Merke: Interventionsstudien haben gezeigt, dass die Manifestation des Typ 2-DM durch Gewichtsnormalisierung und regelmäßige körperliche Aktivität aufgehalten werden kann! Eine Studie (Lancet 12/2017) zeigt sogar eine vollständige Remission von frisch manifesten jungen Typ 2 Diabetikern durch eine sehr strenge Diät, wodurch das Dogma der Unheilbarkeit widerlegt wird. Langzeitdaten folgen.

2. Ein orales Antidiabetikum (OAD): Metformin ist bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern das Mittel der Wahl.
3. Metformin + 2. OAD bzw. GLP1-Rezeptoragonist (= GLP1-RA). Während in Amerika und UK die sog. Triple-Therapie, bestehend aus 3 OAD /GLP1-RA bereits in den Leitlinien etabliert ist, wird sie in Deutschland derzeit noch diskutiert.
4. OAD / Insulin-Kombinationstherapie
 - Basalinsulin + OAD oder GLP1-RA: Mit einem Sekundärversagen der SH-Therapie (= Erschöpfung der B-Zellen) ist nach durchschnittlich 10 J. zu rechnen, dann Kombination von OAD und Injektion eines NPH- oder analogen Basalinsulins am Abend (Bedtime-Insulin).
 - Basalinsulin + Bolusinsulin + OAD: Bei Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion

Medikamente = Orale Antidiabetika (OAD):

Insulinotrope und nicht-insulinotrope Medikamente:

Insulinotrop = β-zytotrop	Nicht-insulinotrop = nicht-β-zytotrop
Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP1-RA	Biguanide (Metformin), α -Glukosidase-Hemmer, SGLT2-Hemmer
Wirkung an der β -Zelle Behandlung des Sekretionsdefizits Wirkung auch in späteren Erkrankungsstadien Hypoglykämiegefahr (SH, Glinide) Gefahr der Gewichtszunahme (SH, Glinide)	Periphere Wirkung Behandlung der Insulinresistenz Wirkung vor allem in früheren Erkrankungsstadien Keine Hypoglykämiegefahr (auch GLP1-RA und DPP-4-Hemmer) Für adipöse Patienten geeignet (auch GLP1-RA und DPP-4-Hemmer)

A. Nicht-insulinotrope Substanzen - verursachen keine Hypoglykämie:

1. **Biguanide:** Metformin

Wi.: - Verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm
- Hemmung der hepatischen Glukoneogenese } extrapancreatische Effekte
- Verstärkte Glukoseaufnahme in die Muskulatur
- Diskreter appetitsenkender Effekt (→ evtl. Gewichtsabnahme)
Unter Zusammenschau dieser Wirkungen gilt Metformin leitliniengerecht (unter Voraussetzung fehlender Kontraindikationen) als First line-drug in der Therapie des adipösen Typ 2-Diabetikers.

Merke: In der UKPD-Studie schneidet Metformin in allen Belangen (Mikro- und Makroangiopathie, Todesfälle) günstiger ab als andere Therapieformen und ist unter Beachtung der KI Mittel der 1. Wahl bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern.

Nebeneffekt: Reduzierte Krebsmortalität (2 Studien)

NW: Oft gastrointestinale Beschwerden; sehr selten: Laktatazidotisches (= laktazidotisches) Koma (mit hoher Letalität) nur bei Missachtung der Kontraindikationen, Vitamin B₁₂-Mangel u.a.

KI: Schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance [eGFR] < 30 ml/Min; bei GFR 30 - 59 ml/Min Risiko für Laktazidose überprüfen: Dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen, Zustände, die zu einer Gewebshypoxie prädisponieren, konsumierende Erkrankungen, Reduktionskost, Fasten oder gastrointestinale Infekte, akute schwere Erkrankungen, Schwangerschaft, vor und nach Operationen; 48 h vor und nach Pyelografie mit Röntgenkontrastmitteln (Laktatazidose-Gefahr!), Alkoholismus u.a.

Dos: 1 - 2 x 500 - 1.000 mg/d nach den Mahlzeiten; mit kleinster Dosis (250 - 500 mg) beginnen und langsam steigern, dabei ist die Abendgabe die wichtigere. Eine Dosissteigerung > 2.000 mg/d steigert oft nur die Nebenwirkungen, nicht die Wirkung. Bei diabetischer Nephropathie mit einer eGFR von 30 - 44 ml/Min Dosisreduktion von Metformin auf max. 1.000 mg/d, verteilt auf 2 Einzeldosen und GFR-Kontrollen. Instruktion der Patienten über temporäre Unterbrechung der Medikation bei Dehydratation oder Röntgenkontrastmittelgabe.

2. **α-Glukosidasehemmer:** Acarbose (sehr begrenzte Bedeutung)

Wi.: Hemmung der α-Glukosidase in der Dünndarmmukosa → Verminderung des postprandialen Blutzuckeranstiegs

NW: Dosisabhängig Flatulenz, Meteorismus, Leberenzymerrhöhung u.a.

KI: Schwangerschaft, Alter < 18 J., chronische Darmerkrankungen u.a.

Dos: Einschleichend dosieren: Max. 3 x 50 mg/d (höhere Dosen machen mehr NW).

3. **Glitazone** (eingeschränkte Zulassung in D):

Glitazone verbessern als „Insulin-Sensitizer“ die Empfindlichkeit der peripheren Zellen für Insulin (Verminderung der Insulinresistenz). Derzeit spielt diese Medikamentengruppe in Deutschland wegen verschiedener Risiken (kardiovaskuläres Risiko bei Rosiglitazon, Verdacht auf Gefährdung durch Harnblasenkrebs bei Pioglitazon, Frakturgefahr ↑) keine praktische Rolle.

4. **SGLT-2-Hemmer (Gliflozine):** Dapagliflozin (Forxiga®), Empagliflozin (Jardiance®) u.a.

Wi.: Gliflozine sind Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2 = sodium dependent glucose transporter), die zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führen → pharmazeutisch induzierte Glukosurie und Senkung des Glukosespiegels im Blut. Für Empagliflozin konnte in einer Studie eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität belegt werden. Zudem führt die Gabe zur Nephroprotektion. Metaanalysen zeigen für Dapagliflozin ähnliche Effekte. Weitere Daten bleiben abzuwarten.

Ind: Typ 2-DM (Mono- oder Kombinationstherapie)

NW: Infektionen im Genitalbereich (bis ca. 10 %), Harnwegsinfektionen, evtl. Volumenverminderung; Hypoglykämie nur bei Kombination mit blutzuckersenkenden Antidiabetika, selten Ketoazidose bereits bei BZ-Werten < 250 mg/dl (vor allem bei Dehydratation und fälschliche Gabe bei Typ-1-DM)

KI: Überempfindlichkeit gegen Gliflozine, Typ 1-DM, Volumenmangel, Ketoazidose, Kontrastmittelgabe u.a.

Dos: Empagliflozin 10 mg/d (Tageshöchst-dosis 25 mg/d); Dapagliflozin: 10 mg/d

B. Insulinsekretagoga (insulinotrope Substanzen) - können Hypoglykämien verursachen:

1. **Sulfonylharnstoffe (SH):** (Glibenclamid), Glimperid, Glizolid, Gliquidon, Spielen in der modernen Diabetestherapie wegen verschiedener Nachteile (Gewichtszunahme, Hypoglykämierisiko), z.T. nur postulierter Nachteile (Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) - eine immer geringere Rolle. Aktuelle Studien bleiben abzuwarten.

Wi: Stimulation der Insulinsekretion durch Blockade des ATP-sensitiven Kaliumkanals. Glibenclamid wirkt am stärksten blutzuckersenkend und vermindert das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen (UKPD-Studie), verursacht aber auch bei weitem am häufigsten Hypoglykämien: Glibenclamid sollte deshalb keine Anwendung mehr finden. Glimepirid (+ Gliclazid) sind am nebenwirkungsärmsten.

Ind: Typ 2-DM, falls unter Diät und Metformin das Therapieziel nicht erreicht wird

KI: Typ 1-DM, Schwangerschaft (Umstellung auf Insulin), Leber- und Niereninsuffizienz, diabetische Stoffwechselentgleisung, unübersichtliche Situationen (z.B. Unfälle, Operationen), diabetische Gangrän

NW: Hypoglykämie, gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen (Sulfonamidallergie), selten Blutbildveränderungen

Dos: z.B. Glimepirid 1 - 4 mg/d (6 mg = überproportionale Zunahme der Nebenwirkungen)

Beachte: SH einschleichend dosieren unter engmaschiger BZ-Kontrolle. Bereits bei leichter Nierenfunktionseinschränkung ist mit einer deutlich verlängerten Wirkungsdauer mit der Gefahr protrahierter Hypoglykämien zu rechnen. Deshalb auch in der Einstellungsphase Aufklärung über eingeschränkte Teilnahme am Straßenverkehr und schriftlich bestätigen lassen!

Wechselwirkung von Sulfonylharnstoffen mit anderen Stoffen:

(die zu einer Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung - Gefahr der Hypoglykämie - oder zu einer Abschwächung - Gefahr einer Stoffwechselentgleisung - führen können), z.B.:

Verstärkung (Hypoglykämierisiko)	Abschwächung	Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien unter SH-Therapie
Betarezeptorenblocker (Reduktion der Wahrnehmung) ACE-Hemmer Cumarinderivate Acetylsalicylsäure Nichtsteroidale Antirheumatika Sulfonamide Clarithromycin <u>Alkohol (Cave!)</u>	Glukagon Östrogene, Gestagene <u>Kortikoide</u> Phenothiazinderivate Saluretika Schilddrüsenhormone Sympathikomimetika Diazoxid Nikotinsäurederivate	Alter > 70 Jahre Zerebrovaskuläre oder kardi-ale Erkrankungen Nieren- oder Leberfunktionsstörungen Alkohol Unregelmäßige Nahrungsaufnahme Durchfälle Körperliche Anstrengung

2. **Sulfonylharnstoffanaloga (Glinide– in Deutschland nur noch Repaglinid®):** Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Dadurch kaum noch im Rahmen der GKV verordnungsfähig.

Wi.: Glinide sind sog. postprandiale Glukoseregulatoren. Die Wirkung auf den NBZ ist geringer. Sie führen über eine Blockade der ATP-sensitiven Kaliumkanäle zu einer kurzfristigen Insulinsekretion aus den β -Zellen. Ähnlich wie bei intensivierter Insulintherapie werden sie zu den Hauptmahlzeiten eingenommen. Das Hypoglykämierisiko ist niedriger als bei SH. Voraussetzung: Gute Patientenschulung + Compliance

Ind: Typ 2-DM, Stufe 3: (verordnungsfähig nur bei Niereninsuffizienz mit eGFR < 25 ml/Min)

KI: Ähnlich wie bei SH. Repaglinid in Kombination mit Gemfibrozil.

NW: Hypoglykämien, gastrointestinale NW, selten Erhöhung der Leberenzyme, Sehstörungen, Allergie

WW: Bei Repaglinid keine Kombination mit Gemfibrozil oder Clopidogrel (\rightarrow Hypoglykämierisiko). Sorgfalt bei Kombination mit Medikamenten, die mit CYP3A4 interferieren (z.B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol).

Dos: z.B. Repaglinid 0,5 - 2,0 mg vor jeder Mahlzeit; mit niedrigster Dosis beginnen!

Versagen der SH-Therapie:

Primärversager der SH:

Rel. seltenes Vorkommen bei spät manifestiertem Typ 1-DM (= LADA)

Sekundärversager der SH:

a) Vermeintliche (reversible) Sekundärversager:

- "Diätversager": Übergewichtige Typ 2-Diabetiker, bei denen die Möglichkeiten der Diät nicht ausgeschöpft sind / werden können.

- Vorübergehende Verschlechterungen der Glukosehomöostase durch Stresssituationen oder Infekte

b) Echte Sekundärversager bei optimaler Diät- und Gewichtsnormalisierung:

Man rechnet mit einer Sekundärversagerquote von ca. 5 % jährlich. Das Sekundärversagen tritt nach durchschnittlich 10 Jahren Diabetesdauer auf und ist Folge einer Erschöpfung der B-Zellen mit konsekutivem Insulinmangel. Dadurch kann die Insulinresistenz nicht mehr kompensiert werden. Unter keiner anderen Therapie scheint es so schnell zu Sekundärversagen zu kommen, wie unter einer SH-Therapie. Leitsymptom ist die Hyperglykämie trotz optimaler Therapie mit SH.

Th.: Kombinationstherapie OAD + Insulin:

► Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)

- Fortführung der Therapie mit OAD (SH in Kombi nicht sinnvoll)
- Zusätzliche Gabe eines Verzögerungsinsulins :NPH-Insulin (zwischen 22.-0.00 Uhr) oder Langzeit-Analog-Insulin (tageszeitunabhängig). Man beginnt mit kleiner Dosis (6 IE) und steigert bei Bedarf langsam und in kleinen Schritten. Der NBZ sollte im Normbereich (90-110 mg/dl) liegen, da nur so eine optimale nächtliche Schonung der Beta-Zellen erreicht wird. Er dient vorrangig zur Kontrolle der optimalen Dosis.

Vorteile:

- Man benötigt nur 1/3 der Insulindosis, die bei Monotherapie mit Insulin erforderlich wäre.
- Man erreicht eine relativ gute Einstellung mit einer Insulingabe.
- Niedrigste Hypoglykämierate aller Insulinschemata bei Verwendung eines Analoginsulins, aber dennoch deutlich höhere als die aller OAD, inklusive Sulfonylharnstoffe
- Patienten „trainieren“ die Insulinapplikation frühzeitig.
- Falls unter BOT die HbA_{1c}-Werte zu hoch liegen, kann man zusätzlich zu BOT (siehe oben) 1 x täglich ein kurz wirksames Insulin(analogon) zum Frühstück oder zur Hauptmahlzeit hinzufügen = BOT-plus.

► Prandiale oder supplementäre Insulintherapie (SIT):

Voraussetzung: Insulinproduktion reicht noch für die Basalversorgung aus bzw. die hepatische Resistenz ist noch endogen beherrscht; nur der höhere Insulinbedarf zu den Mahlzeiten wird durch „feste“ Insulindosen ergänzt.

Beibehalten oraler Antidiabetika + zusätzliche Gabe einer kleinen Dosis schnell wirksamen Insulins präprandial. Startdosis: NBZ (mg/dl) x 0,2 = Tagesinsulindosis. Aufteilung dieser Dosis im Verhältnis 3 : 1 : 2 (Frühstück : Mittag- : Abendessen).

Vorteil: Bessere Kontrolle der postprandialen Blutzuckerwerte

Nachteil: Höchste Hypoglykämierate aller Insulinschemata (siehe APOLLO- oder 4T-Studie)

3. GLP-1-basierte Therapie (keine Hypoglykämie):

GLP-1 = glucagon-like peptide 1, wird mahlzeitenabhängig von den neuroendokrinen L-Zellen des Dünndarms aus Proglukagon gebildet und innerhalb weniger Min. vom Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) inaktiviert. Zählt zusammen mit dem gastric inhibitory polypeptide (GIP) zu den Inkretinen = vom Darm freigesetzte hormonale Stimulationsfaktoren der Insulinsekretion.

Wi.: Stimulation der Insulinsekretion, Hemmung der Glukagonfreisetzung, Hemmung des Appetits
→ Gewichtsabnahme, Verzögerung der Magenentleerung

► DPP-4-Inhibitoren (Gliptine): Sitagliptin (Januvia®), Xelvia®, Saxagliptin (Onglyza®)

[Vildagliptin und Linagliptin → in D nicht mehr ordnungsfähig]

Wi.: Hemmung der DPP-4, die für den Abbau des Glukagon-like-Peptid 1 verantwortlich ist. Dadurch steigt der Spiegel von endogenem GLP-1, das die Insulinsekretion stimuliert und die Glukagonsekretion hemmt. Da die Inkretinwirkung glukoseabhängig ist, können Hypoglykämien nur bei Kombination mit weiteren AD auftreten. Erste Langzeitdaten zeigen: es existiert keine spezifische kardiovaskuläre Protektion, die über den Effekt der Blutzuckersenkung hinausgeht.

NW.: Infekte, gastrointestinale Störungen, Hyperlipasämien, selten Pankreatitis, Arthralgien u.a.

Ind.: Typ 2-DM, in Ergänzung zu Metformin und/oder SH, falls diese allein unzureichend wirken.

Für beide Gliptine besteht die Zulassung der Kombination mit Insulin.

KI.: Niereninsuffizienz (wenn keine Dosisanpassung), Leberinsuffizienz, Z.n. Pankreatitis

Dos.: Sitagliptin: 1 x 100 mg/d; Saxagliptin 1 x 5 mg/d

► GLP1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA, Inkretinmimetika): Exenatid (Byetta®), Exenatid-LAR

(Bydureon®), Dulaglutid (Trulicity®), Liraglutid (Victoza®)

Wi.: GLP1-RA binden mit hoher Affinität an den GLP-1-Rezeptoren und werden durch DPP-4 nicht inaktiviert. Sie bewirken eine Steigerung der Insulinsekretion, Hemmung der Glukagonsekretion, Minderung des Appetits und Verzögerung der Magenentleerung → oft Gewichtsverlust. Da die Insulinsekretion nur bei erhöhtem Glukosespiegel gesteigert wird, können Hypoglykämien nur bei Kombination mit weiteren Antidiabetika auftreten. Bei Liraglutid auch Reduktion des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos und Nephroprotektion (LEADER-Studie).

Ind.: Typ 2-DM in Kombination mit Metformin (und/oder SH) und/oder Insulin, wenn diese allein unzureichend wirken.

NW.: Häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (meist reversibel); häufig Hyperlipasämie, sehr selten Pankreatitis

KI.: Z.n. Pankreatitis u.a. (→ Herstellerangaben); terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 30 ml/Min)

Dos.: Kurzwirksame GLP1-RA: Byetta®: Initial 2 x 5 µg/d s.c. ca. 30 Min. vor den Hauptmahlzeiten. Dosiserhöhung nach 4 Wochen möglich auf 2 x 10 µg/d s.c.

Langwirksame GLP1-RA: Victoza® 1 x/d s.c.: Einschleichende Dosissteigerung 0,6 → 1,2 (→ ggf. 1,8) mg/d s.c.

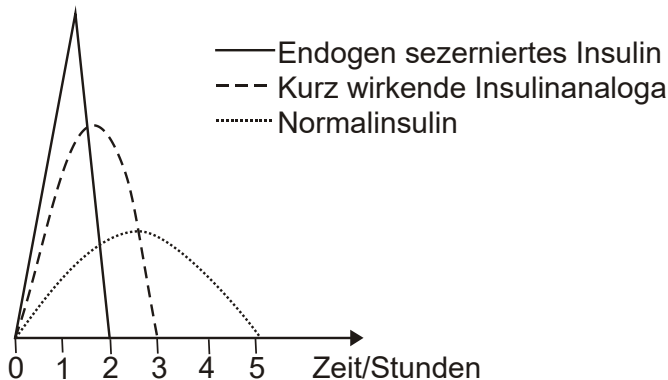
Ultralang-wirksame GLP1-RA: → Bydureon® 1 x/Wo. 2 mg s.c.; Trulicity® 1 x/Wo. 0,75 - 1,5 mg s.c.

INSULIN

Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans-Inseln aus den Vorstufen Präproinsulin und Proinsulin gebildet; dabei wird aus der Mitte der Molekülkette des Proinsulins das C-Peptid (connecting peptide) abgespalten. Da Insulin und C-Peptid äquimolar und zeitgleich ins Blut sezerniert werden, erlaubt die C-Peptidmessung eine unscharfe Aussage über die Funktion der β -Zellen des Pankreas. Gegenüber der Insulinbestimmung im Serum hat die C-Peptidbestimmung im Serum den Vorteil, dass keine Kreuzreaktion mit Insulinantikörpern möglich ist und die Messung von exogener Insulingabe unbeeinflusst bleibt. Darüber hinaus ist die Bestimmung des C-Peptides aufgrund seiner längeren biologischen Halbwertszeit (ca. 25 Min.) weniger von kurzfristigen Schwankungen der Insulinsynthese beeinflussbar.

Bei Patienten mit allen Formen des Insulinmangeldiabetes ist das C-Peptid erniedrigt.

Die Abgabe des in den Granula der β -Zellen gespeicherten Insulins ist (bei Gesunden) proportional dem Blutzuckerspiegel. Infolge rascher Inaktivierung des zirkulierenden Insulins durch Insulinasen ist die Plasmahalbwertszeit kurz (5 Min.). Ein Übergewicht an kontra-insulinären Hormonen (STH [somatotropes Hormon], ACTH, Kortikosteroide, Glukagon, Adrenalin, Thyroxin) kann zu einer diabetischen Stoffwechsellage führen (WHO-Klassifikation IIID).



Wirkungsmechanismen des Insulins:

1. Membraneffekt: Förderung des Transports von Glukose, Aminosäuren und Kalium in die Muskel- und Fettzellen.
2. Metabolische Effekte: Förderung der anabolen Stoffwechselprozesse (Glykogensynthese, Lipidsynthese, Proteinsynthese) und Drosselung der katabolen Prozesse (Glykogenolyse, Lipolyse, Proteolyse).

Bei Diabetikern ist die aktive Aufnahme von Glukose in die Zellen erschwert (Insulinresistenz u./o. Insulinmangel). Erst bei erhöhtem Blutzuckerspiegel kann passiv genügend Glukose in die Zelle eintreten. Der Glukosemangel in den Zellen des Fettdepots führt zur verminderten Produktion von Glycerinphosphat, wodurch die Fettsäuren nicht zu Triglyzeriden synthetisiert werden und so das Fettgewebe verlassen. In der Leber werden sie über Acetyl-CoA zu Ketonkörpern abgebaut (Acetessigsäure, β -Hydroxybuttersäure, Aceton). Die Ketonkörper, die von den Muskelzellen als Energiequelle mitbenutzt werden, vermindern die Permeabilität der Zellen für Glukose, sodass die Situation noch weiter verschlimmert wird (insulinantagonistischer Effekt der Ketonkörper).

- 40er-Regel:**
- Der Tagesbedarf an Insulin eines „Standardmenschen“ beträgt 40 IE Insulin (bei Adipösen z.T. deutlich mehr): ca. 20 IE Insulin für die Nahrungsaufnahme und ca. 20 IE Insulin für den basalen Stoffwechsel.
 - 1 IE Insulin senkt den Blutzucker um 30 - 50 mg/dl (Voraussetzung keine Resistenz).
 - 1 KE (Kohlenhydrateinheit) = 10 g Kohlenhydrate erhöhen den Blutzucker um 30 - 50 mg/dl (Voraussetzung keine Resistenz).
 - Fazit: 1 IE Insulin neutralisiert im Durchschnitt 1 KE.

Die Insulinsekretion lässt sich in zwei Komponenten einteilen:

1. Eine basale, pulsatile Insulinsekretion sowie
2. mahlzeitenabhängige, pulsatile Insulinausschüttungen.

Die basale Insulinsekretion mit geringen Insulinkonzentrationen im Blut (5 - 25 μ U/ml) unterdrückt die Glukosefreisetzung aus der Leber. Deshalb treten bei Insulinmangel auch in der Nüchternphase erhöhte BZ-Werte auf. Demgegenüber sind die mahlzeitenbedingten Insulinausschüttungen für die Verwertung und Speicherung der Glukose aus der Nahrung erforderlich.

Indikationen für eine Insulintherapie:

1. Typ 1-DM (insulinabhängiger) DM
2. Typ 2-DM: Rechtzeitige Insulingabe, wenn Diät + orale Antidiabetika nicht (mehr) zu einer guten Einstellung führen.
3. Gravidität, wenn Diät allein nicht zu Normoglykämie führt.
4. Diabetische Komplikationen (Mikroangiopathien, [Prä-]Coma diabeticum)
5. Evtl. perioperative oder intensivmedizinische Zustände bei Diabetikern

Insulinpräparate:

Zum Einsatz kommen Humaninsuline und Insulinanaloga.

Insulin steht in Deutschland in mehreren verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Als **U40** (40 IE/ml = in BRD nur Sanofi-Aventis) für die konventionelle Injektion mit der Insulinspritze und als **U100 = Standardkonzentration** (100 IE/ml) in Patronen für Insulinpumpen und Injektionshilfen (Pen).

Neu als **U200** (Insulin-Lispro) und als **U300** (Insulin-Glargin).

Cave: Für die Injektion müssen zwingend die passend kalibrierten Spritzen / Pens verwendet werden!

1. Kurz wirkende Insuline:

a) Normalinsulin (früherer Name: Altinsulin): Wirkeintritt nach 30 - 60 Min.; Wirkdauer ca. 5 h
z.B. Actrapid®, Huminsulin® Normal, Insuman® rapid, Berlinsulin-H Norm®

Ind: - Bei Stoffwechselentgleisungen und bei Ersteinstellung

- Zur intermittierenden Therapie (z.B. perioperativ)

- Zur intensivierten konventionellen Therapie (ICT) und zur Insulinpumpentherapie

Applikation: Subkutan, in der Regel ins Bauchfett, bei der Komatherapie intravenös

Bei s.c.-Gabe Spritz-Essabstand ca. 15 - 20 Min.

b) Kurz wirkende Insulinanaloga: Variation der Aminosäuresequenz verhindert subkutane Hexamerenbildung, dadurch raschere Resorption. Wirkeintritt nach ca. 10 Min., Wirkdauer ca. 3,5 h
z.B. Insulin-Aspart (NovoRapid®, Fiasp®), Insulin-Glulisin (Apidra®), Insulin-Lispro (Humalog®, Liprolog®, Insulin Lispro®)

Vorteil: Kein/kürzerer Spritz-Ess-Abstand, weniger postprandiale Hypoglykämien; auf Zwischenmahlzeiten kann häufig verzichtet werden. Ggf. postprandiale Injektion.

Nachteil: Die Wirkung kann bei langsam resorbierbaren Kohlenhydraten zu kurz sein; basale Insulinversorgung muss exakt dosiert werden.

2. Verzögerungsinsuline:

Durch Kombination von Insulin mit Protamin oder Zink oder durch die Veränderung der Insulinstruktur/-konzentration erhält man Insulinpräparate mit längerer Wirkdauer.

Applikation: NPH-Insulin sub-/intrakutan in den Oberschenkel; analoge Verzögerungsinsuline sub-/intrakutan in Bauch oder Oberschenkel; Verzögerungsinsuline dürfen nicht intravenös gegeben werden!

a) Trübe intermediär wirkende NPH-Insuline (Neutrale-Protamin-Hagedorn-Insuline), die durch mind. 20-maliges Schwenken (nicht Schütteln) in Suspension gebracht werden müssen (Nachteil: Das wird oft vernachlässigt, weshalb es zu unkalkulierbaren Über- oder Unterdosierungen kommen kann)

Prinzip: Insulin-Protamin-Kristalle; Wirkeintritt nach ca. 60 Min., Wirkdauer 9 - 18 h

Beispiele für humane Verzögerungsinsuline: Huminsulin® Basal, Insuman® Basal, Protaphane®

Ind: Kombinationstherapie Insulin + orale Antidiabetika (SH, Metformin); konventionelle (CT) und intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT)

b) Klare lang wirkende Insulinanaloga durch Änderung der Insulinstruktur (Schwenken nicht notwendig) sowie deutliche Verlängerung der Wirkdauer auf ca. 20 - 28 h

Spritzort: Bauch oder Oberschenkel: Insulin Glargin (Lantus®, Biosimilar Abasaglar®, Toujeo®), Insulin Detemir (Levemir®).

3. Insulinmischungen aus Normalinsulin (oder kurz wirkenden Insulinanaloga) + NPH-Insulin:

NPH-Insuline lassen sich mit Normalinsulin frei mischen (nicht möglich bei Zink-Insulinen). Für praktisch alle Bedürfnisse stehen entsprechende Handelspräparate zur Verfügung.

Ind: Konventionelle Insulintherapie mit täglich 2 (-3) Injektionen, Dosisverteilung: 2/3 morgens, 1/3 abends

Spritz-Essabstand bei Normalinsulin ca. 30 Min. (Insulinanaloga ohne Spritz-Ess-Abstand); Applikation s.c. in Bauch (morgens) oder Oberschenkel (abends)

Beispiele:

Actraphane® 30 mit 30 %-Anteil von Normalinsulin (und 70 % NPH-Insulin), Huminsulin® Profil III mit 30 % Normalinsulin (und 70 % NPH-Insulin), Insuman® Comb 25 mit 25 % Normalinsulin (und 75 % NPH-Insulin), Humalog Mix® 25 mit 25 % Insulin-Lispro (und 75 % NPH-Insulin), NovoMix® 30 mit 30 % Insulin-Aspart (und 70 % NPH-Insulin)

Merke:

1. Intermediär- und Langzeitinsuline werden auch Verzögerungsinsulin genannt. Sie dürfen nicht i.v. gegeben werden!

2. Alle NPH-Insuline müssen mind. 20-mal geschwenkt werden, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erhalten. Nur ca. 10 % der Patienten schwenken jedoch ausreichend mit der Folge einer stark schwankenden Insulindosis (ca. 10 - 200 %)

3. Insulinanaloga sind klare Kunstinsuline, die keiner Durchmischung bedürfen. Klinisch relevante Vor-/Nachteile gegenüber den NPH-Humaninsulinen sind in Endpunktstudien noch nicht belegt. Allerdings ist die Hypoglykämieschwere und -frequenz von analogen Basalinsulinen im Vergleich mit NPH-Insulinen in zahlreichen Studien bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes deutlich reduziert.

NW/KI einer Insulintherapie:

1. Hypoglykämie

Urs: Überdosierung (selten in suizidaler Absicht), fehlende oder zu geringe Kohlenhydratzufuhr, vermehrte körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Interaktion mit Pharmaka (z.B. Betablocker) und Alkohol (lebensbedrohliche Hypoglykämien in Ausnüchterungszellen!); Niereninsuffizienz (Dosisanpassung!)

2. Lipodystrophie/-hypertrophie des Fettgewebes an den Injektionsstellen

Pro: Systematischer Wechsel der Injektionsstellen und der Nadeln nach jeder Injektion (ganzer Bauchbereich und Oberschenkel seitlich, ausnahmsweise am Gesäß - nicht am Oberarm)

3. Insulinresistenz:

Mehrbedarf an Insulin infolge Störung der Interaktion zwischen Insulin und seinem Rezeptor an der Zelloberfläche u./o. der Glukoseverwertung in der Zelle → Urs.:

- Übergewicht (am häufigsten)
- Hypertriglyzeridämie (unabhängiger Resistenzfaktor)
- Infektionen, Fieber (häufig), Stress / Trauma
- Vermehrung kontrainsulinärer Hormone (siehe oben)
- Ketoazidose (Prä-/Coma diabeticum)
- Ak gegen Insulin (extrem selten)

Anm.: Um eine Pseudoresistenz handelt es sich bei der Überinsulinierung (durch zu hohe Insulindosen: Hypoglykämien und danach reaktive Hyperglykämien): Hier hilft nur stufenweise Reduktion (!) der Insulindosis (siehe unten: Somogyi-Effekt).

A) Konventionelle Insulintherapie (CT)

Mit Intermediärinsulin oder Insulinmischungen aus Intermediärinsulin + Normalinsulin: Eine befriedigende Einstellung ist nur durch mind. 2 Injektionen/d zu erreichen. Dabei injiziert man 2/3 bis 3/4 der Tagesdosis vor dem Frühstück, den Rest vor dem Abendessen (Spritze-Essabstand = SEA 30 Min. bei Normalinsulin - bei Insulinanaloga kein SEA). Eine bessere Einstellung ist möglich durch 3 Injektionen:

Morgens: Mischinsulin - mittags: Normalinsulin - abends: Mischinsulin

Nachteil: Eine starr vorgegebene Dosis eines Verzögerungsinsulins ohne Beimischung von Normalinsulin reicht nicht aus, den Blutzuckeranstieg nach Nahrungsaufnahme abzufangen. Andererseits ist der Insulinspiegel zwischen den Mahlzeiten unphysiologisch hoch, sodass Zwischenmahlzeiten erforderlich sind, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden: Der Patient muss sich folglich an ein starrs Mahlzeitenregime halten: Isst der Patient zu wenig, ist seine Insulindosis zu hoch und umgekehrt.

Merke: Konventionelle Insulintherapie = Der Patient muss essen, weil er Insulin gespritzt hat!

Beachte: Morgendliche Hyperglykämie kann 3 Ursachen haben:

1. Eine einmalige morgendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins hat eine zu kurze Wirkungsdauer, sodass nachts und bes. morgens der Blutzucker ansteigt.
Th.: Eine 2. Insulingabe am Abend (Morgen-/Abendrelation: 2 - 3 zu 1).
2. Somogyi-Effekt: Der Patient bekommt eine zu hohe abendliche Insulindosis: Dadurch kommt es zu nächtlicher Hypoglykämie (nächtliche Blutzuckerbestimmung gegen 3 - 4 h) und zu reaktiver morgendlicher Hyperglykämie.

Patienten, die zu nächtlichen Hypoglykämien neigen, sollten nicht mit einem Blutzucker < 120 mg/dl schlafen gehen. Denn bis 3 Uhr nachts fällt er um 30 - 40 mg/dl und erholt sich erst danach wieder spontan bis zum frühen Morgen. Liegen Patienten um 23 h unter diesem Wert, sollten sie ein oder zwei KE essen. Eine nächtliche Messung um 3 h ist nur erforderlich in der Einstellungsphase oder wenn eine Hypoglykämie erwartet wird, zum Beispiel, wenn die Patienten sehr viel Sport getrieben haben oder nach Alkoholkonsum sowie in der Diagnostik unerklärlicher Nüchtern-Hyperglykämien.

Th.: Verringerung der abendlichen Insulindosis!

3. Dawn-Phänomen: Trotz konstanter Insulinzufuhr kommt es bei einigen Patienten am frühen Morgen (nach 6 h) zu einem Blutzuckeranstieg. Ursache ist ein erhöhter Insulinbedarf in der 2. Nachthälfte, bedingt durch vermehrte nächtliche Wachstumshormon(GH)-Sekretion (bes. Typ 1-DM).

Di./Th.: BZ-Kontrollen in der Nacht (z.B. 22 / 2 / 4 h) und Anpassung der abendlichen Insulindosis (Intermediär- oder Langzeitinsulin) oder Einsatz einer Insulinpumpe → Einstellung einer erhöhten Basalrate in den frühen Morgenstunden.

Ergänzungen:

- Neueinstellung eines schlecht eingestellten DM:

Niemals Diät und Insulin gleichzeitig ändern, sonst verliert man die Übersicht. Man belässt den Patienten für 2 Tage auf seinem alten Schema, macht engmaschige Blutzuckertagesprofile und ändert danach die Insulintherapie oder die Diät.

- Bei schwieriger Einstellung mit Gefahr der Hypoglykämie (über die der Patient dokumentiert belehrt werden muss → Cave: Autofahren!) sollte Traubenzucker griffbereit sein. Angehörige sollen für den Fall eines hypoglykämischen Schocks mit der Notfallbehandlung vertraut sein (1 mg Glukagon i.m. oder s.c.).
- Bei länger dauernder außergewöhnlicher Muskelarbeit (z.B. Sport am Wochenende) sinkt der Insulin-

bedarf, oft über die Zeit der Muskelanstrengung hinaus (Muskelauffülleffekt), sodass an dem entsprechenden (und evtl. auch nachfolgenden) Tag nur eine reduzierte Insulindosis (z.B. 50 %) gespritzt werden sollte.

B) Intensivierte Insulintherapie

Basis-/Boluskonzept:

Die Aufgliederung des Insulinspiegels beim Gesunden in eine Basalrate und zusätzliche mahlzeitenabhängige (prandiale) Insulinspitzen kann beim insulinbedürftigen Diabetiker auf 2 Arten nachgeahmt werden:

a) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT):

Der basale Insulinbedarf wird durch mindestens zweimalige Injektion eines Verzögerungsinsulins (in der Behandlungsrealität meist einmalige Gabe eines analogen Langzeitinsulins) abgedeckt.

Der Insulinbedarf richtet sich nach dem Tagesablauf des Patienten und dem nächtlichen Blutzucker Verlauf. Die Insulingabe erfolgt bei Gabe von NPH-Insulin in der Regel zwischen 22 - 24 Uhr.

Etwa 40 - 50 % der gesamten Insulintagesdosis entfallen auf die basale Insulinversorgung. Die restlichen 50 - 60 % der Tagesdosis verteilen sich auf die mahlzeitenbezogenen (prandiale) Bolusgaben von Normalinsulin oder kurz wirkenden Insulinanaloga. Die Höhe der einzelnen Dosen richtet sich nach der Größe der Mahlzeit (= Menge der Kohlenhydrate in KE), dem präprandial gemessenen Blutzuckerwert, der Tageszeit und der geplanten körperlichen Belastung. Ein Spritz-Ess-Abstand ist dabei nicht zwingend erforderlich, ca. 15 Min. sind aber wünschenswert.

Es besteht eine zirkadiane Insulinempfindlichkeit, daher ist der Insulinbedarf pro Kohlenhydrateinheit (KE) zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich (Verhältnis i.d.R. 3 : 1 : 2).

Insulinbedarf pro KE: morgens ca. 2 IE, mittags 1,0 IE, abends 1,5 IE (wenn keine Resistenz vorliegt)

Die Anpassung der Dosis des Normalinsulins bei vom Zielblutzucker (90 - 120 mg/dl) abweichenden Werten geht von der Erfahrung aus, dass 1 IE Normalinsulin den Blutzucker um ca. 50 - 60 mg/dl senkt (bei Blutzuckerwerten \leq 300 mg/dl). Bei BZ-Werten $>$ 300 mg/dl senkt 1 IE Normalinsulin den BZ um ca. 30 mg/dl. D.h. je höher der Blutzucker, umso schlechter die Insulinwirkung (\rightarrow glukotoxischer Effekt).

Bei Patienten mit (noch) ausreichender basaler Insulinsekretion kann ein Versuch mit einer supplementären Insulintherapie gemacht werden (Bolus eines schnell wirkenden Insulins zu den Hauptmahlzeiten ohne Basalinsulin).

b) Insulinpumpentherapie:

Hierbei wird ausschließlich Normalinsulin, heutzutage meist schnell wirksames Analoginsulin verwendet. Mittels externer Pumpe erfolgt eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII). Die Basalrate ist bei modernen Geräten für jede Stunde getrennt programmierbar, und es sind verschiedene Tagesprogramme möglich (Wochenende, Wechselschicht, Menstruation etc.), sodass z.B. einem Dawn-Phänomen und wechselnden Belastungen optimal gegengesteuert werden kann. Der Patient ruft zusätzlich zu den Mahlzeiten - abhängig vom präprandialen Blutzuckermesswert und der gewünschten Nahrungsmenge - Bolusinsulingaben über das Insulindosiergerät ab. Hierbei handelt es sich um Insulinpumpen ohne automatischen Glukosesensor (die Blutzuckerbestimmung erfolgt manuell durch den Patient) = "open-loop-system". Moderne Insulinpumpen können zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) mit einem Glukosesensor verbunden werden, der den Gewebezucker alle 5 Min. anzeigt, Alarm bei hohen und niedrigen Werten gibt und die Pumpe bei Hypoglykämie automatisch abschaltet. Computergesteuerte Insulinpumpen („Closed loop-System“) sind in klinischer Erprobung. Unter einer Insulinpumpentherapie ist der Insulinbedarf oft um 30 - 50 % niedriger!

Ko.: 1. Lokale Infektionen

2. Entgleisung ins Koma bei blockiertem Insulinfluss oder Ablegen der Pumpe

3. Hypoglykämiegefahr bei ungenügender Blutzuckerselbstkontrolle

Ind.: - Kleinkinder

- Schwangerschaft (insbesondere bei Typ 1-DM)

- Ausgeprägtes Dawn-Phänomen, schwere rezidivierende Hypoglykämien und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

- (Drohende) Spätkomplikationen des DM und Wunsch nach Progressionshemmung

- Patientenwunsch nach einer flexiblen Therapie, z.B. wegen Wechselschicht, Hochleistungssport, viele Reisen über verschiedene Zeitzonen, etc.

Voraussetzungen für eine intensivierete Insulintherapie:

- Kooperative Patienten mit der Fähigkeit, selbstverantwortlich /-wirksam therapeutisch zu entscheiden

- Intensive Diabeteschulung inkl. ICT-Schulung bei Pumpenausfall

- Tägliche Stoffwechselfelbstkontrollen (mindestens 4 - meist deutlich mehr - Blutzuckerselbstkontrollen)

- Selbstbestimmung von Ketonen bei BZ $>$ 250 mg/dl und Ketoseazidosemanagement

- Hypoglykämie-management

- Betreuung der Patienten durch diabeteserfahrene Ärzte

Vorteile der Behandlung:

- Optimale Stoffwechselführung

- Individuelle zeitliche Gestaltung der Nahrungsaufnahme (der Patient spritzt Insulin, wenn er essen möchte) und der körperlichen Belastung (rasche Anpassung der Insulindosis möglich).

Die Ergebnisse des Diabetes Control und Complication Trial (DCCT) und andere bei Typ 1-Diabetikern zeigen, dass durch intensivierete Insulintherapie mit Optimierung der Stoffwechseleinstellung die Rate diabetischer Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) um 50 % vermindert wird und ein Fortschreiten bereits vorhandener Schäden verhindert werden kann. Dabei muss allerdings ein um den Faktor 3 erhöhtes Risiko an Hypoglykämien in Kauf genommen werden.

Beachte: Der Effekt aller Diabetestherapien und das Auftreten von Folgeerkrankungen kann bei entsprechender Patientencompliance und Schulungsgüte durch validierte, konsequent durchgeführte und zielgerichtete Schulungen verbessert werden! Gleichzeitig werden durch Schulungen die Nebenwirkungen der Therapien und deren Komplikationen reduziert.

Behandlungsziele:

Prophylaxe diabetischer Spät komplikationen durch Anstreben einer nahezu normoglykämischen Stoffwechsellage:

1. • BZ nüchtern und präprandial 80 - 110 mg/dl (4,4 - 6,1 mmol/l)
BZ postprandial ≤ 140 mg/dl ($\leq 7,8$ mmol/l)
BZ-Selbstkontrollen durch den geschulten Patienten
 - Urin glukosefrei
 - Azeton negativ
 - Albuminurie < 20 mg/l
2. Vermeidung hypoglykämischer Reaktionen!
3. Normalisierung von Körpergewicht und Blutfetten → Zielwerte:
LDL-Cholesterin < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l); bei DM + KHK (oder anderen arteriosklerotischen Komplikationen) < 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Um diese Werte zu erreichen, werden Statine und (relativ selten) PCSK9-Hemmer eingesetzt!
HDL-Cholesterin > 45 mg/dl ($> 1,1$ mmol/l) → kaum medikamentös beeinflussbar.
Triglyzeride < 150 mg/dl ($< 1,7$ mmol/l)
4. Normalisierung des HbA_{1c} (Kontrolle alle 3 Monate)
Behandlungsziel:
 - Typ 1-Diabetiker: Normnahe BZ-Einstellung mit Normalisierung des HbA_{1c} $\leq 6,5$ % zur Prophylaxe diabetischer Spät komplikationen, wenn dieses Ziel hypoglykämiearm erreicht werden kann. Ggf. Verbesserung der Stoffwechselkontrolle durch verschiedene Gewebesensoren möglich.
 - Typ 2-Diabetiker: Zielbereich des HbA_{1c} < 7 bis $6,5$ % (Anmerkungen: Siehe Kap. Hypoglykämie). In späteren Stadien individuelle HbA_{1c}-Zielvereinbarung. HbA_{1c}-Werte $< 6,5$ % zeigen keinen Benefit, jedoch erhöhte Hypoglykämiegefährdung sowie Steigerung des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen. Zudem wahrscheinlich Erhöhung der Demenzgefährdung.

Interpretation von Blutglukose und HbA_{1c}:

- Normale Blutglukose, hohes HbA_{1c}:
 - Vortäuschung einer guten Stoffwechsellage durch Therapiedisziplin nur vor der ambulanten Kontrolle
 - Bei instabiler Stoffwechsellage deuten hohe HbA_{1c}-Werte trotz normaler Blutglukose auf Stoffwechseldekompensation in den vergangenen Wochen hin.
 - Erhöhte Blutglukose, befriedigende HbA_{1c}-Werte: Nur vorübergehender Blutglukoseanstieg (z.B. stressbedingt hohe Glukose beim Arztbesuch) bei sonst befriedigender Einstellung
 - Normale Blutglukose und HbA_{1c}-Werte: Gute Stoffwechsellage in den letzten 4 - 8 Wochen
 - Erhöhte Blutglukose und HbA_{1c}-Werte: Schlechte Stoffwechsellage in den letzten 4 - 8 Wochen
5. Ausschalten evtl. weiterer Risikofaktoren einer vorzeitigen Arteriosklerose:
 - Rauchverzicht (→ mit keiner anderen Maßnahme wird die Prognose derart günstig beeinflusst!)
 - Blutdrucknormalisierung bei Hypertonie: Zielblutdruck bei diabetischer chronischer Nierenerkrankung (KDIGO 2012):
 - Patienten ohne Albuminurie: $\leq 140/90$ mmHg
 - Patienten mit Albuminurie: $\leq 130/80$ mmHg

Merke: Die Albuminurie ist der wichtigste Risikofaktor für das kardiovaskuläre Risiko und die Progression der chronischen Nierenerkrankung.

Pro 10 mmHg-Senkung des systolischen RR vermindern sich diabetische Komplikationen um 12 % (UKPD-Studie). Diuretika und Betablocker können die diabetische Stoffwechsellage verschlechtern; daher sollte eine Kombination von beiden vermieden werden (sofern möglich).

6. Regelmäßige Untersuchungen zur Erfassung evtl. Spät komplikationen (Protokollieren im Gesundheitspass):
 - Kontrolle auf (Mikro-)Albuminurie, Harnstoff, Kreatinin i.S. und Kreatininclearance (siehe Kap. Niere)
 - Klinische Untersuchung der nackten Füße durch den Arzt
 - Patientenschulung zur Prophylaxe von Fußkomplikationen (Selbstinspektion der Füße, fachgerechte Fußpflege und Schuhe, Schutz vor Verletzungen u.a.)
 - Pulsstatus, neurologischer Status
 - Augenärztliche Untersuchungen mit Ophthalmoskopie in Mydriasis, evtl. Fluoreszenzangiografie
 - Zahnärztliche Kontrollen und Therapie einer Parodontitis

7. Frühzeitige Prävention und Therapie von Komplikationen:

Basis: Optimale Blutzuckereinstellung und Behandlung/Beseitigung anderer Gefäßrisikofaktoren

▶ Diabetisches Fußsyndrom (DFS)

Voraussetzung: Interdisziplinäre Zusammenarbeit in spezialisierten Diabetes-Fuß-Zentren; Differenzierung zwischen neuropathischem Fuß (neurologische Diagnostik) und/oder PAVK (angiologische Diagnostik)

Therapiepunkte:

Fußpflege (Patientenschulung!) - innere und äußere Druckentlastung - Diabetes-Entlastungsschuhe - Vermeidung von Traumen und Infektionen - Wundsäuberung/Débridement nekrotischer Beläge + Infektbehandlung - Revaskularisationstherapie bei AVK. (Die Anlage von Beipässen auf Unterschenkel- und Fußarterien sowie interventionelle Maßnahmen bei Patienten mit DFS verhindern in der Mehrzahl der Fälle die Amputation des gefährdeten Beines).

Häufigkeit von Bakterien in chronischen Wunden beim DFS: Staph. aureus (50 %) allein oder kombiniert mit Enterobacter (40 %), Streptokokken (30 %), Staph. epidermidis (25 %) u.a. Nach Abnahme von Material (am besten Gewebeexzidat) für Kultur kalkulierte Initialtherapie und evtl. Korrektur im Sinne einer gezielten Antibiose nach Antibiogramm.

Merke: Ungeeignetes Schuhwerk und/oder Fehlstellungen sind die häufigsten Ursachen für Druckstellen/Ulzerationen/Nekrosen. Keine Amputation vor angiologischem + diabetologischem Konsil = Mehraugenkontrolle! Durch Revaskularisationstherapie in gefäßchirurgischen Zentren lässt sich die hohe Zahl von Majoramputationen (= Amputation oberhalb des Sprunggelenkes) vermindern!

Prj: Ohne gute Prävention und Therapie hohes Amputationsrisiko (= 15 - 53 x so hoch wie bei Nichtdiabetikern. 23.000 Amputationen/J. werden in Deutschland an Diabetikern durchgeführt = 70 % aller Amputationen. Nach Amputation versterben 50 % der Patienten innerhalb von 3 Jahren (an den Folgeschäden des DM).

- ▶ Diabetische Retinopathie (dRP) → kein Spätsymptom. In der UKPDS wurden 30 % in der Screeningphase wegen schon bestehender dRP ausgeschlossen. Augenärztliche Untersuchung in Mydriasis! Gemäß GBA-Beschluss von 2017 mindestens alle 2 Jahre.

Nicht proliferative Retinopathie		Proliferative Retinopathie	
Mikroaneurysmen	IRMA	Gefäßproliferationen in Papille oder papillenfern	Präretinale Blutungen
Intraretinale Blutungen	Perlschnurvenen		Netzhautablösung
↑	↑	↑	↑
P a n r e t i n a l e L a s e r k o a g u l a t i o n			oder
			Glaskörperchirurgie (Vitrektomie)

Merke: Eine intensivierete Insulintherapie bei Typ 1-Diabetikern kann das Risiko einer dRP um ca. 75 senken (DCCT-Studie). Der HbA_{1c} sollte nicht zu schnell gesenkt werden (ca. 1 % pro Quartal), da sonst Gefahr der Glaskörperblutung bei bestehender proliferativer dRP.

- ▶ Diabetisches Makulaödem (kann in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten): Fokale Laserkoagulation bei fokalem Makulaödem, bei diffusem Makulaödem intravitreale Injektion verschiedener Substanzen: Glukokortikosteroiden oder VEGF-Antagonisten (Ranibizumab, Aflibercept); Bevacizumab fällt unter "off label use". Eine Laserkoagulation bei diffusem Makulaödem nur in Ausnahmefällen

▶ Diabetische Polyneuropathie PNP:

- Als einziger kausaler Faktor der Prävention und Therapie gilt eine normnahe BZ-Einstellung! Anzustreben ist ein HbA_{1c} < 6,5 - 7 %. Zu schnelle HbA_{1c}-Senkung kann PNP auslösen/verstärken!
- Pharmakologisch werden bei chronisch oder akut schmerzhafter PNP zur Symptomlinderung unterschiedliche Substanzen empfohlen: Antidepressiva (z. B. Amitriptylin oder Duloxetin), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Pregabalin), Antioxidanzien (z.B. α -Liponsäure) und Analgetika aller Stufen der WHO.

- ▶ ADN mit Gastroparese: Metoclopramid wirkt nach wenigen Wochen oft nicht mehr, zudem ist es in den Dosierungen, die Diabetiker mit ADN benötigen in Deutschland nicht mehr verkehrsfähig. Dann kann eine sog. Erythromycin-Kur (Motilin-analoget-Effekt) durchgeführt werden, die aber oft auch nur kurzfristige Besserung verschafft (**Cave:** QT-Verlängerung, insbesondere wenn gleichzeitig PN). Auf postprandiale Hypoglykämien bei der Insulintherapie achten → evtl. Spritz-Ess-Abstand anpassen und ggf. erst nach der Nahrungsaufnahme spritzen! Bei schwerster therapierefraktärer Gastroparese jejunale Ernährungssonde.

- ▶ Diabetische Nephropathie (DN): Jährliches Screening auf Mikro- bzw. Makroalbuminurie und Bestimmung der eGFR!

- Gute Diabeteseinstellung (siehe oben)
- Blutdruck langfristig auf normale Werte einstellen! (RR-Zielwert 130 - 139/80 - 85 mmHg) siehe oben), bevorzugt mit ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern, die renoprotektiv wirken.
- Meidung nephrotoxischer Substanzen (NSAR, Mischanalgetika, Rauchen u.a.)

- Bei persistierender Proteinurie: Proteinrestriktion (0,8 g/kg KG/d - solange keine Katabolie), bevorzugt Fisch und pflanzliches Eiweiß, kochsalzarme Ernährung (NaCl Zufuhr auf 6 g/d begrenzen).
- Optimale Behandlung einer Niereninsuffizienz (siehe dort). Metformin kann bis zu einer eGFR von 30 ml/Min unter Beachtung von N W + KI (siehe oben) eingesetzt werden. Instruktion des Patienten über eine temporäre Unterbrechung der Metformin-Therapie bei drohender Dehydratation sowie vor Kontrastmittelanwendung. Erhöhtes Risiko einer AKI (acute kidney injury) bei gleichzeitiger Therapie mit NSAR sowie RAAS-Inhibitoren. - Das Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose wurde früher überschätzt.

Im St. 5 der DN Einsatz von Dialyseverfahren und Prüfung der Indikation zur Nierentransplantation.
Anm.: Eine simultane Niere-/Pankreastransplantation wird nur bei Typ1-DM durchgeführt (nicht bei Typ 2-DM).

► **Erektile Dysfunktion:**

- Urologische Anamnese + Diagnostik (Ausschluss eines Testosteronmangels und einer Hyperprolaktinämie; Medikamentenanamnese; SKAT-Test, arterielle + venöse Gefäßdiagnostik)
- Therapieoptionen:
 - Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Hemmer): Sildenafil (Generika), Vardenafil (Levitra®), Tadalafil (Cialis®), Avanafil (Spedra®)
NW: z.B. Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Blutdruckabfall, insbes. bei Kombination mit Nitraten, Molsidomin oder Alphablockern; selten Sehstörungen bis Erblindung u.a.
KI: KHK, Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall; gleichzeitige Therapie mit Nitraten oder Molsidomin; arterielle Hypotonie, Herzinsuffizienz u.a.
 - Prostaglandin E1 = Alprostadil wird nur bei Versagen der PDE-5-Hemmer eingesetzt (SKAT, MUSE)
 - Vakuumpumpe bei zu raschem venösen Abstrom

► **Diabetesbehandlung in der Schwangerschaft (inkl. Gestationsdiabetes):**

- Intensive Kooperation zwischen Internisten und Gynäkologen
- Ausführliche Schulung der Patientinnen
- Wenn Behandlung mit Diät alleine nicht möglich, intensivierte konventionelle Insulintherapie oder Insulinpumpe. Orale Antidiabetika laut Zulassungsstudien kontraindiziert. Bei bekanntem Diabetes Optimierung der Stoffwechseleinstellung bereits vor Konzeption (HbA_{1c} < 6,5%).

Behandlungsziele: BZ nüchtern/präprandial 65 - 95 mg/dl, 1 h postprandial < 140 mg/dl, 2 h postprandial < 120 mg/dl, vor dem Schlafen 90 - 120 mg/dl, nachts zwischen 2 - 4 Uhr > 60 mg/dl, mittlerer Blutzucker 85 - 105 mg/dl, normaler HbA_{1c}. Wenn fetaler Abdomenumfang > 75 Perzentile beträgt, sind die Behandlungsziele laut Leitlinie noch strenger. Bei optimaler Einstellung ist die Kindersterblichkeit mit der bei Nichtdiabetikern vergleichbar (< 1 %).

Postpartal bildet sich ein Gestationsdiabetes i.d.R. zurück, es besteht aber ein hohes Risiko für eine spätere Diabetesmanifestation.

Beachte eine Veränderung der Insulinempfindlichkeit in der Schwangerschaft:

1. Zunehmende Insulinempfindlichkeit mit höherer Hypoglykämiegefahr in der 8. - 12. Schwangerschaftswoche
2. Abnehmende Insulinempfindlichkeit in der 2. Schwangerschaftshälfte → Dosis steigern.
3. Zurückkehrende Insulinempfindlichkeit sofort nach der Entbindung → Dosis reduzieren.
4. Stillen senkt den Insulinbedarf um ca. 5 IE.

► **Diabetes und operative Eingriffe:**

- Konstellation: Insulinpatient:

Präoperative Minimalforderung: Kreislauf stabil, Wasser- und Elektrolythaushalt ausgeglichen, Isohydrie, Blutzucker < 200 mg/dl (keine Hypoglykämie)

Operation möglichst früh am Tag einplanen. Unterscheidung: kleiner, mittelgroßer oder großer Eingriff. Postoperative Insulinresistenz i.d.R. je nach Größe des Eingriffs zunehmend = Insulindosisanpassung notwendig und engmaschige BZ-Kontrolle.

Perioperative getrennte Infusion von Glukose 5 % plus erforderliche Elektrolyte (100 - 200 ml/h) + Normalinsulin i.v. über Perfusor. Insulinzufuhr in Abhängigkeit von der Höhe der Blutglukose steuern (stündliche Kontrollen). Serumkalium alle 4 h kontrollieren.

Alternative: Bedarfsgerechte Insulinzufuhr durch Einsatz von Insulinpumpen/-perfusoren

Aktueller Blutzucker (mg/dl)	Insulindosierung (IE/h)
120 - 180	1,0 wenn präoperativer Tagesbedarf < 40 IE 1,5 wenn präoperativer Tagesbedarf 40 - 80 IE 2,0 wenn präoperativer Tagesbedarf > 80 IE
> 180	jeweils 0,5 IE mehr
< 120	jeweils 0,5 IE weniger
≤ 100	Insulinzufuhr vermindern oder stoppen, Glukosezufuhr erhöhen, Blutzuckerkontrollen alle 15 - 30 Min.

Bei folgenden Eingriffen muss postoperativ mit einem Abfall des Insulinbedarfs mit der Gefahr von Hypoglykämien gerechnet werden:

- Amputation einer Extremität wegen Gangrän
- Exstirpation eines infizierten Organs (z.B. Gallenblase)
- Drainage eines Abszesses oder einer Phlegmone
- Hypophysectomie, Adrenalektomie, Phäochromozytomoperation
- Entbindung per Sectio

- Konstellation: Typ 2-DM/Patienten mit oralen Antidiabetika eingestellt:

Metformin 48 h vor Operation absetzen, keine Sulfonylharnstoffe am Operationstag!

Kleine und mittlere Op.: Infusion mit 5 % Glukose (Zugabe erforderlicher Elektrolyte), Blutzucker stündlich kontrollieren. BZ < 200 mg/dl → Op. / BZ > 200 mg/dl → Insulinzufuhr (siehe oben)

Wiederaufnahme der Therapie mit oralen Antidiabetika 1 - 2 Tage postoperativ in Abhängigkeit von Mahlzeiten und BZ-Kontrollen

Große Op.: Umstellung auf Insulin präoperativ

Merke: Blutzuckernormalisierung durch Insulintherapie kann bei chirurgischen Intensivpatienten die Mortalität um 30 % und septische Komplikationen um fast 50 % senken!

► **Pankreastransplantation:**

Ind: Diabetische Sekundärkomplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie) oder lebensbedrohliche unbewusste Hypoglykämien. Keine Altersbegrenzung. Bei sehr hohem operativem Risiko Inselzelltransplantation (kurze Funktionsraten). Eine Nieren-Lebendspende sollte vor Eintreten der Dialysepflichtigkeit erwogen werden.

Verfahren: Simultane Pankreas-/Nierentransplantation (SPK) → am häufigsten, alleinige Pankreastransplantation (PTA) oder Pankreastransplantation nach erfolgter Nierentransplantation (PAK) → **Cave:** Bei PAK unterschiedliche HLA-Merkmale mit erhöhtem Abstoßungsrisiko.

Immunsuppression nach verschiedenen Protokollen

Ep.: Deutschland (2016) ca. 97 Pankreastransplantationen in 23 Kliniken

Prg: 10-J-Überleben von pankreas- und nierentransplantierten Diabetikern ist um 60 % höher als bei alleiniger Nierentransplantation. Lebenserwartung des diabetischen Dialysepatienten steigt von 8 J. auf 23 J. nach erfolgreicher Transplantation. SPK ist die kosteneffektivste Therapieoption. Dabei liegen die Erfolgsaussichten (=1-Jahresfunktionsrate) bei 86 % für das Pankreas und 93 % für die Niere.

Voraussetzungen:

1. Typ 1-DM mit Nachweis von Ak gegen GAD und/oder ICA und/oder IA-2 oder negatives C-Peptid
2. Ausschluss schwerwiegender Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Malignomen und akuter Infektionen
3. Blutgruppenkompatibilität und negatives Cross-match (mixed lymphocyte culture = MLC)

Ko.: Blutung, Thrombose, Transplantationspankreatitis, Abstoßung, Infektion, Abszess

Abstoßungsrate beträgt in Abhängigkeit des Verfahrens und des immunsuppressiven Protokolls 5 - 20 %. 90-Tage-Letalität bis 3,5 %,

► **Therapieformen/Diagnostik in klinischer Erprobung:**

- Entwicklung eines künstlichen endokrinen Pankreas = "Closed-Loop-System", bestehend aus kontinuierlich arbeitendem Glukosesensor, Mikrocomputer und Insulinpumpe. Dabei erfolgt eine glukosekontrollierte (feed back-regulierte) Insulinzufuhr. Zukünftig wahrscheinlich mit einer zusätzlichen Infusion von Glukagon über eine Simultanpumpe.
- Viele andere Methoden in klinischer Erprobung

Prg: Während die (akute) Komatalität beim DM von > 60 % (um 1900) auf etwa 1 % abgesunken ist (Insulin, orale Antidiabetika), wird heute das Schicksal des Diabetikers durch das Ausmaß der (chronischen) Gefäßschäden bestimmt: Gefäßbedingte Todesursachen beim DM betragen heute fast 80 %! Deshalb sollten die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren optimal therapiert werden. Bei frühzeitiger optimaler Therapie des DM inklusive Gewichtsnormalisierung, Fettstoffwechselstörung und Hypertonie ist die Prognose günstig; bei unbefriedigender Diabetesführung sind Lebenserwartung und -qualität reduziert.

Häufigste Todesursachen: Herzinfarkt (55 %) und/oder Nierenversagen (> 40 %). Früher erblindeten knapp 10 % der Typ 1-Diabetiker durch die Retinopathie!

Bei schlechter Stoffwechselführung drohen außerdem Spätkomplikationen durch autonome diabetische Neuropathie und diabetisches Fußsyndrom.

Pro: Verschiedene Interventionsstudien zur Prophylaxe des Typ 1-DM:

- Primärprävention (Zielgruppe: Hohes genetisches Risiko, noch keine Ak): Durch Gabe von Vitamin D wurde in verschiedenen Studien das Diabetesrisiko gesenkt, z.T. bis 80 %.
- Sekundärprävention → Zielgruppe: Ak+, aber noch kein manifester DM (bisher ohne Erfolg)
- Tertiärprävention bei Patienten mit neu manifestiertem Typ 1-DM zum Erhalt der β -Zell-Restfunktion

COMA DIABETICUM = HYPERGLYKÄMISCHES UND KETOAZIDOTISCHES KOMA

[E10 - 14.01]

Def: Das Coma diabeticum ist eine durch relativen oder absoluten Insulinmangel hervorgerufene schwere Stoffwechsellage mit erheblicher Störung des Sensoriums, die unbehandelt zum Tode führt. Nur etwa 10 % der Patienten sind nach neurologischer Definition tatsächlich bewusstlos.

Auslösende Faktoren:

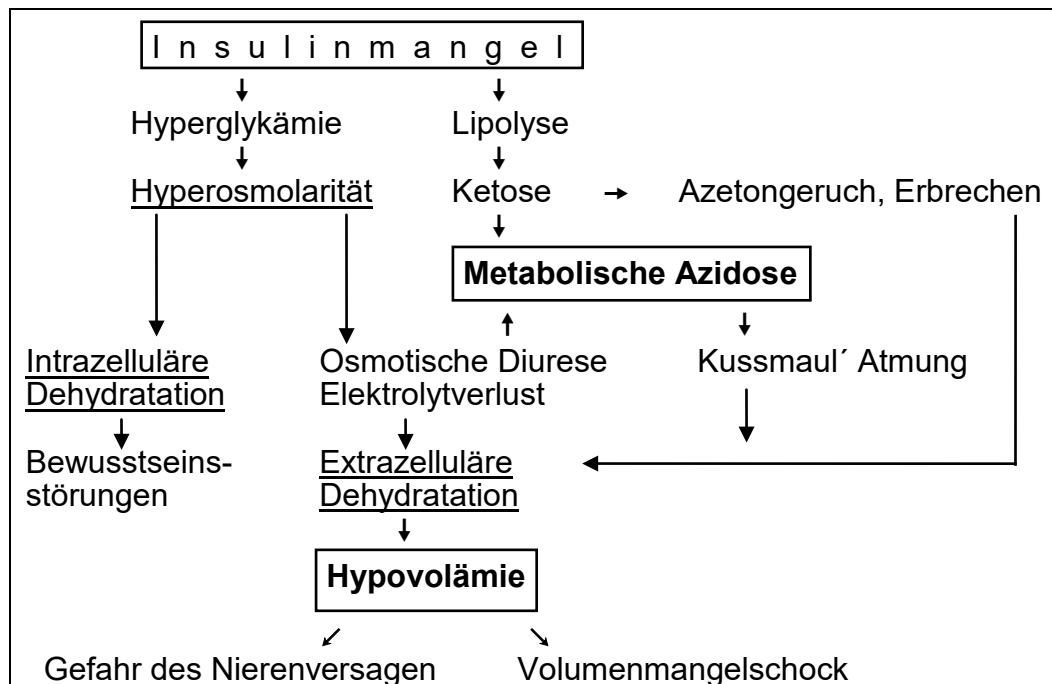
Absoluter oder relativer Insulinmangel

- ▶ **Fehlende exogene Insulinzufuhr:**
 - Erstmanifestation eines bisher unerkannten DM
 - Unterlassene Injektion; Unterbrechen der Insulinzufuhr bei Insulinpumpen
 - Tabletten statt Insulin (bei Insulinbedürftigkeit)
 - Pendefekte, Insulinunwirksamkeit durch Fehllagerung
- ▶ **Ungenügende exogene Insulinzufuhr:**
 - Ungenügende Dosis verordnet
 - Technische Fehler bei der Abmessung und Injektion
- ▶ **Erhöhter Insulinbedarf:**
 - Infekt (Pneumonie, Harnwegsinfekt u.a.)
 - Diätfehler
 - Operation, Unfall, Gravidität
 - Gastrointestinale Erkrankungen
 - Herzinfarkt
 - Hyperthyreose
 - Therapie mit Saluretika, Kortikosteroiden

In 25 % d.F. handelt es sich um ein sog. Manifestationskoma, d.h. der DM wird im Zustand des Kommas erstmals diagnostiziert. Infektionen stellen die häufigste auslösende Ursache dar (ca. 40 %)!

Pg.: Typisch für Typ 1-DM ist das ketoazidotische Koma, für Typ 2-DM das hyperosmolare Koma.

Merke: Das Fehlen einer diabetischen Ketoazidose (DKA) schließt ein Coma diabeticum nicht aus!
Pathogenese des ketoazidotischen Kommas:



• Pathogenese des hyperosmolaren Kommas:

Ein relativer Insulinmangel führt zu verminderter peripherer Glukoseutilisation bei gleichzeitig vermehrter hepatischer Glukosefreisetzung. Geringe Mengen Insulin verhindern dabei die Ketose durch Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe.

KL.: 3 Klinische Formen der diabetischen Dekompensation:

- Kardiovaskuläre Form (Volumenmangel, Schock)
- Renale Form (akutes Nierenversagen)
- Pseudoperitonitische Form: peritoneale Reizerscheinungen, Magen-Darm-Atonie, bes. Magenüberblähung (→ Ablaufsonde!)
DD: Akutes Abdomen

Schweregrade der diabetischen Ketoazidose:

- Leicht pH < 7,3 Bikarbonat < 15 mmol/l
- Mittel pH < 7,2 Bikarbonat < 10 mmol/l
- Schwer pH < 7,1 Bikarbonat < 5 mmol/l

Beurteilung des Schweregrades einer Bewusstseinstörung mit der Glasgow-Koma-Skala:

		Punkte
Offnen der Augen	Spontan	4
	Auf Ansprache	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Fehlt	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Einzelne Worte	3
	Laute	2
	Fehlt	1
Motorische Antwort	Folgt Aufforderungen	6
	Gezielte Schmerzreaktion	5
	Ungezielte Schmerzreaktion	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Fehlt	1
Maximale Punktzahl		15
Minimale Punktzahl		3

	Hyperosmolares Koma (typisch für Typ 2-DM)	Ketoazidotisches Koma (typisch für Typ 1-DM)
Präkoma	– Appetitlosigkeit, Erbrechen – Durst, Polydipsie, Polyurie – Schwäche, Tachypnoe – Zeichen der Exsikkose mit Kollapsneigung (am stärksten beim hyperosmolaren Koma)	
	Schleichender Beginn!	Evtl. Pseudoperitonitis (Bauchschmerzen) Evtl. azidotische (große) Atmung
Koma	– Exsikkose und Schockentwicklung (Puls ↑, RR und ZVD ↓) – Oligo-Anurie, erlöschende Eigenreflexe – Ekg: Nach Beginn der Insulintherapie evtl. Hypokaliämiezeichen <u>Labor:</u> – Hyperglykämie – Glukosurie – Na ⁺ i.S. normal oder leicht erniedrigt – K ⁺ i.S. unterschiedlich: Trotz Kaliumverlust können die Serum K ⁺ -Werte infolge Azidose vor Beginn der Insulintherapie normal bis erhöht sein. – Hkt + Hb ↑, Leukozytose	
	Hyperglykämie > 600 mg/dl Hyperosmolalität > 300 mosmol/kg H ₂ O Kaum Azetonurie Anionenlücke normal	Hyperglykämie > 250 mg/dl Ketonurie: im Urinstix Aceton +++ Ketonämie: β-Hydroxybutyrat > 5 mmol/l Metabolische Azidose mit Standardbikarbonat 8 - 10 mmol/l Anionenlücke durch Ketonkörper erhöht

Serum-Osmolalität (in mosmol/kg H₂O) = 1,86 x Na⁺ + Glukose + Harnstoff + 9
(alles in mmol/l; bei Angabe in mg/dl → Glukose durch 18 teilen und Harnstoff durch 6 teilen.)

Anionenlücke (in mmol/l) = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)
Referenzbereich: 3 - 11 mmol/l

DD: Ursachen einer Bewusstlosigkeit:

1. Toxisch:
 - Exogene Vergiftungen (bes. Alkohol, Heroin, Sedativa, Psychopharmaka)
 - Endogene Vergiftungen (Urämie, Coma hepaticum)
2. Kardiovaskulär:
 - Kollaps
 - Schock
 - Adams-Stokes-Anfall, Kreislaufstillstand

3. Endokrine Störungen:
 - Hypoglykämischer Schock, Coma diabeticum
 - Addison-Krise
 - Thyreotoxische Krise und myxödematöses Koma
 - Hypophysäres Koma
 - Hyperkalzämische Krise
 - Diabetes insipidus
- 4) Zerebrale Erkrankungen (Beachte: Oft mit reaktiver Hyperglykämie!)
 Hypertonische Massenblutung, Enzephalomalazie, Subarachnoidalblutung, sub-/epidurales Hämatom, Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie, Meningitis, Enzephalitis, Sinusthrombose, generalisierter Krampfanfall u.a.
- 5) Psychisch: Hysterie
- 6) Anoxämisch: Erstickung, Hyperkapnie bei respiratorischer Globalinsuffizienz
- 7) Laktatazidotisches Koma
 Urs: Schwere Hypoxie, nach Fruktoseinfusion bei Fruktoseintoleranz, sehr seltene NW einer Biguanidtherapie (Di.: Blutlaktat ↑)

DD	Coma diabeticum	Hypoglykämischer Schock [E15]
Entwicklung	Langsam, oft Tage	Plötzlich, Min.
Hunger		+ + +
Durst	+ + +	
Muskulatur	Hypoton Nie Krämpfe!	Hyperton, Tremor
Haut	Trocken!!!	Feucht
Atmung	Große Atmung,* Azetongeruch	Normal
Augenbulbi	Weich	Normal
	Fieber, Bauchschmerz	Delirante Vorstadien (Fehldiagnose: Alkoholiker!); Evtl. Bild eines zerebralen Insultes mit neurologischen Ausfällen; positiver Babinski, evtl. epileptischer Anfall

* Beim hyperosmolaren Koma normale Atmung, da keine Ketose (→ auch kein Ketongeruch!).

Die DD zwischen Coma diabeticum und Hypoglykämie ist mittels Blutzucker-Schnellteststreifen schnell gelöst.

Besteht bei dieser Differenzialdiagnose auch nur die leiseste Unsicherheit (Notfalldienst, Blutzucker-teststreifen nicht vorhanden), so darf auf keinen Fall probatorisch Insulin gegeben werden (denn das kann für den Patienten letal enden), wohl aber Glukose, da Glukose i.v. im Coma diabeticum die Situation nicht relevant verschlechtert!

Di.: Anamnese/Klinik - Labor (BZ ↑, bei diabetischer Ketoazidose (DKA) β-Hydroxybutyrat ↑)

Th.: Intensivstation

A) Allgemeinmaßnahmen:

1. Kontrolle von Atmung, Kreislauf, Wasser-/Elektrolythaushalt
2. Blasenkatheter zur Bilanzierung legen (+ Antibiotikaschutz)
3. Evtl. zentralvenöser Katheter zur Messung des ZVD
4. Evtl. Magensonde (wegen Magenatonie und Pylorospastik mit Brechreiz)
5. Engmaschige Laborkontrollen (Blutzucker stündlich, Kalium + Blutgase alle 2 h)
6. Dekubitus-, Pneumonie- und Thromboembolieprophylaxe (low dose-Heparin)

B) Spezifische Therapie:

1. Therapie der Dehydratation und Hyperosmolalität:

Beim unbehandelten Coma diabeticum findet sich infolge Exsikkose zwar eine Hypernatriämie, dennoch besteht ein renaler Natriumverlust. Bei normaler Harnproduktion und nur mäßiger Hypernatriämie (< 150 mmol/l) wird mit physiologischer 0,9 %iger NaCl- oder Ringer-Lösung rehydriert. Halbisotone Kochsalzlösung oder hypoosmolare Vollelektrolytlösung können indiziert sein bei ausgeprägter Hypernatriämie (> 150 mmol/l) oder ausgeprägter Hyperosmolalität (> 320 mosmol/kg H₂O).

Dosierung pro Zeiteinheit: In der 1. Stunde 1000 ml, danach in Abhängigkeit von Urinausscheidung und ZVD: 0 cm H₂O → 1.000 ml/h, 1 - 3 cm H₂O → 500 ml/h, 4 - 8 cm H₂O → 250 ml/h, 9 - 12 cm H₂O → 100 ml/h. In den ersten 24 h beträgt der durchschnittliche Flüssigkeitsbedarf 5 - 6 l. Nach der 8. Stunde reichen oft 250 ml/h.

Dosisanpassung in Abhängigkeit von Diurese und Klinik (bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu rasche Infusion vermeiden → Gefahr des Lungenödems!).

2. Insulintherapie:

Im Schockzustand stets nur Normalinsulin intravenös! Plasmahalbwertszeit von Insulin ca. 5 Min.. Verschiedene Dosierschemata werden empfohlen. Bewährt hat sich bei den meisten Patienten die „low-dose“-Insulintherapie mit einem initialen Bolus von ca. 10 IE i.v., anschließend ca. 5 IE Normalinsulin/h i.v. über Dosierpumpe.

Besteht vor Insulintherapie eine Hypokaliämie (was selten der Fall ist), muss diese zuerst ausgeglichen werden, denn Insulin verschiebt Kalium nach intrazellulär (Gefahr Kammerflimmern). Keine Insulintherapie ohne begleitende Volumenzufuhr (Punkt 1).

Der Blutzucker sollte nicht schneller als 50 mg/dl/Std. und in den ersten 24 h nicht < 250 mg/dl gesenkt werden (zu rasche BZ-Senkung kann zu Retinaschäden und Hirnödemen führen).

Vorteil der „low-dose“-Insulintherapie: Weniger Hypokaliämien und Hypoglykämien im Verlaufe der Behandlung sowie geringere Gefahr des Hirnödems.

Anm.: Einige Patienten benötigen höhere Dosen: Fällt unter der anfänglichen Insulindosierung der Blutzucker innerhalb von 2 h nicht ab, müssen die Dosen verdoppelt werden (um eine Insulinresistenz zu durchbrechen, sind in selteneren Fällen erheblich höhere Insulinmengen notwendig). Ist der Blutzucker auf ca. 250 mg/dl abgesunken, reduziert man die Zufuhr von Normalinsulin auf 1 - 2 IE/h, evtl. bei gleichzeitiger Infusion von 5 %iger Glukoselösung. Nicht das Insulin abstellen, da sonst wieder Lipolyse mit Anstieg freier Fettsäuren!

3. Azidosekorrektur:

Unter der Insulinwirkung wird die Azidose durch Hemmung der Lipolyse wirksam bekämpft, daher bedarf eine leichte Azidose keiner Korrektur! Nur bei einem pH-Abfall < 7,1 vorsichtige Bikarbonatgabe, hierbei nur 25 % des errechneten Bedarfs geben, weil sonst eine gefährliche Hypokaliämie provoziert wird!

4. Elektrolytausgleich:

- Natriumsubstitution im Rahmen der Flüssigkeitssubstitution

- Kaliumsubstitution (sehr wichtig):

Ind: Nach Beginn der Insulintherapie, sobald der Blutzucker sinkt

KI: Anurie, Hyperkaliämie

Dos: In Abhängigkeit von der Höhe des Serum-K⁺ und vom pH. Bei pH > 7,1 gelten folgende Richtwerte:

Serum-K ⁺ (mmol/l)	K ⁺ -Substitution (mmol/h)
< 3	20 - 25
3 - 4	15 - 20
> 4 - 5	10 - 15

In dieser Phase Herzglykoside vermeiden (Gefahr der Digitalisintoleranz!). Bei ausgeprägter Hypokaliämie (< 3 mmol/l) evtl. Unterbrechung der Insulinzufuhr.

- Phosphatsubstitution:

Ind: Evtl. bei Serum-Phosphat < 0,5 mmol/l

KI: Niereninsuffizienz

Dos: Ca. 50 mmol/24 h

Merke: Niedrig dosierte Insulintherapie und langsamer Ausgleich der Stoffwechsellage senken die Komplikationsrate! Die beim Coma diabeticum ablaufenden Wasserverschiebungen im ZNS benötigen einige Zeit zur Normalisierung; deshalb ist es nicht ungewöhnlich, wenn der Patient trotz Normalisierung von Blutzucker, pH und Volumen-/Elektrolytausgleich nicht sofort erwacht und die Bewusstseinsstörung erst verzögert verschwindet.

Übergang von Komabehandlung zu oraler Nahrungsaufnahme:

Aufbau einer leichten Kost, wobei vor jeder Mahlzeit eine kleine Dosis Normalinsulin s.c. gegeben wird. Danach Neueinstellung des DM.

HYPOGLYKÄMIE [E16.2] und HYPOGLYKÄMISCHES KOMA [E15]

Syn: Hypoglykämischer Schock, Coma hypoglycaemicum

Definition der Hypoglykämie:

Ein Grenzwert ist schwer festlegbar und orientiert sich an Nicht-Diabetikern, wobei es eine Berechtigung gibt, sowohl einen BZ-Wert unter 50 (2,8 mmol/l) als unter 70 (3,9 mmol/l) als Grenzwert zu definieren:

Blutzucker < 50 (70) mg/dl ohne Symptome = asymptomatische Hypoglykämie

Blutzucker < 50 (70) mg/dl + Symptome = symptomatische Hypoglykämie - 2 Schweregrade:

1. Patient kann sich noch selbst helfen.
2. Patient hat so schwere Symptome, dass er Fremdhilfe braucht.

Ät.: A) Nüchternhypoglykämie:

- Insulinome, extrapancreatische Tumoren (z.B. Leberzellkarzinom)
- Sehr selten paraneoplastische Sekretion insulinähnlicher Peptide (z.B. IGF II)
- Schwere Lebererkrankungen (verminderte Glukoneogenese und Glukoseabgabe), Urämie (Substratmangel für Glukoneogenese)
- Insuffizienz von NNR oder HVL (Ausfall kontrainsulinärer Hormone)
- Sehr selten β -Zellhyperplasie in den ersten Lebensjahren (Nesidioblastose) durch Mutation des Sulfonylharnstoffrezeptors
- Glykogenosen
- Renale Hypoglykämie (renaler DM)
- Neugeborenenhypoglykämie bei diabetischer Mutter

B) Reaktive (postprandiale) Hypoglykämie:

- Anfangsstadium eines DM
- Magenentleerungsstörung infolge autonomer Neuropathie (diabetische Gastroparese)
- Dumping-Spättsyndrom nach Magenresektion
- Reaktives postprandiales bzw. adrenerges postprandiales Syndrom bei erhöhter vegetativer Sensitivität gegenüber einer adrenergen Gegenregulation
- Seltene erbliche Defekte (z.B. Leucin-Überempfindlichkeit, Fruktoseintoleranz)

C) Exogene Hypoglykämie:

- Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (häufigste Ursache)
- Hypoglycaemia factitia: Artifizuell durch Insulininjektionen oder Einnahme von Sulfonylharnstoffen (psychotisch, suizidal, akzidentell oder kriminell)
Kennzeichen: Hypoglykämien treten völlig regellos und unabhängig von den Mahlzeiten auf. Betroffene sind oft in Heilberufen tätig oder Angehörige von Diabetikern.
- Alkoholexzess mit Nahrungskarenz
- WW von Medikamenten mit Antidiabetika (z.B. Sulfonamide, nichtsteroidale Antirheumatika, Betablocker, ACE-Hemmer)

Ursachen einer Hypoglykämie bei DM:

1. Am häufigsten relative Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen, z.B. wenn die Patienten im Rahmen interkurrenter Erkrankungen die gewohnte Nahrungszufuhr unterlassen, die Antidiabetika aber in unveränderter Dosis weiter einnehmen! Bei der Neueinstellung mit Sulfonylharnstoffen kann sich nach ca. 3 Wochen die Stoffwechsellage bessern, sodass dann bei ausbleibender Dosisreduktion Hypoglykämien auftreten können. Unter intensivierter Insulintherapie mit optimalen BZ- und HbA_{1c}-Werten wird die Gratwanderung zur Hypoglykämie immer schmaler (Agressivität der Therapie steigt, Autoregulationsfähigkeit sinkt). Daher liegt der untere Zielwert des HbA_{1c} bei Typ 2-Diabetikern bis 6,5 %. Tiefere Werte erhöhen das Hypoglykämierisiko und haben keinen rechtfertigenden Benefit! Bei häufigen Hypoglykämien vermindert sich auch die Hypoglykämiewahrnehmung, sodass autonome Warnsymptome oft nicht mehr rechtzeitig wahrgenommen werden. In diesem Falle werden heutzutage oft CGMS eingesetzt.
2. Interferenz mit blutzuckersenkenden Medikamenten
3. Absolute Überdosierung (akzidentell, suizidal, kriminell)
4. Starke körperliche Belastung
5. Alkoholgenuss (Alkohol hemmt die Glukoneogenese)
6. Kurz vorangegangene Hypoglykämie, da die Gegenreaktion auf Folgehypoglykämien mit jeder Hypoglykämie weiter abgeschwächt wird.

KL.:	Phasen	Symptome und klinische Zeichen
	1. <u>Autonome Symptome:</u> a) <u>Parasympathikotone Reaktionen</u> b) <u>Sympathikotone Reaktionen</u>	<u>Heißhunger</u> , Übelkeit, Erbrechen, Schwäche <u>Unruhe, Schwitzen, Tachykardie, Tremor, Mydriasis, Hypertonus, Atemfrequenzanstieg</u>
	2. <u>Zentralnervöse = neuroglukopenische Symptome</u>	Kopfschmerzen, endokrines Psychosyndrom (Verstimmung, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit), Koordinationsstörungen, <u>primitive Automatismen</u> (Grimassieren, Greifen, Schmatzen), <u>Konvulsionen, fokale Zeichen</u> (Hemiplegien, Aphasien, Doppelbildersehen), Somnolenz, hypoglykämischer Schock = hypoglykämisches Koma, zentrale Atem- und Kreislaufstörungen

Bei schwerer autonomer Neuropathie können die Symptome unter 1 abgeschwächt sein oder fehlen! Glukose ist die einzige Energiequelle für den Hirnstoffwechsel → hohe Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Hypoglykämie.

DD: Coma diabeticum (DD-Tabelle: siehe dort), Psychosen, Epilepsie, Schlaganfall u.a.

Merke: Bei plötzlich auftretenden, ätiologisch unklaren neurologischen oder psychiatrischen Symptomen immer an Hypoglykämie denken und BZ bestimmen!

Di.: Bestimmung der Blutglukosekonzentration bei jedem Notfall! Hypoglykämische Symptome treten meist erst bei Werten < 50 mg/dl auf (bei „schlecht eingestellten“ Diabetikern oft auch bei Werten weit darüber - dann zwar keine neuroglukopenen Symptome, aber ggf. kardiovaskuläre Komplikationen durch die adrenerge Gegenregulation).

Bei Spontanhypoglykämien von Nichtdiabetikern muss durch weitere Diagnostik die Ursache abgeklärt werden:

Bestimmung von Blutglukose, Seruminsulin und C-Peptid während einer Spontanhypoglykämie oder im 72 h-Hungerversuch (= Fastentest mit initialem oGTT) mit Bestimmung des Insulin-/Glukose-Quotienten während einer Hypoglykämie (siehe Kap. Insulinom).

Insulin und C-Peptid zeigen bei endogener Sekretion einen parallelen Anstieg; bei Hypoglykämie infolge exogener Insulinzufuhr (Hypoglycaemia factitia) ist das C-Peptid erniedrigt! Bei Einnahme von Sulfonylharnstoffen (z.B. bei Suizid) sind Insulin und C-Peptid erhöht. Nachweis von Glibenclamid i.S. oder Proinsulin i.S. (hoch bei Insulinom, normal bei Einnahme von Sulfonylharnstoffen) helfen hier weiter.

Späthypoglykämien kann man objektivieren im oGTT über 5 h.

Th.: A) Kausal: So weit möglich Beseitigung der auslösenden Ursache, evtl. Asservierung einer Blutprobe zur Diagnostik

B) Symptomatisch:

Leichte Hypoglykämie (Bewusstsein noch vorhanden): 20 - 40 g Glukose = Dextrose = Traubenzucker (evtl. auch Saccharose = Rohr- und Rübenzucker) oral. Oligosaccharid-Getränke (Obstsäfte, Cola) sind auch geeignet, sofern keine Therapie mit Acarbose (α -Glukosidasehemmer) erfolgt ist.

Schwere Hypoglykämie: 40 ml 40 %ige Glukose rasch i.v.; BZ-Kontrollen, anschließend 5 %ige Glukose per infusionem (bis Blutzucker ca. 200 mg/dl).

Glukagon:

Wenn kein venöser Zugang möglich, Patient aggressiv ist oder durch Laien erstversorgt wird: 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. (z.B. Gluca Gen Hypokit®) → in den USA erstmals Glukagon transnasal zugelassen: Steigerung der endogenen Glukoseproduktion. Glukagon wirkt nicht bei Erschöpfung der Glykogenreserve i.R. repetitiver Hypoglykämien oder bei alkoholinduzierter Hypoglykämie. Nach dem Erwachen sofort Glukose oral oder i.v. weiter zuführen unter BZ-Kontrolle.

Therapie reaktiver Hypoglykämien bei vegetativer Labilität: Kohlenhydratarme, fett- und eiweißreiche Kost in Form vieler kleiner Mahlzeiten, Gabe von Parasympatholytika oder ggf. auch nicht-kardioselektiver niedrig dosierter Betablocker

Therapie des Dumping-Syndroms: Siehe dort

Therapie des Insulinoms: Siehe dort

Pro: Validierte Schulungen von Diabetikern mit Erlernen auf Frühsymptome einer Hypoglykämie zu achten (z.B. HYPOS-Schulung: Steigerung des Hypoglykämieempfindens bzw. der „Hypoglycemia awareness“).

Für den Einsatz von Flash-Glukose-Systemen (FGM), die Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit messen (Gewebesensoren), fehlen noch Langzeitdaten. Allerdings zeigt die Empirie dieser Systeme oft einen individuell erheblichen Nutzen gegenüber der konventionellen Messung, insbesondere bei

Menschen mit einem Typ-1-DM und in schwierigen Alltagssituationen (z.B. Arbeiten in unsauberer Umgebung, stigmatisierenden Situationen, unregelmäßigen Tagesabläufen). Einzelne gesetzliche Krankenkassen übernehmen die Kosten, die niedriger sind als beim Real-Time Continuous Glucose Monitoring System (rT-CGMS).

CGM-Systeme zur kontinuierlichen Real-Time-Gewebezucker-Messung können mit individualisierten Alarmfunktion programmiert werden, mit Insulinpumpen gekoppelt werden und Algorithmen erlauben Vorschläge zur Insulindosis; z.T. stellen sich die Systeme bei drohenden oder bereits eingetretenen Hypoglykämien ab und es befinden sich Pumpen mit CGM-Rückkopplung und Insulin- sowie Glukagonreservoir in klinischer Erprobung („künstliches Pankreas“). Sog. Diabetikerwarnhunde haben dadurch an Bedeutung verloren.

Alle diese Systeme benötigen umfangreiche Kenntnisse und Schulungen!

Anmerkung zur klinischen Relevanz von Hypoglykämien:

Insbesondere das Auftreten von Hypoglykämien wird für die Verschlechterung der Prognose von Patienten mit langjähriger Diabetesdauer und (niedrig-)normaler Einstellung verantwortlich gemacht. Postuliert wird, dass zahlreiche Diabetiker mit zunehmender Krankheitsdauer kardiovaskuläre Folgeschäden entwickelt haben bei verminderter sympathikogener Gegenregulation bei Hypoglykämien. Deshalb geht der Trend dahin, Diabetiker zu Erkrankungsbeginn relativ straff zu führen (auch wegen des „glykämischen Gedächtnisses“) und die Therapieziele mit fortschreitender Krankheitsdauer zu liberalisieren:

HbA_{1c}-Ziel für die meisten Typ-2-DM bleibt < 7 % (orale Medikation mit niedrigem Hypoglykämierisiko < 6,5%)

- Zur Prävention mikrovaskulärer Ereignisse
- Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Niedrigere HbA_{1c}-Ziele für Typ-2-Diabetiker, wenn:

- Erreichbar ohne Hypoglykämien (mit Kombination moderner OAD oft möglich!)
- Kurze Diabetesdauer, normale Lebenserwartung und keine kardiovaskulären Erkrankungen

Weniger strenges HbA_{1c}-Ziel für Typ-2-Diabetiker, wenn:

- Hypoglykämien aufgetreten sind und die Lebenserwartung vermindert ist durch:
- Fortgeschrittene mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen
- Multiple Komorbiditäten und Schwierigkeiten bei der Zielwerterhaltung
- Patientenwunsch, trotz verstandener Aufklärung

Siehe auch Positionspapier der Deutschen Diabetesgesellschaft (→ *Internet*)