

# Notizen in Diabetologie für Medizinstudenten

**Herausgeber:** Prof. Dr. István Wittmann

**Lektor:** Prof. Dr. György Paragh

**Sprachlektor:** Katalin Wittmann



## Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Kapitel und Verfasser	Seite
1.	<b>Einführung und Pathophysiologie</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	4
2.	<b>Diabetes Typen, Diagnose und Epidemiologie</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	16
3.	<b>Schwangerschaft und Diabetes, Gestationsdiabetes</b> <i>Dr. András Szilágyi</i>	20
4.	<b>Behandlungsplan und Zielbereiche bei Diabetes</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	25
5.	<b>Grundlagen der nicht-pharmakologischen Behandlung der Zuckerkrankheit</b> <i>Dr. József Rinfel</i>	29
6.	<b>Die nicht-Insulin Antidiabetika</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	36
7.	<b>Insulintherapie in Diabetes</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	47
8.	<b>Insulinpumpenbehandlung</b> <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	54
9.	<b>Pankreas- und Niere-Pankreastransplantation</b> <i>Dr. Tibor Kovács</i>	57
10.	<b>Betreuung und Aufklärung der Patienten</b> <i>Dr. Gábor Fülöp</i>	60
11.	<b>Blutzucker-Selbstkontrolle, kontinuierliche Glukosemonitorisierung</b> <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	64
12.	<b>Akute Krisen in Diabetes, und deren Behandlung</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	68
13.	<b>Kardiovaskuläre Komplikationen in Diabetes Mellitus</b> <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	74
14.	<b>Kardiologische Aufgaben im Diabetes</b> <i>Dr. Attila Cziráki</i>	79
15.	<b>Diabetische Neuropathie</b> <i>Dr. Richard Halmai</i>	82
16.	<b>Diabetische Nephropathie</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	89
17.	<b>Mikrovaskuläre Komplikationen der Diabetiker: Fokus auf das Auge</b> <i>Dr. Zsolt Biró</i>	98
18.	<b>Hypertonie und Diabetes mellitus</b> <i>Dr. István Wittmann</i>	101
19.	<b>Behandlung von Dyslipidämie bei Diabetes</b> <i>Dr. Gábor Fülöp</i>	106
20.	<b>Rehabilitation im Diabetes</b> <i>Dr. Gábor Fülöp</i>	111
21.	<b>Perioperatives Management bei Zuckerkrankheit</b> <i>Dr. Botond Csiky</i>	114

## Autoren in alphabetischer Reihenfolge

- **Dr. Biró, Zsolt**  
Klinik für Augenheilkunde  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Cziráki, Attila**  
Klinik für Kardiologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Csiky, Botond**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Fülöp, Gábor**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Halmai, Richard**  
B. Braun Avitum 13. Dialysezentrum  
Dunaújváros
- **Dr. Kovács, Tibor**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Molnár, Gergő Attila**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Rinfel, József**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Sebők, Judit**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Szilágyi, András**  
Kaposi Mór Komitatskrankenhaus  
Komitat Somogy, Kaposvár
- **Dr. Wittmann, István**  
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie  
Medizinische Fakultät, Universität Pécs

### Übersetzung:

Dr. Richard Halmai:	Kapitel 15;
Dr. Gergő A. Molnár:	Kapitel 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 16;
Dr. Judit Sebők:	Kapitel 7, 10, 14, 17, 20;
Dr. Zoltán Wagner:	Kapitel 3, 4, 18, 19, 21.

# **Kapitel 1.**

## **Einführung und Pathophysiologie**

*Dr. István Wittmann*

Die Häufigkeit des Diabetes, seine ausgeprägte Rolle in der kardiovaskulären und onkologischen Morbidität und Mortalität, wie auch die bedeutende medikamentöse Innovation der letzteren Jahre benötigt, dass man einen schnell erneubaren, elektronischen Lehrmittel zusammenstellt, und damit die Erkundung der Studenten auf diesem Gebiet unterstützt.

### **Die ansichtformende Rolle der Diabetologie**

Die Studien der letzteren Jahre weisen darauf hin, dass das wichtigste kausale Parameter, die Insulinresistenz nicht die einzige Form von Hormonresistenzen ist, die für Typ 2 Diabetes charakteristisch ist. Die zusammen auftretenden sämtlichen Hormonresistenzen bringen dieses Gebiet in Verwandtschaft mit der Endokrinologie. Die bei der Pathogenese der Typ 1 Diabetes eine Rolle spielenden Immunmechanismen nähern es an die Immunologie, durch die Komplikationen ist es mit der Obesitologie, Lipidologie, Hypertensiologie, Kardiologie, Neurologie, Angiologie, Augenheilkunde, Nephrologie usw. verknüpft.

Der Diabetes kann jeden Teil des Körpers schädigen, indem er zu systemischen Veränderungen führt. Daher fördert die Untersuchung dessen das Streben nach einer medizinischen Gesamtheit, das Erlernen einer holistischen Sichtweise. Machen wir uns dafür mit dem Zusammenhang der Hormonresistenzen und der kardiovaskulären Komplikationen bekannt.

### **Hormonresistenzen und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Die Insulinresistenz spielt eine bedeutende Rolle in der Entwicklung des Typ 2 Diabetes, aber sie kommt häufig auch schon in der Obesität ohne Diabetes und im Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor. Desweiteren, in nicht adipösen Rauchern ist es nachweisbar, dass eine Insulinresistenz auch ohne der Zunahme der abdominellen Fettmasse vorkommen kann. Insofern können Patienten mit einer Insulinresistenz in zwei Gruppen unterteilt werden, nämlich in die Gruppen der Insulinresistenten mit oder ohne Adipositas.

## **Adipositas-assoziierte Insulinresistenz**

In den übergewichtigen – nach einer weit akzeptierten Sicht – ist die wichtigste Ursache der Insulinresistenz die subklinische Entzündung. Nach der Hypothese der subklinischen Entzündung untergehen die abdominellen Fettzellen eines Fenotypwechsels, und produzieren unter anderen Zytokine (z.B. TNF-Alpha), die den Kreislauf überschwämmen. Die Zytokine aktivieren den NAD(P)H Oxydase Enzym durch das Binden an die Zytokin-Rezeptoren der Endothel- und parenchymatösen Zellen, das dadurch wiederum anfängt Superoxid zu überproduzieren. Die Überproduktion des Superoxids führt zu einem intrazellulären oxydativen Stress, dadurch zu einer Veränderung der Phosphorylierung der in der Signalübertragung von Insulin eine wichtige Rolle spielenden Insulin-Rezeptor-Substrat 1 und 2 (IRS 1, IRS 2). Was ganz konkret passiert, ist, dass die hemmende Serin-Phosphorylierung der aktivierenden Tyrosin-Phosphorylierung vorwiegt. Infolge dessen vermindert sich die Signalübertragung von Insulin auf dem IRS-Signalweg. Es ist wichtig festzustellen, dass das wohlbekanntes, Insulinresistenz fördernde Resistin, das eine Herkunft aus dem abdominellen Fettgewebe hat, mit derselben Wirkung die Insulinresistenz erzeugen kann.

Da die Signalübertragung von Insulin auf anderen Signalwegen ungestört läuft (die Insulinresistenz ist selektiv) und weil sich wegen dem Verlust der metabolischen Wirkung im Kreislauf eine Hyperinsulinämie entwickelt, wird sich die Insulinwirkung Richtung anderen Signalwegen erhöhen. So entwickeln sich in der Insulinresistenz neben der verminderten glukosesenkenden und vasodilatatorischen Wirkung eine Zunahme der Vasokonstriktion und eine Mitogenität. Derselbe Mechanismus kann – durch die gesteigerte mitogene Wirkung – eine Rolle in der Entwicklung des in Diabetes und Adipositas zunehmenden erhöhten Krebs-Risikos spielen.

Eine wichtige Frage ist, woher die Phenotypveränderung der Abdominellen Fettzellen kommt. Warum ist eine abdominelle Fettzelle anders als eine subkutane Fettzelle? Nach einer möglichen Erklärung verändert sich das Darmflora in Obesität und Typ 2 Diabetes, und in dem Kolon können sich solche Bakterien vermehren, deren Lipopolysacharide fähig sind durch die Darmwand zu den abdominellen Fettzellen zu gelangen, und sie zu einer Fenotypveränderung zu fördern. Das wird auch dadurch unterstützt, dass eine vorläufige Antibiotikum-Behandlung die Insulinresistenz beeinflussen kann. Laut einer anderen Erklärung können die abdominellen Fettzellen Aldosteron herstellen, das fähig ist, die Zellen auf einer autokrinen Weise zu transformieren. Laut einer dritten Erklärung stellen die

Fettzellen einen Aldosteron (oder Mineralokortikoid) Releasing Faktor her, der die Aldosteron-Produktion in der Nebenniere fördert. Der Wirkungsmechanismus von Aldosteron wird demnächst erleuchtet.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass in Adipositas die Insulinresistenz zum größten Teil eine Folge von den Zytokinen, und dem durch Resistin und Aldosteron ausgelösten chronischen oxydativen Stress ist.*

### **Insulinresistenz in den nicht übergewichtigen**

Weil sich das fachliche Denken sich fast ausschließlich mit der Insulinresistenz der Übergewichtigen beschäftigt, stehen uns bedeutend weniger Daten über die Insulinresistenz der Personen mit einem normalen Körpergewicht zur Verfügung.

Aus dieser Gruppe erhebt sich eine mit Adipositas wohlbekannt nicht assoziierte hormonelle Krankheit, die Hyperthyreose. In der Hyperthyreose werden die in der subkutanen Fettgewebe vermehrt produzierten Interleukin-6, die höheren Spiegel des zirkulierenden Tumornekrosefaktor Alpha und die höheren Interleukin-18 Spiegel verantwortlich für die Entwicklung der Insulinresistenz gemacht. Alle drei Zytokine können durch den obengenannten Mechanismus, durch Superoxid-Produktion zur Insulinresistenz führen. Die auf die Blutzuckerspiegel ausgeübte Wirkung der Insulinresistenz wird durch den wegen der Hyperthyreose hyperkinetische Kreislauf vermindert.

Während die Adipositas begleitende Überproduktion von Aldosteron ganz sicher der Entwicklung der Insulinresistenz beiträgt (siehe oben), zeigt der Plasma Aldosteronspiegel in dem primären Hyperaldosteronismus keine Korrelation mit dem Body Mass Index, d.h. in dem primären Hyperaldosteronismus kann auch ein dünner Patient insulinresistent sein. Die Erklärung dafür ist, dass das Aldosteron an den Mineralokortikoid Rezeptor bindend, den Zytokinen ähnlich, den NAD(P)H Oxydase Enzym aktiviert. Das produzierte Superoxid kann eine ähnliche Wirkung auf die Signalübertragung bewirken, wie bei den Zytokinen. Hier muss man auch betonen, dass das Angiotensin II, über denselben Mechanismus, die Insulinantwort der Zellen hemmt.

Rauchen führt zu einer bedeutenden Erhöhung des Risikos der Insulinresistenz, der Typ 2 Diabetes und des metabolischen Syndroms. In diesem Falle ergeben nicht das Übergewicht, sondern die anderen Komponente des metabolischen Syndroms die Diagnose. Ein wasserlöslicher Komponent des Zigarettenrauchs hemmt die Insulin-Signalübertragung durch den IRS. Laut unserer in vitro Untersuchungen führt der Zigarettenrauch zu einer

Verminderung der aktivierenden Phosphorylierung des Akt (Protein Kinase B), und so kann sich die Insulinresistenz entwickeln. Da diese Wirkung mit einem Antioxidant vorgebeugt werden kann, kann man von einem Freiradikal-Mechanismus ausgehen.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass in nicht übergewichtigen Personen dieselben Mechanismen zur Insulinresistenz führen, wie in den Übergewichtigen.*

### **Die Insulinresistenz der Betazelle**

Die entsprechende Wirksamkeit von Insulin ist unentbehrlich für die normale insulinsekretierende Wirkung der Betazellen der Pankreas. Auf der Ebene der Betazellen befinden sich nämlich Insulinrezeptoren, deren Aktivierung – unter normalen Umständen – die Resistenz der Betazellen gegenüber Apoptose und ihre Vermehrung ermöglicht. Eine synergistische Wirkung auf diese Prozesse zeigt das Glukagon-ähnliche Polypeptid-1 (GLP-1). In der Insulinresistenz kann Insulin auf die Betazellen weniger wirken, und daher vermindert sich die Insulinausschüttung. Wie es später gezeigt wird, sind die Betazellen in diesem Fall auch GLP-1 resistent.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass die Insulinresistenz in den Betazellen mit einer verminderten Insulinsekretion einhergeht.*

### **Das „Durchbruch-Phänomen“**

Das „Durchbruch-Phänomen“ ist wohl bekannt. Prinzip dieser Erscheinung ist, dass in Typ 2 Diabetes eine 2-4-wöchige konservative oder mit Hilfe einer Insulinpumpe durchgeführte intensive Insulinbehandlung fähig ist, die Insulinresistenz durchzubrechen. Da in diesem Fall auch die Insulinresistenz der Betazellen verschwindet, verbessert sich auch die Insulinproduktion. *Man kann aus dem „Durchbruch-Phänomen“ die Schlussfolgerung ziehen, dass:*

- 1. die Insulinresistenz reversibel ist, d.h. es ist nicht die Folge eines definitiven DNA-Schadens!*
- 2. man für den Durchbruch eine Behandlung von zumindest 2-4 Wochen benötigt, d.h. es handelt sich nicht um eine akute Wirkung.*
- 3. das Erfolg der einige wochenlang andauernden Durchbruchs kann darauf hindeuten, dass die Reversion irgendeines Proteinschadens im Hintergrund steht.*

## **Insulinresistenz und Mortalität**

In einer Studie, die in nicht-Diabetikern durchgeführt wurde, je mehr ausgeprägt die Insulinresistenz war, und ggf. je höher war das HOMA<sub>IR</sub> Wert, desto höher war die Gesamtmortalität. Von Zeit zu Zeit kommt die Idee auf, dass in Typ 2 Diabetes die endogene Hyperinsulinämie oder die hohe exogene Insulindosis das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können, aber bis heute hat man keinen eindeutigen Beweis dafür gefunden. In der Zuckerkrankheit ist dieses schwer zu ermitteln, weil die Wirkung der großen Insulindosis kaum von der Wirkung der Insulinresistenz auseinander gehalten werden kann.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass anhand Studien in nicht-Diabetikern, es mehr wahrscheinlich ist, dass die Insulinresistenz, oder viel mehr die im Hintergrund stehenden subzellulären Veränderungen einen direkten Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität zeigen.*

## **Die Insulinresistenten sind zugleich auch Inkretin-resistent**

Es ergibt sich aus humanen Studien, dass GLP-1, das gesunden Probanden infundiert wurde (mit dem Erreichen eines Plasmaspiegels von 46 pmol/l) den Plasmainsulinspiegel bei 120 Minuten bis zu 4000 pmol/l erhöht hat. Im Vergleich dazu, in Typ 2 Diabetikern führte der GLP-1 Spiegel von 41 pmol/l zu einem Insulinspiegel unterhalb 500 pmol/l. Das bedeutet, dass in den insulinresistenten Typ 2 Diabetikern auch das GLP-1 weniger wirksam ist, d.h. es handelt sich auch um eine GLP-1 Resistenz. Wenn man denselben Diabetikern GLP-1 in einer 3-Fachen Dosis gegeben hat (bei einem Plasmaspiegel von 126 pmol/l), konnte die Insulinproduktion soweit gesteigert werden, dass seine Plasmakonzentration den auch bei Gesunden beobachteten Wert von ca. 4000 pmol/l erreicht hat.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass in Typ 2 Diabetes neben der Insulinresistenz auch eine GLP-1-Resistenz existiert.*

## **Der Durchbruch der Inkretin-Resistenz**

In der Population die in dem früheren Punkt genannt wurde, wurde auch eine *Follow-Up* Studie durchgeführt, im Rahmen dessen hat man die Blutzuckerwerte der Typ 2 Diabetikern mit einer 4 Wochen-langen intensiven Insulinbehandlung normalisiert, d.h. es wurde ein klassischer Durchbruch ausgeführt, und man beobachtete die Wirksamkeit von GLP-1 vor und nach der Insulinbehandlung. Es ist aufgefallen, dass nach den 4 Wochen Durchbruch mit Insulintherapie die Wirkung von GLP-1 auf die Steigerung der

Insulinsekretion und der Hemmung der Glukagonsekretion sich signifikant verbessert hat. Dieses deutet darauf hin, dass der nah-euglykämische Zustand, den man mit Insulin 4 Wochen lang aufrechterhalten konnte, die GLP-1-Resistenz der Alpha- und Betazellen verminderte.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass mit dem nah-euglykämischen Zustand, den man mit einer intensiven Insulintherapie aufrechterhalten hat, man die GLP-1-Resistenz der Alpha- und Betazellen durchbrechen konnte.*

### **Die Insulinresistenten sind auch erythropoetinresistent**

In Erwachsenen wird das für die Erythropoese benötigte Erythropoetin in den tubulointerstitiellen Fibroblasten der Niere hergestellt. Im Falle eines Nierenschadens vermindert sich die Produktion, daher benötigen die Nierenpatienten oft eine exogene Erythropoetin-Zufuhr. Aufgrund unserer Beobachtungen, kann man in Diabetikern bei der gleichen Verminderung der Nierenfunktion und bei gleichen Erythropoetinspiegeln eine verminderte Produktion von roten Blutkörperchen beobachten, im Vergleich zu nicht-Diabetikern mit einer Nierenerkrankung. Andere haben auch herausgefunden, dass die Erythropoetindosis (die offensichtlich die Maß der Erythropoetinresistenz spiegelt) sowohl in Dialysepatienten mit oder ohne Diabetes eine enge Korrelation mit dem HOMA<sub>IR</sub> Wert zeigt, d.h. je höher das HOMA<sub>IR</sub> Wert ist, desto mehr Erythropoetin brauchen die Dialysepatienten. Aufgrund einer weiteren interessanten Beobachtung kann der IRS-2 – Akt Signalweg, dessen unbefriedigende Wirksamkeit auch für die Insulinresistenz verantwortlich ist, auch bei der intrazellulären Signalübertragung von Erythropoetin eine Rolle spielen.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass die insulinresistenten Dialysepatienten mit oder ohne Diabetes zugleich auch erythropoetinresistent sind.*

### **Die Erythropoetinresistenz und Mortalität**

Man hat einen Zusammenhang zwischen der Erythropoetindosis und der Mortalität gefunden. Wegen diesen und ähnlichen Ergebnissen hat sich in der Nephrologie die neue Tendenz entwickelt, eine möglichst niedrige Dosis von Erythropoetin zu benutzen. Aber wie bei Insulin, erhebt sich auch im Falle von Erythropoetin die Frage, ob das Erythropoetin selber schädlich ist, oder eher die Hormonresistenz im Hintergrund der hohen Erythropoetindosen verantwortlich für das erhöhte Risiko gemacht werden kann? Man hat soweit noch keine Studien in diese Richtung ausgeführt, aber aufgrund der Analogie von

Insulin, und dem gleichen Übertragungsweg, erscheint die Rolle der intrazellulären Veränderungen im Hintergrund der Hormonresistenz als mehr wahrscheinlich erscheint.

*Man kann annehmen, dass viel mehr die im Hintergrund der Erythropoetinresistenz stehenden Veränderungen, als die höhere Erythropoetindosis selber verantwortlich für die erhöhte Mortalität sind.*

### **Die Insulinresistenten sind zugleich auch leptinresistent**

Es wurde aufgrund der Grundlagenforschung der letzten Jahren bekannt, dass der IRS-Akt Signalweg, die Phosphorylierung des IRS-Komponenten wessen durch den oxydativen Stress verändert wird, und der auch für die Insulinresistenz verantwortlich ist, der gemeinsame Punkt in der Signalübertragung von Insulin und Leptin ist. Man kann auch annehmen, dass derselbe Weg aufgrund dessen auch eine Leptinresistenz erzeugen kann. Und die Plasmainsulin und -leptinspiegel wirklich eine enge Korrelation in Gesunden und in Patienten mit einem polyzystischen Ovariumsyndrom zeigen.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass die Insulinresistenten zugleich auch leptinresistent sind.*

### **Die Leptinresistenz erhöht die Mortalität**

Nach Beobachtungen einer klinischen Studie, im Falle von nicht-Diabetikern, die Patienten mit einem Leptinspiegel über dem Median (durchschnittlicher Alter = 79 Jahre) hatten ein höheres Risiko für eine kardiovaskuläre Morbidität und für eine nicht-kardiovaskuläre Mortalität als die Patienten mit einem Leptinspiegel unterhalb des Median. Es ergibt sich wieder die Frage, ob für die Zunahme des Risikos der Erkrankungen der hohe Hormonspiegel, oder die Hormonresistenz im Hintergrund des hohen Hormonspiegels verantwortlich ist?

*Man kann daher annehmen, was im Falle der Insulinresistenz mehr oder weniger bewiesen ist, nämlich dass nicht so sehr die hohen Leptinspiegel, als eher die subzellulären Abnormalitäten im Hintergrund der Hormonresistenz die gemeinsame Ursache sein können.*

### **Die Insulinresistenten können auch acetylcholinresistent sein**

Es hat sich auch herausgestellt, dass derselbe Signalweg (IRS-Akt) auch in der vasodilatatorischen Wirkung von Acetylcholin eine Schlüsselrolle spielt, daher kann in der Insulinresistenz auch eine Acetylcholinresistenz vorhanden sein, und beide können wegen der

verminderten Vasodilatation zu einem Anstieg im Blutdruck und zu einer Gewebeischämie führen.

Aufgrund Studien, die in Hypertonikern durchgeführt wurden, taucht immer wieder die potenzielle vorteilhafte Wirkung der Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems auf das Risiko der Zuckerkrankheit auf. Diese antihypertensive Medikamente vermindern die intrazelluläre Produktion von Superoxid und Hydroxyl freien Radikale dadurch, dass sie die durch Angiotensin II und Aldosteron ausgelöste Aktivierung des intrazellulären NAD(P)H Oxydase Enzyms hemmen. Diese Hemmung führt durch eine Desinhibierung des IRS-Akt Weges gleichzeitig zu Blutdrucksenkung (Zunahme der Wirkung von Acetylcholin und Insulin) und eine Verbesserung im Metabolismus (Zunahme der Wirkung von Insulin und Leptin).

Als Gegenargument nennet man im Allgemeinen, dass in einem Teil der klinischen (der Regel der evidenzbasierten Medizin entsprechenden) Studien die Hemmung das RAAS keine Wirkung auf die Entwicklung des Diabetes hatte. Die Ursache dafür kann sein, dass in die Studien mit einem negativen Ergebnis Patienten mit einem kleinen Risiko (mit einer niedrigen Aktivität des RAAS) eingezogen wurden, daher war auch die Effektivität der RAAS-Hemmung niedrig. Wenn aber solche Patienten untersucht wurden, die eine große Chance hatten, Zuckerkrankheit zu entwickeln, könnte die RAAS-Hemmung das Risiko für Diabetes schon bedeutend vermindern.

*Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass die Insulinresistenz auch mit einer Acetylcholinresistenz einhergehen kann.*

### **Die Wurzel des metabolischen Syndroms**

Das metabolische Syndrom im Licht der oben beschriebenen Tatsachen betrachtend, kann man annehmen, dass die Ursache der Assoziation der hämodynamischen (Hypertonie) und der metabolischen (Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel) Abnormitäten die Schädigung des obengenannten gemeinsamen IRS-Akt Signalweges sein kann. Diese ist sowohl in den übergewichtigen, als auch in den nicht übergewichtigen Patienten mit einem metabolischen Syndrom vorhanden. Daher ist die Insulinresistenz nicht die Ursache, sondern eins der Symptome des metabolischen Syndroms. Die Ursache befindet sich im Tiefen, in einer intrazellulären regulatorischen Schädigung, deren Wesen durch oxydativen Stress bedingte Schädigung der IRS-Akt Signalübertragungswegs ist. Dementsprechend ist die Zunahme des kardiovaskulären Risikos in dem metabolischen Syndrom einerseits die Folge des Schadens

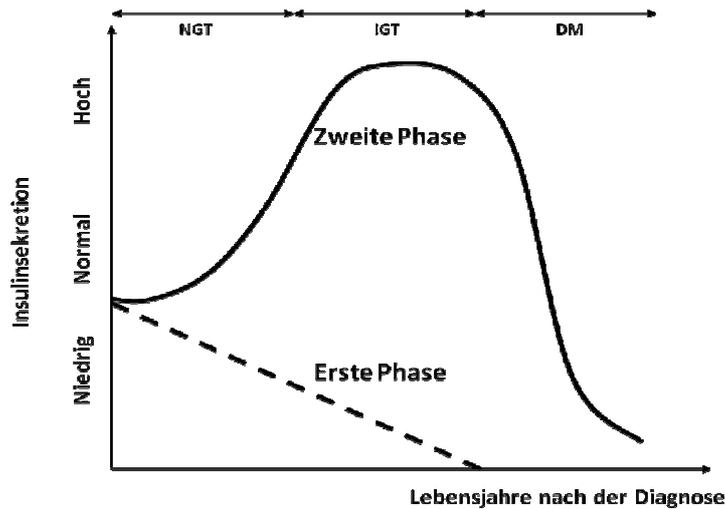
durch die Komponenten des metabolischen Syndroms (Obesität, Hypertonie, Triglyzerid-Erhöhung, HDL-Verminderung, Kohlenhydratstoffwechselstörung), andererseits kann die im Hintergrund des metabolischen Syndroms Signalübertragungsabnormalität die Gefäße, die Nieren und das Herz schädigen. In den Gefäßen tritt infolge dieses Signalwegdefekts eine Vasodilatatorische Schädigung auf.

*Man kann annehmen, dass das metabolische Syndrom seine Wurzel in der Abnormalität des IRS-Akt Signalwegs hat, und die Insulinresistenz nur eine Erscheinung dessen ist, und daher die im Hintergrund des metabolischen Syndroms stehende Signalübertragungsabnormalität eine wichtige Ursache der Assoziation von dem metabolischen Syndrom und der kardiovaskulären Erkrankungen sein kann.*

### **Die Bedeutung der ersten Phase der Insulinsekretion**

Schon in der Phase der normalen Glukosetoleranz, vermindert sich die erste Phase der Insulinsekretion in den obesen Patienten (Abbildung). Die Folge dessen ist ein Anstieg in dem frühen postprandialen Period, das zu einem pathologischen Anstieg der zweiten Phase der Insulinsekretion führt. Diese improporionell hohe zweite Phase der Insulinsekretion kann so ausgeprägt sein, das es zu einer Hypoglykämie führt. Manchmal erkennt man den Typ 2 Diabetes an dieser postprandial Hypoglykämie.

Wegen der Anstrengung der Betazellen wird die Hypersekretion von Insulin in der zweiten Phase durch die vermehrte Produktion des Hormons Amylin begleitet, da sich Insulin und Amylin in demselben Sekretionsgranulum befinden. Diese Überproduktion von Amylin in den pankreatischen Inseln kann durch eine lokale Amyloidose zur Zerstörung der Betazellen, im späteren Phase des Diabetes auch die Alphazellen zerstören. So schwindet in einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes nicht nur die Produktion von Insulin (und Amylin), aber auch die Sekretion des kontrainsulären Glukagons, das auch zu einer Verschlechterung der Hypoglykämie-Gegenregulation führt.



**Abbildung:** Der Verlauf der ersten und der zweiten Phase der Insulinsekretion als Funktion der Diabetesdauer in der Phase der normalen Glukosetoleranz (NGT), der gestörten Glukosetoleranz (IGT) und in Diabetes mellitus (DM). Schematische Darstellung.

## **Die Rolle der Organ- und Gewebeeränderungen in der Entwicklung des Typ 2 Diabetes Fettgewebe**

Das viszerale Fettgewebe ist mehr insulinresistent als das subkutane Fettgewebe. Im Hintergrund dessen kann folgendes stehen: in der Obesität und in Diabetes verändert sich das Darmflora, und das Lipopolysacharid der sich veränderten Darmbakterien ist fähig, die Darmwand zu überqueren, kann die Viszeralen Fettzellen erreichen, und an deren Oberflächenrezeptoren bindend, kann es das NAD(P)H Oxidase Enzym aktivieren, und zwingt auf dem oben beschriebenen Weg die Zellen zu dem Fenotypwechsel. Dann produzieren diese viszeralen Fettzellen Zytokine, Wachstumsfaktoren und den obengenannten Mineralokortikoid Releasing Faktor.

Das viszerale Fettgewebe wird dadurch insulinresistent, fängt auch die Lipolyse an, die auch ein wichtiger Bestandteil der diabetischen Lipotoxizität ist.

Zudem werden die Prozesse auch durch eine ektopische Deposition von Fettgewebe begleitet, d.h. Fett sammelt sich an um die Gefäße, um das Herz, zwischen den Muskelfasern, in der Leber, usw. Dieses Fettgewebe kann das Gewebe, in dem es erscheint auf einer direkten Weise, durch die *in loco* produzierten Zytokine schädigen.

## **Die Leber**

In Diabetes ist ein vermehrtes Herausströmen von Glukose aus der Leber nachweisbar, die eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der Hyperglykämie, besonders in dem Anstieg des nüchternen Blutzuckers spielt.

Ein weiterer wichtiger Prozess in der Leber ist die Akkumulierung von Fett, die Entwicklung des sog. *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), die die häufigste Ursache der kryptogenen Leberzirrhosen ist. Das NAFLD zeigt einen engen Zusammenhang mit der Insulinresistenz.

### **Die Willkürmuskulatur**

Die Glukoseaufnahme der Willkürmuskulatur kann Insulin auf zwei Ebenen regulieren. Die erste Ebene sind die nutritiven präkapillaren Arteriolen der Muskeln. Nämlich ist die Willkürmuskulatur nicht immer gleichmäßig perfundiert. Insulin kann die Öffnung dieser nutritiven präkapillaren Arteriolen öffnen, und so kann Insulin zu den Muskeln gelangen. Im Falle einer Insulinresistenz findet dieses Ereignis zum einen nicht statt, es gibt keine genügende Perfusion, andererseits gelangt der Glukosetransporter der Muskulatur, der GLUT-4 nicht aus dem intrazellulären Kompartiment in den Zellmembran, daher vermindert sich auch die Glukoseaufnahme der Muskulatur.

### **Die Niere**

#### **Glukoneogenese**

An der nüchternen Glukoseausschüttung beteiligen sich zwei Organe: die Leber und die Niere. Die hepatische Glukoseausschüttung ergibt sich zum Teil aus der Glukogenolyse und aus der Glukoneogenese. Die Nieren-bedingte Glukoseausschüttung ergibt sich wiederum ausschließlich aus der Glukoneogenese (Tabelle). Diese Glukoneogenese erhöht sich in Diabetes, und je höher der nüchterne Glukosespiegel, desto mehr Glukose wird von der Niere produziert, was natürlich unvorteilhaft in Betracht auf den Metabolismus ist.

**Tabelle: Glukoseausschüttung der Leber und der Niere im nüchternen Stadium, in Gesunden**

<b>Hepatisch</b>	<b>75–80%</b>
<b>Glukogenolyse</b>	<b>45–50%</b>
<b>Glukoneogenese</b>	<b>25–30%</b>
<b>Renal</b>	<b>20–25%</b>
<b>Glukogenolyse</b>	<b>0</b>
<b>Glukoneogenese</b>	<b>20–25%</b>

## **Natrium-Glukose-Kotransporter-2**

Die proximalen tubularen Epithelzellen haben die Aufgabe, aus dem Primärharn Glukose zu reabsorbieren. Der Natrium-Glukose-Kotransporter-2 (SGLT-2) ist verantwortlich für 90% der Reabsorption, während für den übrigen Teil der Natrium-Glukose-Kotransporter-1 (SGLT-1) verantwortlich ist. Die vermehrte Expression und Aktivität der SGLT-2 kann in Diabetes beobachtet werden, das zur Auferhaltung der Hyperglykämie beiträgt.

## **Das zentrale Nervensystem**

Das zentrale Nervensystem spielt eine Rolle nicht nur bei der Regulation des Hungers und der Ernährung, sondern auch direkt durch die Regulierung der Glukosespiegel. Durch den *nervus vagus* führt aus der Pfortader eine Afferentation in das zentrale Nervensystem, die das GLP-1 direkt beeinflussen kann. Auf der efferenten Seite spielt die Steuerung durch das Nervensystem eine Rolle in der Initiation der ersten Phase der Insulinsekretion. Es findet in den ersten 5-10 Minuten der Ernährung statt, wo von Nährstoff-Absorption nicht einmal gesprochen werden kann.

In der Insulinresistenz vermindert sich die erste Phase der Insulinsekretion, später kann es evtl. gar verschwinden. Wenn man aber mit einer intensiven Insulinbehandlung die Insulinresistenz bekämpft (man erzielt den Durchbruch), kehrt auch die erste Phase der Insulinsekretion zurück. Diese Entdeckung macht es zumindest wahrscheinlich, dass die Insulinresistenz auch im zentralen Nervensystem auftreten kann, die Bekämpfung wessen auch den Kohlenhydrat-Metabolismus positiv beeinflussen kann.

## **Literatur**

**Wittmann, István** (Die potenzielle gemeinsame Ursache der Hormonresistenzen, und dessen bedingte Rolle in der Entwicklung des metabolischen Syndroms und der kardiovaskulären Erkrankungen) – Ungarisch, *Diab Hung*, 2014;22(3):173-179.

## **Kapitel 2.**

### **Diabetes Typen, Diagnose und Epidemiologie**

*Dr. István Wittmann*

Laut der aktuellen Klassifikation des Diabetes kann der Diabetes auf folgende Typen unterteilt werden:

1. Typ 1 Diabetes mellitus
  - Mit einem Autoimmun Mechanismus
  - Idiopathisch
2. Typ 2 Diabetes mellitus
3. Andere, spezifische Formen des Diabetes
  - Genetische Abnormitäten der Betazellfunktion
  - Genetische Abnormitäten der Insulinwirkung
  - Formen, die an die Erkrankung des exokrinen Teils des Pankreas assoziiert sind
  - Endokrinopathien
  - Formen, die durch Medikamente und chemische Substanzen ausgelöst werden
  - Infektionen-assoziierte Formen
  - Ungewöhnliche Formen des immunpathogenetischen Diabetes
  - Diabetes-assoziierte genetischen Syndrome
4. Gestationsdiabetes

#### **Die Diagnose des Prädiabetes (hohes Risiko für Zuckerkrankheit) und des Diabetes**

Die Wichtigsten Komponente des Diabetes mellitus Syndroms sind die folgenden:

Man sollte zuerst der pathophysiologischen Erscheinungen folgend, die durch Hyperglykämie-bedingte Osmotische Diurese-ausgelöste Polyurie erwähnen. Glukose ist nämlich – wegen seines niedrigen Molekulargewichts – fähig, die Barrieren, die sich in dem Glomerulus der Niere befinden, frei zu passieren. Bei einem hohen Serumspiegel ist das tubulare Reabsorptionssystem nicht mehr fähig es komplett zu reabsorbieren, und es taucht im Urin auf. Die Polyurie führt zu einer Polydypsie. Andererseits wird die Glukosurie durch Energieverlust begleitet, und führt daher zu Gewichtsverlust. Die Kompensatorische Reaktion auf das Gewichtsverlust ist die Polyphagie.

Glukose ist eine reduzierende Zuckerart, die fähig ist mit der freien Aminogruppen der Aminosäuren und der Proteine eine Schiffbasen-Verbindung herzustellen. Diese Verbindung

stabilisiert sich durch eine Umwandlung, und führt dann zur Produktion von den Glykations-Endprodukten. Diesen Prozess nennt man nicht-enzymatische Glykation. Die Glykation schädigt die Funktion der Proteine, dabei auch die der Antikörper. Andererseits entwickelt sich eine Läsion der Immunkompetenten Zellen in der Hyperglykämie. Diese zwei Prozesse führen gemeinsam in Diabetes zu einer Immunsuppression, die das Risiko der Infektionen erhöht.

Die Zuckerkrankheit führt auch zu Juckreiz, zum Teil direkt durch die nicht-enzymatische Glykation der Hautkomponenten, und z.T. indirekt durch die diabetische Neuropathie.

Ein, eher in Typ 1 Diabetes auftretendes Symptom ist der abdominelle Schmerz und die Kussmaulatmung, die Ursache ist die Diabetische Ketoazidose.

Die wichtigsten Diabetes-Symptome sind also:

1. Polyurie-Polydypsie
2. Gewichtsverlust-Polyphagie
3. Infektanfälligkeit
4. Juckreiz
5. Abdominalschmerzen und Kussmaul-Atmung (in Typ 1)

Die Diagnose der prädiabetischen Stadien (anders genannt, Zustände mit einem hohen Diabetesrisiko) wird aufgrund nüchternen und in der 2. Stunde eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) bestimmten venösen Plasmaglukosespiegels gestellt. Nach der aktuellen Regelungen sollte dies immer durch validierte Messungen in einem Zentrallabor geschehen. Vor Allem in den Vereinigten Staaten von Amerika wird die Methode, die auf der Messung des HbA1c beruht, benutzt. Dabei kann man über einen Diabetes bei einem Wert über 6,5% reden. Diese Diagnostische Methode ist in Europa weniger verbreitet.

Die nächste Tabelle fasst die diagnostischen Kriterien zusammen. Es ist wichtig zu bemerken, dass in der Abwesenheit der obengenannten klassischen klinischen Symptomen, um die Diagnose sicher stellen zu können, sollte jede Messung wiederholt werden. Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass sich manchmal mehrere Kriterien gleichzeitig erfüllen („und“), aber manchmal sind die Kriterien alternativ („oder“).

**Tabelle: Die Diagnose des Prädiabetes (hohes Risiko der Zuckerkrankheit) und des Diabetes**

	<b>Venöse Plasmaglukosespiegel, (Laborbestimmung)</b>
<b>Normale Glukosetoleranz (NGT):</b> Nüchternblutzucker <u>und</u> 2 Stundenwert in der OGTT	≤ 6,0 mmol/l (108 mg/dl) < 7,8 mmol/l (140 mg/dl)
<b>Abnorme Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG)</b> Nüchternblutzucker <u>und</u> 2 Stundenwert in der OGTT	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl) < 7,8 mmol/l (140 mg/dl)
<b>Gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT)</b> Nüchternblutzucker <u>und</u> 2 Stundenwert in der OGTT	≤ 6,0 mmol/l (108 mg/dl) 7,8-11,0 mmol/l (140-200 mg/dl)
<b>Abnorme Nüchternglukose + Gestörte Glukosetoleranz (IFG+IGT)</b> Nüchternblutzucker <u>und</u> 2 Stundenwert in der OGTT	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl) 7,8-11,0 mmol/l (140-200 mg/dl)
<b>Diabetes mellitus</b> Nüchternblutzucker <u>oder</u> 2 Stundenwert in der OGTT	≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl)

### Die Epidemiologie des Diabetes

Die Zuckerkrankheit ist heutzutage weltweit als ein Problem des Gesundheitswesens vorgetreten. Es gibt Populationen, in denen sie extrem häufig ist (z.B. die Hälfte der Bevölkerung unter den Pima Indianern ist zuckerkrank). In den meisten Fällen erreicht der Anteil der bekannten Diabetikern 5-10% der Bevölkerung. Da nach den Schätzungen überall genauso viele unbekannte wie bekannte Diabetikern vorhanden sind, kann 10-20% der Population an Diabetes leiden. Wissend, dass nach einer anderen Schätzung ca. genauso viele Menschen sich in Stadium des Prädiabetes (hohes Risiko für Diabetes) befinden, wie die Anzahl der Zuckerkranken ist, können wir feststellen, dass zumindest 20% der Bevölkerung an irgendeine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels leiden.

Die Verteilung innerhalb der Diabetespopulation kann auch interessant sein. Ca. 90% der Zuckerkranken leiden an Typ 2, 5-10% an Typ 1 Diabetes mellitus. Der Gestationsdiabetes und die anderen spezifischen Formen können insgesamt 1% ausmachen.

Eine relativ neue Entwicklung ist, dass die abnormale Fettsucht auch schon in der Kindheit in einer großen Zahl vorkommt, daher kann sich ein Typ 2 Diabetes schon im jungen Erwachsenenalter manifestieren.

Es wurde auch in der letzten Zeit beobachtet, dass sich in den jungen Erwachsenen Typ 1 Diabetikern mit der Fettsucht auch eine Insulinresistenz entwickeln kann, und auch die Merkmale eines Typ 2 Diabetes erscheinen können. In diesem Fall hat der Patient zugleich zwei Typen von Diabetes: Typ 1 und auch Typ 2.

## **Kapitel 3.**

### **Schwangerschaft und Diabetes, Gestationsdiabetes**

*Dr. András Szilágyi*

#### **Definition**

Drei Hauptformen des Diabetes können mit der Schwangerschaft assoziiert sein: Typ-1 und Typ-2-Diabetes sowie, der sogenannte Gestationsdiabetes. Den mit der Schwangerschaft assoziierten, aber bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes bezeichnet man als Prä-Gestationsdiabetes. Zu dieser Gruppe gehört neben dem Typ-1-Diabetes der im reproduktiven Alter noch selten auftretende Typ-2- Diabetes, der jedoch immer häufiger wird.

Ein Gestationsdiabetes ist definiert als eine Kohlenhydratstoffwechselstörung, welche erstmals in einer Schwangerschaft auftritt beziehungsweise erkannt wird. Die während der Schwangerschaft auftretende Kohlenhydratintoleranz bezeichnet man als Gestationsdiabetes, unabhängig davon, ob er lediglich eine Diätveränderung oder eine Insulintherapie benötigt, beziehungsweise ob dieser Zustand nach der Schwangerschaft weiter besteht oder verschwindet.

#### **Epidemiologie (wird in einem eigenen Kapitel diskutiert)**

Mit der Verschiebung der Geburten auf ein höheres Lebensalter ist es zu erwarten, dass Schwangerschaft immer häufiger von einem Typ-2-Diabetes begleitet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt die Häufigkeit von Typ-1-Diabetes bei 0,3 Prozent, so gebären in Ungarn jährlich ca. 300 Frauen mit Prä-Gestationsdiabetes. Der Gestationsdiabetes ist viel häufiger, in Ungarn liegt die Häufigkeit bei 3-6 Prozent, dies hängt aber auch von der angewendeten Screeningmethode ab.

#### **Ätiologie, Pathogenese**

Die Insulinresistenz erhöht sich während der Schwangerschaft um 30-90 Prozent. Dabei spielen in erster Linie die durch die Plazenta produzierten, antiinsulinären, diabetogenen Hormone eine Rolle, von welchen insbesondere das humane Plazentalaktogen (HPL) erwähnt werden soll. Um die Insulinresistenz zu kompensieren steigt die mütterliche Insulinproduktion an. Reicht die Insulinproduktion nicht aus, ist die Kompensation ungenügend, entwickelt sich der GDM.

Zum zunehmenden Insulinbedarf trägt auch die insulinabbauende Aktivität der Plazenta bei.

### **Mütterliche und fetale Komplikationen bei Schwangerschaft und Diabetes**

Mütterliche Komplikationen: Hypo- und Hyperglykämie, Ketoazidose, Infektion, Präeklampsie, Polyhydramnion, Augenkomplikationen.

Fetale Komplikationen: Malformationen, intrauteriner Fruchttod, Frühgeburt, Makrosomie, Plazentainsuffizienz, intrauterine Wachstumsretardierung, hypertrophe Kardiomyopathie, Polyhydramnion, Schulterdystokie, Geburtstrauma, Infektion, Verzögerung der fetalen Lungenreifung, Polyzythämie, postpartale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalziämie.

### **Diagnostik**

#### **Screening, Diagnostik des Gestationsdiabetes**

Bei dem Screening und der Diagnostik des Gestationsdiabetes herrscht weltweit Uneinigkeit, aber in Europa und auch in Ungarn gilt nach Empfehlung der WHO die mit 75 Gramm Glukose durchgeführte orale Zuckerbelastungstest (OGTT) als das anzuwendende Verfahren. Zum Screening und zur Diagnostik des GDM werden die vor dem OGTT (0. Minute) und 120. Minuten nach dem OGTT gemäß WHO-Kriterien gemessene Blutglukosewerte eingesetzt. Erreicht oder überschreitet der Nüchtern-Blutglukosewert 7,0 mmol/l, kann die Diagnose des GDM gestellt werden und darf in diesem Fall der OGTT nicht durchgeführt werden. Wenn bei einem normalen Nüchtern-Blutglukosewert der 120-Minuten-Wert 7,8 mmol/l überschreitet, spricht man ebenfalls über GDM. Darüber hinaus kann die Diagnose des GDM auch gestellt werden, wenn ein "random" Blutglukosewert (Blutzuckermessung zu einer beliebigen Tageszeit) gemessen an zwei verschiedenen Tagen 11,1 mmol/l erreicht oder überschreitet, beziehungsweise der HbA1c-Wert über 6,5% liegt.

Im Jahre 2010 empfahl die IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) neue-Kriterien für GDM-Screening mit einem 75-g-OGTT (Nüchtern-Blutglukose  $\geq 5,1$  mmol/l, nach 60 Minuten  $\geq 10,0$  mmol/l, nach 120 Minuten  $\geq 8,5$  mmol/l), diese Grenzwerte sind jedoch beim Screening noch nicht weit verbreitet. Nach diesen neuen Kriterien hat GDM eine höhere Prävalenz.

Aufgrund der Inzidenzraten des GDM in Ungarn wird ein Screening bei allen schwangeren Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bei

Schwangeren mit erhöhten Risiken für einen GDM wird ein früheres Screening (OGTT) zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche empfohlen.

Risikofaktoren für Gestationsdiabetes: hohes mütterliches Alter, Adipositas, Vorkommen von Diabetes in der Familie, Hypertonie, Glykosurie, sehr großer Fetus in einer vorangegangenen Schwangerschaft, intrauteriner Fruchttod in einer vorangegangenen Schwangerschaft, habitueller Abort.

## **Therapie**

### **Typ-1-Diabetes und Schwangerschaft**

Das Ziel der Insulintherapie ist das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie und die Vorbeugung der Komplikationen, sowie die Vorbeugung der Entwicklung einer Fetopathie. Der Insulinbedarf muss kontinuierlich korrigiert werden, da er sich während der Schwangerschaft um das 2-3-Fache erhöhen kann. Am Ende der Schwangerschaft, nach der 36. Woche kann sich der Insulinbedarf verringern, aber ein zu großer Rückgang ist kein gutes prognostisches Zeichen, weil dies auf Plazentainsuffizienz hindeutet. Innerhalb von Stunden nach der Geburt sinkt der Insulinbedarf drastisch.

Zur Aufrechterhaltung der Normoglykämie, beziehungsweise zur Sicherung des angemessenen fetalen Wachstums kommt neben der Insulintherapie auch der Diät eine besondere Bedeutung zu.

Im Rahmen der Betreuung von schwangeren Frauen mit Diabetes ist neben dem Erhalten der Normoglykämie auch die Überwachung des Fetus in der Gebärmutter erforderlich, um ein günstiges perinatales Ergebnis zu erreichen. Ab der 26-28. Schwangerschaftswoche ist es notwendig, Methoden zur Beurteilung des intrauterinen fetalen Zustandes zu verwenden (wiederholte Ultraschalluntersuchung, Doppler-Flowmetrie, Non-Stress-Test, Oxytocin-Belastungstest).

### **Typ-2-Diabetes und Schwangerschaft**

Bei Frauen mit einem Typ-2-Diabetes soll eine normoglykämische Stoffwechsellage bereits präkonzeptionell erzielt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt, dass orale Antidiabetika schon beim Eingehen der Schwangerschaft abgesetzt werden sollten, obwohl das im Fall von Medikamenten, die die Insulinsensitivität erhöhen (Metformin) zunächst widersprüchlich ist, sie können in der frühen Phase der Schwangerschaft eingesetzt werden. Ein Teil der Patientinnen mit einem Typ-2-Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, sind

am Anfang der Schwangerschaft mit Diät gut eingestellt. Mehr als 50 Prozent dieser Patientinnen sind jedoch in der späteren Phase der Schwangerschaft auf Insulinbehandlung angewiesen.

### **Therapie des GDM**

Der erste Schritt der Behandlung ist die Einführung der richtigen Ernährung, aber eine zu strikte Einschränkung der Diät wäre selbst bei adipösen Schwangeren nicht zweckmäßig. Es ist erforderlich, täglich mindestens 1600 kcal Energie mit einem Kohlenhydratgehalt von 150-160 g, aufgeteilt auf 5 Mahlzeiten pro Tag aufzunehmen. Die Blutzuckerwerte sollen anhand des Blutzuckertagesprofils zwischen 3,5-7,0 mmol/l liegen. Wenn die Ernährung nicht optimal angepasst ist, dann kann in erster Linie eine postprandiale Blutzuckersteigerung beobachtet werden, die 7 mmol/l überschreiten kann. In solchen Fällen kann die Normoglykämie mit der Gabe von kurzwirksamen Insulinen vor den Hauptmahlzeiten (täglich 1-3 Injektionen) erreicht werden. Ist der Nüchtern-Blutzuckerwert, vor allem der Blutzuckerwert am Morgen hoch, soll die Insulintherapie mit der Gabe von Intermediärinsulin am Abend vor der Bettruhe ergänzt werden. Es kann auch vorkommen, dass Intermediärinsulin zweimal pro Tag verabreicht werden muss. Im Allgemeinen beträgt der tägliche Insulinbedarf 0,7-1,0 IE/kg Körpergewicht. Die Verwendung von ultraschnell wirksamen Insulinanaloga während der Schwangerschaft scheint sicher zu sein, aber bezüglich langwirkender Insulinanaloga während der Schwangerschaft liegen bisher noch ungenügende Erfahrungen vor (aber z. B. Insulin Detemir kann verabreicht werden).

Der GDM kann bei einer nicht adäquaten Behandlung ebenfalls mit erhöhter perinataler Mortalität und Morbidität einhergehen, wobei in deren Vorbeugung nicht nur das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie eine große Rolle spielt, sondern auch die intensivierete Überwachung des Feten und der Plazentafunktion während der Schwangerschaft und der Entbindung. Wann und wie oft die Methoden der intrauterinen fetalen Diagnostik (Non-Stress-Test, Oxytocin-Belastungstest, Ultraschalluntersuchung, Flowmetrie fetaler Gefäße) angewendet werden sollen, ist vom Schweregrad des Diabetes und den eventuell vorhandenen Komplikationen abhängig.

### **Prognose, Nachsorge**

Nach der Entbindung kann sich die durch den GDM verursachte Kohlenhydratstoffwechselstörung vollständig normalisieren. Es besteht für diese Frauen

jedoch weiterhin ein erhöhtes Diabetes-Risiko, vor allem für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, dessen Wahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von 7 Jahren nach der Geburt sogar bei 50 Prozent liegen kann. Daher ist die Betreuung der Patientinnen mit GDM nach der Geburt von wesentlicher Bedeutung, deren erster Schritt die erneute Durchführung des OGTT zur Reklassifikation 6 Wochen nach der Geburt (oder nach Beendigung der Stillzeit) sein sollte. Damit kann bestätigt werden, ob es sich um einen GDM handelt, der nach der Entbindung verschwindet, oder ob eine Art von Stoffwechselstörung, Diabetesform auch nach der Schwangerschaft weiter besteht, was auch der Fall sein kann, wenn der Diabetes bereits vor der Gravidität existierte, aber erst in der Schwangerschaft erkannt wurde.

## **Kapitel 4.**

### **Behandlungsplan und Zielbereiche bei Diabetes**

*Dr. István Wittmann*

Nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus muss er klassifiziert werden, das heißt, es muss bestimmt werden, um welchen Typ der Krankheit es sich handelt. Bei Verdacht auf Vorliegen eines monogenen Diabetes soll mit einem Zentrum konsultiert werden, wo Kenntnisse und Erfahrungen über dessen Diagnose und Behandlung zur Verfügung stehen.

Es sollte überprüft werden, welche Komplikationen sich bereits entwickelt haben. Man darf es nicht vergessen, dass zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-2-Diabetes er nach Schätzungen bereits seit 5-10 Jahren vorhanden ist. Es ist auch nicht unbedeutend, dass mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bereits bei IGT sich entwickeln können. Man kann auch so formulieren, dass es nicht um diabetesassoziierte Komplikationen, sondern um mit der Kohlenhydratstoffwechselstörung assoziierte mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sich handelt.

Bei der Diagnose und bei jedem einzelnen Mal, wenn die Betreuung eines neuen Patienten beginnt, sollten folgende Aspekte beachtet werden:

#### **Anamnese**

1. Vollständige internistische Anamnese
2. Alter und Dauer des Diabetes
3. Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Körpergewicht
4. Komplikationen und Begleiterkrankungen
5. Wissen über den Diabetes
6. HbA1c-Wert am Anfang oder vorherige Wert(e), Daten des Blutzuckertagebuchs
7. Die bisherige antidiabetische, antihypertensive Behandlung
8. Hypoglykämie in der Vorgeschichte (auch die Wahrnehmungsfähigkeit)

#### **Durchzuführende körperliche Untersuchungen:**

Vollständige internistische körperliche Untersuchung mit der Messung von Körpergröße, Körpergewicht, Bauchumfang, Blutdruck, Prüfung des Vorhandenseins von Orthostase, gründlicher Untersuchung der Füße.

### **Durchzuführende Laboruntersuchungen:**

HbA1c, Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyceride), Leberenzyme, allgemeine Urinuntersuchungen, eGFR, und bei Typ-1-Diabetes: TSH.

### **Erforderliche konsiliarische Untersuchungen**

Diätetiker, Augenarzt, eventuell Zahnarzt.

### **Zielbereich statt Zielwerten**

Früher wurden Zielwerte definiert, stattdessen wird heutzutage die Festlegung von Zielbereichen für richtig gehalten. Dieser Sichtpunkt stammt aus der Erkenntnis, dass sowohl der Blutzucker als auch das HbA1c mit der Mortalität einen biphasischen Zusammenhang zeigen, das heißt, dass ein idealer Bereich existiert, in dem die Mortalität die niedrigste ist. Unter und über diesem Zielbereich ist mit einer steigenden Sterblichkeit zu rechnen. Abhängig von den wichtigsten Einflussfaktoren kann dieser Bereich individuell unterschiedlich sein:

1. Hypoglykämieeigung; Hypoglykämie in der Vorgeschichte; Behandlungen, die das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen
2. Lebensalter, Dauer des Diabetes, Lebenserwartungen
3. Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen
4. Begleiterkrankungen
5. Motivation, medikamentöse Adhärenz des Patienten
6. Familiäre, finanzielle Situation des Patienten

### **Neigung zur Hypoglykämie; Hypoglykämie in der Vorgeschichte; Behandlungen, die das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen**

Die Neigung zur Hypoglykämie erhöht sich mit längerer Erkrankungsdauer, durch den Verlust der Glukagonproduktion als Konsequenz der Alpha-Zelluntergang, sowie durch sympathische Neuropathie und Nephropathie. Schwere Hypoglykämie in der Vorgeschichte ist mit einem erhöhten Risiko für die nächste Hypoglykämie assoziiert. Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, mit Insulin und eine zu strenge glykämische Einstellung steigern das Risiko einer Hypoglykämie.

## **Lebensalter, Dauer des Diabetes, Lebenserwartungen**

Wie oben beschrieben, erhöhen zunehmendes Lebensalter und längere Dauer des Diabetes das Risiko für eine Hypoglykämie. Andererseits machen die sich verringenden Lebenserwartungen eine sehr strenge Diabeteseinstellung sinnlos.

## **Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen**

Wie oben erwähnt, erhöhen sowohl die sympathische Neuropathie als auch die Nephropathie das Risiko einer Hypoglykämie. Andererseits kann die diabetische Retinopathie bei Patienten mit sehr hohen durchschnittlichen Blutzuckerwerten durch eine zu schnelle und vollständige Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels verschlechtert werden. Darüber hinaus kann sich der kardiale Zustand des Patienten, der an einer ischämischen Herzkrankheit leidet, durch eine Hypoglykämie weiter verschlechtern, und kann durch Rhythmusstörungen sogar zum plötzlichen Herztod führen.

## **Begleiterkrankungen**

Im Fall einer schweren Infektion oder einer größeren Operation, die mit Eröffnung der Körperhöhle unter Narkose durchgeführt wird, muss die Behandlung auf Insulin umgestellt werden und müssen alle andere Antidiabetika, auch Metformin abgesetzt werden.

## **Motivation, medikamentöse Adhärenz des Patienten**

In der chronischen Phase der Zuckerkrankheit wird der Patient nicht vom Arzt, sondern von sich selbst behandelt, im Idealfall erfolgt diese Selbstbehandlung gemäß ärztlicher Anweisung. Deswegen ist es eine wichtige Frage, wessen Vorschläge der Patient befolgt. Die ärztlichen Anweisungen werden leider häufig nicht gefolgt, weil der Arzt "nur" soviel sagen kann, was dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht. Demgegenüber sagen die "nicht offiziellen Ratgeber", was der Patient hören möchte und was von ihm natürlich lieber akzeptiert wird.

Es ist ein ernsthaftes Problem, dass zu Beginn eines (Typ-2)-Diabetes die Patienten bei einer relativ leichten Erkrankung keine besonderen Beschwerden haben, deswegen sind sie kaum zu motivieren, obwohl die Therapiemöglichkeiten in dieser Phase am effektivsten sind. Bei fortgeschrittenem Diabetes tragen auch die schweren Spätfolgen zur Motivation der Patienten bei, aber die therapeutischen Möglichkeiten sind zu diesem Zeitpunkt bereits stark eingeschränkt.

Nach unseren eigenen verblüffenden Daten nehmen 30-40% der Patienten ein Jahr nach dem Beginn einer medikamentösen Therapie die Antidiabetika nicht mehr ein.

### **Familiäre, finanzielle Situation des Patienten**

Durch Zuckerkrankheit wird die ganze Familie psychisch und finanziell belastet. Es ist eine große ärztliche Leistung, diese Belastung akzeptieren zu lassen. Es ist immer wichtig herauszufinden, wer in der Familie die Gerichte zubereitet, wer für die Familie kocht. Diese Person soll mit dem Patienten zusammen geschult werden. Bei einer Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels soll neben den traditionellen Ursachen (Infektion, Arbeit- und Lebensstilveränderung usw.) verbindlich nach familiären Problemen gefragt werden. Nach Erfahrungen ist es – auch wenn der Patient es nicht bestätigt – in den meisten Fällen der wahre ursprüngliche Faktor der Ursache der Krankheit!

### **Glykämische Zielmarker und -bereiche**

Das HbA1c ist der wichtigste Marker bei der Betreuung von Diabetikern. Mit ihm kann das glykierte Hämoglobin nachgewiesen werden und es gibt Auskunft über die durchschnittliche Glykämie der letzten drei Monate. Limitationen bei der Auswertung von HbA1c: Anämie, Eisenmangel, Transfusion, Dialyse, Hämoglobinopathien.

Fructosamin entspricht dem glykierten Albumin. Dementsprechend spiegelt es den durchschnittlichen glykämischen Wert der letzten zwei Wochen wieder. Es kann in jeder Diabetesform verwendet werden, aber in der Schwangerschaft ist es besonders nützlich. Bei einem Eiweißverlust (z. B. pathologische Albuminurie, Eiweißverlustenteropathie) und einem erhöhten Proteinumsatz (z. B. Hyperthyreose) ist der Fructosamin-Wert nicht aussagekräftig.

Folgende sind die glykämischen Zielbereiche:

HbA1c in Typ-1-Diabetes:	6,5-7,5%
HbA1c in Typ-2-Diabetes:	6,0-8,0%
Präprandiale Plasmaglukose:	4,4-7,2 mmol/l
Postprandiale Plasmaglukose:	<10,0 mmol/l

## **Kapitel 5.**

### **Grundlagen der nicht-farmakologischen Behandlung der Zuckerkrankheit**

*Dr. József Rinfel*

Die nicht-medikamentöse Behandlung der Zuckerkrankheit wird Lebensstilbehandlung genannt, die zwei größeren Teile sind Diätetotherapie und Behandlung durch körperliche Aktivität. In einem weiteren Sinn kann auch die psycho-soziale Betreuung und die Edukation der Patienten hierher gehören. Das diese sich verwirklichen, ist nicht nur eine Grundlage der erfolgreichen Betreuung der Patienten, aber auch ein Marker der Kooperation zwischen Arzt und Patient. Dass man diese Teile der Betreuung ins Praxis umsetzt, überschreitet häufig der reguläre ärztliche Tätigkeit, und benötigt die Zusammenarbeit mit Fachpersonal (Diätetiker, Physiotherapeut, Edukator usw.), aber die Grundlagen zu kennen ist für jeden mit einem medizinischen Abschluss nötig.

Man hält den Lebensstil in der Entwicklung der Typ 2 Diabetes für ausschlaggebend, denn die weltweite rasche Verbreitung der Krankheit zeigt einen Zusammenhang mit dem Adipositas und dem bewegungsarmen Lebensstil, daher ist die Veränderung des Lebensstils auch die Hinterlage der Prävention. Dafür bieten sämtliche große epidemiologische Studien einen Beweis. Mit Hilfe einer Lebensstilveränderung, die rechtzeitig angefangen wurde, eine adäquate Effektivität zeigt, und konsekvent ist, kann Typ 2 Diabetes bis zu 50-60% vorgebeugt werden.

Auch bei der Behandlung der entwickelten Krankheit sind eine entsprechende Diät und tägliche, reguläre körperliche Aktivität fundamental. Deren Teile sollten individuell, die Fähigkeiten und Kooperation des Patienten in Betracht ziehend erarbeitet werden. Die Veränderung des Lebensstils kann aber nur in Abstimmung mit dem Patienten erfolgreich sein! Es ist besonders wichtig, dass der Patient versteht, was, wie und wann er machen soll.

Die entsprechende Diät zu halten und die reguläre körperliche Aktivität sind neben der Ermöglichung der guten metabolischen Kontrolle auch für die Körpergewichtskontrolle und die Lebensqualität unentbehrlich. Daten bezeugen, dass diese zur Verlangsamung oder Verminderung der Entwicklung der Komplikationen beitragen können.

#### **Diätetotherapie**

Ziel der diätetischen Vorschriften ist, die optimale Ernährung individuell für den Patienten zu ermöglichen. Das hat auch ihre allgemeine Regel, aber die individuellen

Eigenschaften, Begleiterkrankungen und die darauffolgenden medikamentösen Behandlungen benötigen, dass man individuelle Vorschläge für den Patienten bietet.

Die Zuckerkrankheit ist eine komplexe metabolische Krankheit, daher müssen wir beim Planen der Diät gleichzeitig mehrere Faktoren in Betracht ziehen. Die im Hintergrund des Typ 2 Diabetes' vorhandenen Veränderungen: die Verspätung der frühen prandialen Phase der Insulinsekretion, die Insulinresistenz, und die Probleme mit dem Körpergewicht bieten Aufgaben, die zu lösen sind. Bei einer Insulintherapie machen die Wirkungen der benutzten Präparate auf die Blutzuckerwerte die Festlegung der Zeitpunkte der Mahlzeiten nötig.

Daher ist es unentbehrlich, dass der Patient fähig sein soll, seine eigene Diät korrekt zu planen: neben des täglichen Kaloriebedarfs sollte er auch den Anteil der einzelnen Nutrienten (Kohlenhydrate, Eiweisse, Fett) bestimmen, und in dem Rahmen sollte er auch die einzelnen Konkreten Essen auch die Hauptqualitätskriterien beachtend auswählen, er sollte auf die Zeitpunkte der Mahlzeiten, und auf den Kohlenhydratgehalt der einzelnen Mahlzeiten achten.

Man sollte auch die Unterschiede in der Glukosesteigerungsfähigkeit der Kohlenhydrate betonen. Das Kenntnis des glykämischen Index' und dessen Nutzen beim Planen der Diät kann auch bei der guten metabolischen Kontrolle helfen. Das kann nur mittels regelmäßiger, strukturierter Edukation der Patienten erreicht werden (siehe den Kapitel über Betreuung und Patientenedukation in Diabetes).

Es ist von fundamentaler Wichtigkeit, dass der Patient die Veränderungen, die manchmal stark von seinen früheren Ernährungssitten abweichen, auch versteht und akzeptiert. Diese können häufig nur schwer mit dem alltäglichen Leben abgestimmt werden, und auch das Einfügen in die tägliche Routine kann problematisch werden. Um diese Probleme zu beseitigen, lohnt es sich Fachpersonal einzuziehen, dementsprechend kann die Zusammenarbeit mit Diätetikern und Edukatoren, die die Fortschritten verständlich machen können, hilfreich sein. Es kann von Vorteil sein, wenn man in diesen Prozess neben der betroffenen Person auch Helfer mitreinzieht, z.B. die Teilnahme der Familienmitglieder in der Diät kann die Chance der Verwirklichung verbessern.

Die Diät der Zuckerkranken soll sich auf folgende Gebiete ausbreiten:

### **Energiegehalt der Diät**

Ein Patient mit einem normalen Körpergewicht hat ein Tagesbedarf an Energie, das sein Körper aufgrund des Alters, der Körpergröße, der metabolischen Parameter, Art, Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität braucht. Dieses beträgt um die 25-35

kcal/KGkg/Tag, das im Allgemeinen einen Zufuhr von ca. 1800-2500 kcal (7,6-10,5 MJ) bedeutet.

Im Falle einer Insulinresistenz kann ein Gewichtsverlust von 5-7% die Effektivität von Insulin steigern. Die Einschränkung der Energiezufuhr ist im Allgemeinen nicht genügend für die langzeitige Gewichtsabnahme und für die Verbesserung des metabolischen Status', dafür braucht man auch eine täglich-reguläre körperliche Aktivität. Man sollte auch darauf achten, dass der Energiebedarf der Älteren niedriger ist, als im Jugendalter.

### **Die Komponente des Diäts**

Obwohl die Vorschläge für die Komponente der Diät sich von Zeit zu Zeit verändern, heutzutage ist eine fettarme, bestimmte eiweißhaltige, überwiegend Kohlenhydrat-haltige Diät akzeptiert. Es ist ratsam, die extremen Diäten zu meiden, besonders jene, die extreme Proportionen bevorzugen, können Gefahren tragen. Leider stellen sich auch Ärzte neben diese, trotz aller Fakten!

Dementsprechend, sollte der Kohlenhydratinhalt 50-60% der gesamten Kalorienmenge ausmachen, ein Eiweisszufuhr von 0,8-1 g/KGkg/Tag ist ratsam (ca. 20% der gesamten Kalorienmenge), während dessen kommen die übrig gebliebenen Kalorien auf Fett (ca. 30% der gesamten Kalorienmenge).

(Dementsprechend bei einer Person mit 70 kg, einem normalen BMI und Bauchumfang, mit mittlerem Alter und einer mittelmäßigen körperlichen Aktivität:

- Energiebedarf:  $25 \times 70 \sim 1800 \text{ kcal/Tag}$

- Eiweissbedarf:  $70 \text{ g} \times 4 \text{ kcal/g} \sim 300 \text{ kcal}$  (1500 kcal/Tag bleiben übrig)

- Kohlenhydratbedarf:  $1800 \times 0,55 = 1000 \text{ kcal}$  ( $: 4 \text{ kcal/g}$ ) = 250 g/Tag

- Fettzufuhr:  $1800 - (300+1000) = 500 \text{ kcal}$  ( $: 9 \text{ kcal/g}$ ) = 60 g/Tag

*D.h. Diät zusammengefasst: 1800 kcal; 70 g Eiweiss; 250 g Kohlenhydrate; 30 g Fett)*

Es ist auch wichtig, sowohl den glykämischen Index der Kohlenhydrate zu kennen, denn es ist ratsam komplexe Kohlenhydrate zu verzehren, die zu niedrigeren Blutzuckerwerten führen. Im Rahmen dessen sollte man auf den Zufuhr von einer hohen Menge von Fasern (ca. 30 g/Tag) achten. In diesem Betracht ist das Verzehren von Gemüse, Früchte und Vollkorngetreide ratsam.

In Betracht auf Fettzufuhr, sollte die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren  $< 10\%$  sein (aber wenn der LDL-Cholesterinspiegel  $> 2,5 \text{ mmol/l}$  ist, sollte es noch niedriger sein,  $< 7\%$ ).

Der Anteil von mehrfach gesättigten Fettsäuren sollt zu ~ 10% sein, und die Menge der einmal gesättigten zwischen 10-12% liegen, der Leitlinien nach. Es ist ebenso wichtig, den Zufuhr der trans-Fette (Fettsäuren) zu vermindern, weil mehrere Komponente der atherogenen Dyslipidämie dadurch verbessert (LDL ↓, HDL ↑) werden können.

Der Eiweißzufuhr wird auf der gewohnten Weise zusammengestellt. Im Falle einer Niereninsuffizienz, brauchen evtl. die Menge und das Zusammensetzen des Eiweiszufuhrs verändert zu werden, das wird in der Regel von dem Nephrologen vorgeschrieben.

### **Die Häufigkeit der Mahlzeiten**

Es ist in der Regel empfohlen, den täglichen Kaloriezufuhr auf 5-6 kleinere Mahlzeiten zu verteilen (neben den 3 Hauptmahlzeiten auch Zwischenmahlzeiten, in manchen Fällen mit einem Spätmahlzeit), aber bei bestimmten Behandlungen (z.B. postprandialen Glukoseregulatoren, oder bei Bolus/Basis Analogbehandlung können die drei Hauptmahlzeiten ausreichend sein.

Es ist wichtig, auch der Kohlenhydratgehalt der einzelnen Mahlzeiten zu begrenzen, die Ursache dafür ist die Verminderung der „Kohlenhydratbelastung“ bei der Mahlzeit im Falle von Typ 2 Diabetikern (siehe postprandiale Hyperglykämien). Anderenfalls, bei der Therapie mit Sekretagoga und der Substitution von Insulin sollte man darauf achten, dass der Blutzuckerspiegel zwischen den Mahlzeiten nicht zu tief sinkt, die Gefahr der Hypoglykämie zu gewehend.

### **Andere diätetische Sonderheiten in Verbindung mit der Zuckerkrankheit**

Die Diät der Zuckerkranken sollte reich an Vitaminen und Mineralien sein, aber dafür braucht man keine Supplementation. Die Wirkung der Vitaminkomplexe ist durch Studien nicht unterstützt, bei manchen Antioxidanten kann eine zu hohe Zufuhr eher riskant, potenziell schadhaft sein!

Man sollte auch beim Nutzen der sog. diätischen Lebensmitteln zu Vorsicht geraten sein. Die künstlichen – nicht kaloriehaltigen – Süßstoffe (Sacharin, Zyklamat, Acesulfam-K, Aspartam usw.) sollte präferiert werden, aber auch hier sollte man Maß halten. Neben der individuellen Empfindlichkeit sollte man auch die Hitzebeständigkeit/stabilität beachten, das ein wichtiger Betrachtspunkt beim Kochen und Backen sein kann.

Man sollte auch erwähnen, dass Aspartam auch eine lichtempfindliche Substanz ist, sich nach dem Verfalldatum rasch abbaut (dadurch verlieren die Lebensmittel ihr süßes

Geschmack), die Abbauprodukte beinhalten auch Phenylalanin, das bei bekannten Phenylketonurikern schadhaft sein kann.

Bei den nicht-kaloriehaltigen Süßstoffen sind zurzeit keine Nebenwirkungen oder Risiken wissenschaftlich bewiesen worden, daher sollte man beim Nutzen nach den Vorschriften mit keinem nennenswerten Gesundheitsrisiko rechnen.

Bei der Konsumption der kaloriehaltigen, zuckervertretende Süßstoffe (Fruktose, Sorbitol, Xylit, Stevia) und der Süßigkeiten, die mit denen angefertigt worden, sollte man auf die Kalorie- und Kohlenhydratgehalt achten, und es sollte in den Tageszufuhr hineingerechnet werden.

Es sollten auch noch Alkohol- und Genussmittelkonsum extra erwähnt werden. Man sollte neben der physiologischen Wirkungen auch auf die relativ hohe Kaloriegehalt (~7 kcal/g) achten. Besonders zuckerhaltige alkoholische Getränke sollten vermieden werden. Der Alkoholzufuhr sollte bei Frauen bei einer Einheit, bei Männer bei zwei Einheiten liegen (1 Einheit = 1-1,5 dl Wein, 3 dl Bier, oder 2-3 cl von Spirituosen, und es bedeutet ca. 15 g Alkoholkonsum). Beim Konsumieren von 1-2 dl trockenem Rotwein hat man in den Studien kardiovaskuläre protektive Wirkungen beobachtet.

Von den Koffeinhaltigen Getränken können täglich 1-3 Espresso aus Kaffeebohnen, und 2-4 Tassen von Tee getrunken werden. Die stimulierend wirkenden Koffein und Tein führen zu keinen Anstieg in den Blutzuckerwerten.

Hier beschreiben wir die speziellen, mit der Zuckerkrankheit in Verbindung stehenden diätetischen Probleme (diabetische Nephropathie, Zöliakie, die in Typ 1 Diabetikern häufiger ist, mit dem Alter zunehmende Laktoseintoleranz) wegen dem Umfang nicht in Detail, aber darauf wird es noch hingewiesen.

## **Körperliche Aktivität**

Wie wir darauf schon hingewiesen haben, ein unentbehrlicher Teil der Lebensstiltherapie ist die regelmäßige körperliche Aktivität, die eine Rolle nicht nur beim Vorbeugen der Zuckerkrankheit, sondern auch bei der Behandlung der Entwickelten Diabetes spielt.

Die körperliche Aktivität sollte sich auch an die Belastbarkeit, Fitness, Begleiterkrankungen und der medikamentösen Therapie individuell angepasst werden. Die Intensität, Dauer, Form und Häufigkeit der körperlichen Aktivität sollte man auch individuell bestimmen!

Es ist empfehlenswert, dass man vor Beginn der körperlichen Aktivität mit dem behandelnden Arzt und in dem Thema vertrauten Experten (z.B., Trainer, Turnlehrer darüber konsultiert.

Die richtig geplante, reguläre körperliche Aktivität kann zu einer kompletten Besserung des metabolischen Status beitragen (neben den Blutzuckerwerten können auch die Lipidparameter, der Harnsäurespiegel auch positive Veränderungen hervorrufen). Sie ist auch für die Körpergewichtskontrolle unentbehrlich, es kann dauerhaft ohne sie auch nicht erreicht werden. Sie verbessert auch die kardiopulmonale Belastbarkeit und den kardiopulmonalen Status. Die Lebensqualität verbessert sich, die Wirkung der psychischen Belastung kann dadurch vermindert werden, sie kann auch eine Rolle beim Vorbeugen und bei der nichtmedikamentösen Behandlung der depressiven Episode von Vorteil sein. Eine Hinterlage des aktiven Alterns ist auch das reguläre körperliche Training, mit Hilfe dessen bietet sich die Möglichkeit nicht nur das Behalten der körperlichen Funktionen, sondern die Verlangsamung der Einschränkung der kognitiven Funktionen, und des mentalen Niedergangs.

Vor dem Anfang der körperlichen Aktivitätsprogram sollte eine gründliche Untersuchung ausgeführt werden, die auch den Allgemeinzustand, die kardiopulmonale Belastbarkeit, und besonders die diabetes-spezifischen Komplikationen (Neuro-, Nephro-, Retinopathie, Osteoarthropathie) umfassen.

Die Patienten sollen fähig sein, die Zustände zu erkennen, wo körperliche Aktivität auch schadhaft sein kann: akute Entgleisung des Metabolismus (Blutzucker über 15 mmol/l, oder Gefahr der Hypoglykämie, Ketoazidose usw.), Fieber, Infektionen, die Präsenz der autonomen Neuropathie, schwerer Nierenschaden, proliferative Retinopathie, das Einsetzen akuter kardialer Beschwerden usw. In diesen Fällen sollte der Training verschoben werden, und eine außerplanmäßige Konsultation durchgeführt werden!

Beim Planen der Trainingprogram sollte man die großen Muskelgruppen bewegende, meistens zu aeroben Belastung führende **dynamischen Bewegungen** (Spazieren, schnelles Spazieren, Radfahren, Tanzen, Joggen, Schwimmen, Wasseraerobik usw.) bevorzugen. Man sollte darauf achten, welche Formen von körperlichen Aktivitäten die Bedingungen des Patienten ermöglichen, und was er/sie täglich gern ausübte.

Die **statischen – Muskelschwäche und Kondition verbessernde – Aktivitäten** können auch ins Training integriert werden, aber sie sollten nur individuell, bei einer strengeren Kontrolle durchgeführt werden.

Das Ziel des **Resistenztraining** ist die Zunahme der Muskelkraft und der Veränderung der Körperzusammensetzung, durch das Steigern der metabolischen Rate führt es zu einem höheren Energieverbrauch.

Auch die alltäglichen körperliche Aktivitäten, die sowieso regulär durchgeführt werden (Spazieren, Arbeit ums Haus, Treppensteigen) können auch vorteilhaft sein. Auch die arteriellen Gefäßübungen können bei atherosklerotischen Patienten von Vorteil sein.

Im Allgemeinen ist eine körperliche Aktivität von mittlerer Intensität, drei- bis fünfmal pro Woche, jeweils mit einer Dauer von 15-20 Minuten ratsam, die Intensität kann solange gesteigert werden, bis der Patient sie als zu schwer empfindet.

Es sollte auch auf das Ersetzen der Verlorenen Flüssigkeitsmenge geachtet werden. Während/nach dem Training ist eine strengere Blutzuckerkontrolle angesagt, mit einer entsprechenden Korrektur.

Zusammengefasst, Ziel der nichtmedikamentösen Behandlung des Diabetes ist das Lebensstil des Patienten zu verändern. Die wichtigsten Möglichkeiten zur Vorbeugung der Typ 2 Zuckerkrankheit sind eine entsprechende Diät und körperliche Aktivität, und mit Hilfe deren könnte man die Krankheit in bis zu 50% vorbeugen. Auch bei der Behandlung der entwickelten metabolischen Abnormität ist das Lebensstil entscheidend, eine erfolgreiche Therapie kann nur auf diese Weise versichert werden.

Es ist wichtig, dass man die Veränderungen der Diät und die Vorschläge für die körperliche Aktivität zusammen mit dem Patienten, in Abstimmung mit ihm durchgeführt werden. Um diese in den Praxis umzusetzen, braucht man eine entsprechende Edukation und eine kontinuierliche Motivierung des Patienten.

Das Niveau der Veränderungen des Lebensstils spiegelt die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patienten!

## **Kapitel 6.**

### **Die nicht-Insulin Antidiabetika**

*Dr. István Wittmann*

Diese Gruppe von Medikamenten kann auf zwei Gruppen unterteilt werden:

Die oralen nicht-Insulin Antidiabetika

Die parenteralen, nicht-Insulin Antidiabetika

Die oralen nicht-Insulin Antidiabetika können weiterhin unterteilt werden:

Medikamente mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung

Medikamente mit einer primär Insulin-unabhängigen Wirkung

Die oralen nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung können weiterhin unterteilt werden:

Insulinwirkung fördernde Mittel (Insulinsensitizer)

Insulinsekretion fördernde Mittel (Insulinsekretagoga)

Die Insulinwirkung fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär insulin-abhängigen Wirkung:

Biguanide: Metformin (Buformin-Gabe ist nicht mehr ratsam)

Alpha-Glucosidase Hemmer: Acarbose

Tiazolidin-dione (Insulinsensitizer, PPAR-gamma-Agonisten): Pioglitazon  
(Roziglitazon-Gabe ist nicht mehr ratsam)

Insulinsekretion fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung:

Sulfanilharnstoffe: Gliklazid, Glimepirid, Glipizid, (Glibenclamid-Gabe ist nicht mehr ratsam)

Prandiale Glucoseregulatoren: Nateglinid, Repaglinid

Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer: Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin,

Vildagliptin

Orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-unabhängigen Wirkung:

Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT2) Hemmer: Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Parenteralen nicht-Insulin Antidiabetika:

Amylin-Analogen: Pramlintid

Inkretinmimetika:

GLP-1-Analogen: Liraglutid

GLP-1-Rezeptor-Agonist: Exenatid, Lixisenatid

Für eine bessere Durchsicht wurden die einzelnen Antidiabetika auch in Form einer Tabelle zusammengefasst (Tabelle). Diese Tabelle umfasst Humaninsulin und die Insulinaloga aber nicht, die werden in einer eigenen Kapitel bearbeitet.

### **Tabelle: Darstellung der Gruppen der nicht-Insulin Antidiabetika**

1. Orale nicht-Insulin Antidiabetika
  - i. Mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung
    1. Die Insulinwirkung fördernde Mittel:
      - a. Biguanide: Metformin
      - b. Alpha-Glucosidase-Hemmer: Acarbose
      - c. Tiazolidin-Dione (Insulinsensitizer, PPAR-gamma-Agonisten): Pioglitazon
    2. Die Insulinsekretion fördernde Mittel:
      - a. Sulfanylharnstoffe: Gliklazid, Glimepirid, Glipizid
      - b. Prandiale Glucoseregulatoren: Nateglinid, Repaglinid
      - c. Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer: Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin
  - ii. Mit einer primär Insulin-unabhängigen Wirkung:
    - a. Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT2) Hemmer: Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin
2. Parenteralen nicht-Insulin Antidiabetika:
  - a. Amylin-Analogen: Pramlintid
  - b. Inkretinmimetika:
    - i. GLP-1-Analogen: Liraglutid
    - ii. GLP-1-Rezeptor-Agonist: Exenatid, Lixisenatid

**Das Insulinwirkung fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetikum Metformin mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung:**

**Wirkungsmechanismus:** Hemmt die hepatische Glucosefreisetzung, vermindert die Insulinresistenz, die -Absorption, und fördert das Inkretinsystem. Im Hintergrund dessen steht z.T. die AMP-Kinase aktivierende Wirkung, die nicht nur metabolisch vom Vorteil ist, sondern durch die Hemmung von mTOR auch die tumoröse Mitogenität vermindern kann.

**Vorteil:** Nicht hypoglykämisierend, führt nicht zu Gewichtszunahme, kann auch bei nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) vorteilhaft sein. Die Insulinwirkung fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung Vermindert das kardiovaskuläre und Krebsrisiko.

**Indikation:** Bei jedem Typ 2 Diabetiker, der keine Intoleranz oder Kontraindikation aufweist.

**Dosierung:** es sollte mit einer niedrigen Dosis angefangen werden, täglich 1-2x 500 mg, die Dosis 2-3 Wochen erhöhend bis zu der maximalen Dosis von täglich 3x 850 mg. Es macht keinen Sinn eine höhere Dosis zu verabreichen, denn die Wirksamkeit nicht, nur die Nebenwirkungen nehmen zu. Die Langzeit-wirksame (XR) Form kann bessert toleriert werden, die höchste anwendbare Dosis ist 1x 3000mg, aber in der Praxis ist die Höchstdosis täglich 2000 mg.

**Kombinationsstelle:** als Monotherapie und in allen Kombinationen anwendbar.

**Kontraindikationen und Nebenwirkungen:** Metformin ist kontraindiziert bei einem GFR < 45 ml/min bei einer Herz- und respiratorischen Insuffizienz mit einer Hypoxämie, bei schwerem Leberversagen, in Pankreatitis, in Schwangerschaft und bei Jod-Kontrastmitteluntersuchungen. Die schwerste, allerdings unhäufige Nebenwirkung ist die Laktatazidose, die schweren Formen dessen sogar einen fatalen Ausgang haben können. Man redet über eine Metformin Intoleranz, wenn bei der Einnahme des Mittels so schwere gastrointestinalen Nebenwirkungen auftreten, wegen deren das Medikament ausgesetzt werden muss.

**Das Insulinwirkung fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetikum Acarbose mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung:**

**Wirkungsmechanismus:** Durch die Hemmung des Alpha-Glucosidase Enzyms verlangsamt Acarbose die Absorption von Glucose und dadurch die Glukotoxizität. Durch einen bisher unbekanntem Mechanismus verbessert es auch die Inkretinwirkung.

**Vorteil:** Nicht hypoglykämisierend, führt zu einer Gewichtabnahme, vermindert das kardiovaskuläre Risiko.

**Indikation:** Für Patienten mit einer Übergewicht, vor Allem für die Verminderung der postprandiellen Hyperglykämie.

**Dosierung:** Die Dosis sollte hochtitriert werden, von 1x oder 2x50 mg ausgehend erreichen wir die Höchstdosis von 4x100 mg.

**Kombinationsstelle:** als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten.

**Kontraindikationen und Nebenwirkungen:** Die Titration und das Nutzen wird eingeschränkt durch die potenzielle Nebenwirkungen wie Blähungen, Flatulenzen oder Durchfall.

### **Das Insulinwirkung fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetikum Pioglitazon mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung:**

**Wirkungsmechanismus:** Es ist ein Agonist des Peroxisom-Proliferator Activator Rezeptor Gamma (PPAR-Gamma).

**Vorteil:** Es führt zu einer bemerkenswerten HbA<sub>1c</sub>-Abnahme, die Wirkung beträgt über Jahre, kann in NAFLD vorteilhaft sein, und kann auch bei einer eingeschränkten Nierenfunktion verabreicht werden.

**Indikation:** Bei übergewichtigen Patienten mit einer ausgeprägten Insulinresistenz.

**Dosierung:** Braucht nicht hochtitriert zu werden, kann mit der Höchstdosis angefangen werden.

**Kombinationsstelle:** Kann als Monotherapie oder in Kombination angewendet werden, ausgenommen mit Insulin oder SGLT-2-Hemmer.

**Kontraindikation und Nebenwirkungen:** Es ist kontraindiziert in Herzinsuffizienz, man sollte das Urinsediment kontrollieren, bei einer Hämaturie sollte man Untersuchungen in Richtung Blasenkarzinom durchführen, sollte nicht in der Menopause wegen der erhöhten Gefahr von Knochenfrakturen gegeben werden. Es führt zu einer Gewichtszunahme vor Allem wegen Flüssigkeitsretention, aber fördert auch das Fettgewicht, aber vor Allem im subkutanen Gewebe.

### **Insulinsekretion fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika, Sulfanilharnstoffe mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung (Gliklazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon):**

**Wirkungsmechanismus:** Es schließt die ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der Betazelle des Pankreas, und führt dadurch zu einer Depolarisation der Zelle. Dadurch öffnen sich die Spannungsabhängigen Kalziumkanäle, und das einströmende Kalzium führt zu der Insulinsekretion.

**Vorteil:** Sie führen zu einer bemerkenswerten Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Wertes.

**Indikation:** Als Monotherapie am Falle von Metformin Intoleranz oder Kontraindikation, oder als Kombinationstherapie.

**Dosierung:** Die heute benutzten Verzögerungsformen des Gliklazids und Glimepirid sollten einmal, währenddessen Glipizid und Gliquidon zweimal täglich gegeben werden.

**Kombinationsstelle:** Können mit allen anderen Mitteln kombiniert werden.

**Kontraindikationen und Nebenwirkungen:** Die Wirkung ist nicht dauerhaft, beschränkt sich fast auf die ersten Paar Jahren, sie beschleunigen die Erschöpfung der Beta- und Alphazellen dadurch, dass sie auch die Sekretion von Amylin fördern, das fähig ist, die Zellen durch eine lokale Amyloidosis zu zerstören. Sie führen zu Hypoglykämien, und durch die Destruktion der Alphazellen führen sie zu einer Einschränkung der Hypoglykämie-Gegenregulation und führen zu einer Gewichtszunahme. Sie fördern auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome, mit der Ausnahme von Gliklazid.

Im Kreislauf binden sie an Albumin und können daher in Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten, nichtsteroidale Antiphlogistika treten. Sie werden auch durch das Zytochrom P4502C9, deswegen können sie auch mit Medikamenten auf dieser Ebene in Interaktion treten.

### **Insulinsekretion fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung, die prandialen Glucoseregulatoren: Nateglinid, Repaglinid**

**Wirkungsmechanismus:** Wie bei den Sulfanylharnstoffen.

**Vorteil:** Im Vergleich zu den Sulfanylharnstoffen führen sie zu einer mehr ausgeprägten Förderung der ersten Phase der Insulinsekretion.

**Indikation:** Dasselbe, wie bei den Sulfanylharnstoffen.

**Dosierung und Kombinationsstelle:** Sie wurden durch die ähnlich wirkenden, aber billigeren Sulfanylharnstoffen überschattet.

**Insulinsekretion fördernde orale nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-abhängigen Wirkung, die Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)**

**Wirkungsmechanismus:** Das Dipeptidyl-Peptidase-4 Enzym baut den GLP-1 und den GIP ab, führt dadurch zu einer metabolischen Inaktivierung dieser Hormone. Die Hemmung des DPP-4 Enzyms steigert den Serumspiegel und führt zu einer Verzögerung der Wirkungsdauer dieser Hormone. Das GLP-1 führt auf einer insulinabhängigen Weise zu einer Steigerung der Insulinsekretion, hemmt die Glukagonsekretion, während GIP eher nur die Insulinsekretion fördert.

**Vorteil:** Sie sind gewichtsneutral, führen zu keine Hypoglykämien, die Wirkung ist dauerhaft, können mit Sicherheit auch in Niereninsuffizienz gegeben werden. Sie sind auch kardiovaskulär zumindest sicher.

**Indikation:** Sie können in Monotherapie oder in Kombination mit den meisten Antidiabetika gegeben werden, und sind auch in Niereninsuffizienz wirksam.

**Dosierung:** Die Dosis braucht nicht hochtitriert zu werden, aber die Dosis von manchen Mitteln soll bei der Einschränkung der Nierenfunktion vermindert werden.

**Kombinationsstelle:** Manche Mittel können in Monotherapie eingesetzt werden, und alle Mittel können als 2-er oder 3-er Kombination gegeben werden. Bei den meisten Medikamenten existiert auch eine Kombinationsform mit Metformin.

**Kontraindikation und Nebenwirkungen:** Manche Mittel sollten in Leberversagen nicht gegeben werden, das Nebenwirkungsprofil ist dem Placebo gleich. Mit Sulfanylharnstoffen in Kombination gegeben, kommt es manchmal zu Hypoglykämien, daher sollte in diesem Fall die Dosis der Sulfanylharnstoffe vermindert werden.

**Die oralen nicht-Insulin Antidiabetika mit einer primär Insulin-unabhängigen Wirkung, die SGLT2 Hemmer: Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin**

**Wirkungsmechanismus:** Sie fördern die Glucose- und Natriumausscheidung um Urin durch die Hemmung des an den proximalen tubularen Epithelzellen der Niere auffindbaren Natrium-Glucose-Cotransporter-2. Das Canagliflozin hemmt auch das SGLT1, das in dem Gastrointestinaltrakt auch zu finden ist.

**Vorteil:** Sie vermindern das Körpergewicht und den Blutdruck, führen zu keiner Hypoglykämie, und hemmen die Glukotoxizität. Sie sind kardiovaskulär sicher.

**Indikation:** Man kann sie als Monotherapie und in 2-es oder 3-er Kombination auch einsetzen.

**Dosierung:** Im Allgemeinen ist eine Dosis ratsam, es braucht nicht titriert zu werden.

**Kombinationsstelle:** Man kann sie als Monotherapie und in Kombination einsetzen, aber Dapagliflozin sollte nicht zusammen mit Pioglitazon gegeben werden.

**Kontraindikation und Nebenwirkungen:** Dapagliflozin sollte nicht in Kombination mit Schleifendiuretika gegeben werden. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen fördern sie nicht, aber die Inzidenz der genitalen Infektionen ja. Deswegen sollte man sie nicht bei Patienten einsetzen, wo diese in der Anamnese zu finden sind.

Parenteralen nicht-Insulin Inkretinmimetika:

**Wirkungsmechanismus:** Sie binden an den GLP-1 Rezeptor, und üben ihre Wirkung durch die Aktivierung dessen aus. Sowie die DPP-4-Hemmer, fördern sie die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonproduktion. Diese Wirkungen sind Plasmaglukosespiegel-abhängig. Ihre Dosierung führt zu pharmakologische Spiegel im Kreislauf. Aufgrund der letzteren Einteilung der Gruppe kann man über prandiale und nicht-prandiale Mittel reden. Die prandialen Mittel (Exenatid, Lixisenatid) haben eine mehr ausgeprägte Wirkung auf die postprandiale Blutzuckersteigerung und verlangsamen auch mehr die Magenentleerung. Die nicht-prandialen Mittel (Liraglutid, Exenatid LAR, die einmal in der Woche verabreichte, langzeitwirkende Form von Exenatid) haben eine stärkere Wirkung auf die Nüchternblutzuckerwerte.

**Vorteil:** Sie sind hochwirksame, nicht-hypoglykämisierende Antidiabetika, mit einer vorteilhaften Wirkung auf die Verminderung des Körpergewichts und der Blutdrucks. Sie sind auch kardiovaskulär sicher.

**Indikation:** Man sollte sie bei übergewichtigen Diabetikern in Kombination einsetzen.

**Dosierung:** Ihre Dosis sollte hochtitriert werden, Exenatid LAR erreicht seine gesamte Wirksamkeit innerhalb einigen Wochen.

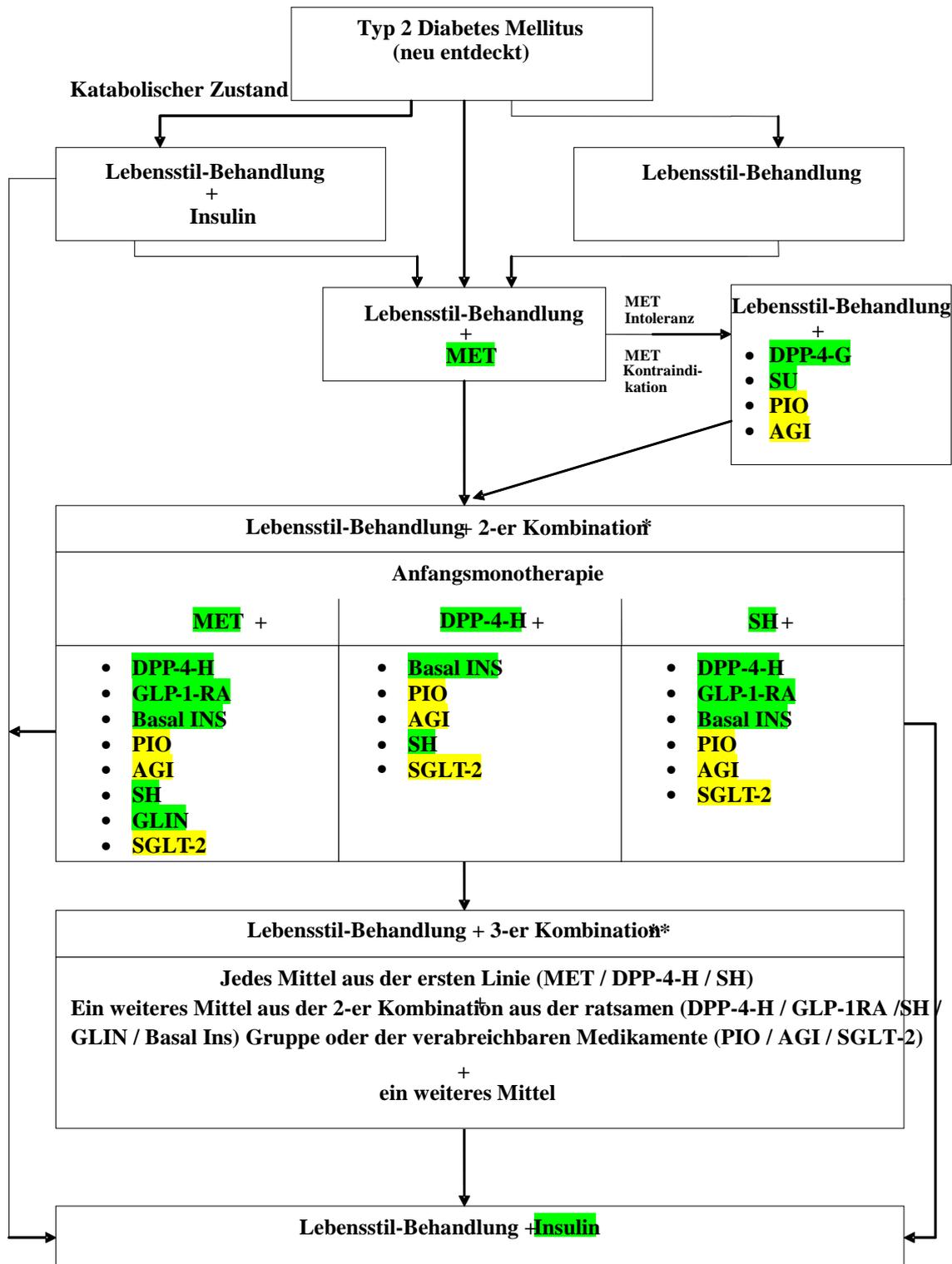
**Kombinationsstelle:** Man kann sie in 2-er oder 3-er Kombinationen, sogar mit Insulin einsetzen.

**Kontraindikation und Nebenwirkungen:** In den ersten ein paar Wochen der Verwendung führen sie zur Übelkeit, die später im Allgemeinen verschwindet, oder zumindest bedeutend abnimmt. Man sollte sie nicht in einem ausgeprägten Nierenversagen einsetzen.

## **Der fachliche Algorithmus der obengenannten Medikamente**

Über bestimmte Medikamente gibt es einen fachlichen Algorithmus, eine Reihenfolge des Einsetzens, und in Ungarn gibt es auch einen finanziellen Algorithmus der Krankenkasse. Natürlich sollte man beide in Betracht ziehen, aber der fachliche Algorithmus bedeutet auch nur einen Vorschlag, von dem man aufgrund der persönlichen Eigenschaften abweichen kann. Mit dem finanziellen Protokoll beschäftigen wir uns hier nicht.

Das aktuelle Behandlungsprotokoll ist auf Abbildung. dargestellt. Mit grün haben wir die empfohlenen, mit gelb die verwendbaren Produkte markiert. Bei der Diagnose des Typ 2 Diabetes, wenn eine Ketoazidose oder ein hyperosmolarer, hyperglykämischer Zustand besteht, oder ein Nüchternblutzucker  $> 13,9$  mmol/l oder ein random Plasmaglukosewert von  $> 16,7$  mmol/l, oder ein HbA<sub>1c</sub> von  $> 10\%$ , sollte Insulinbehandlung initiiert werden. Nach der Stabilisierung des akuten Zustands sollte man abwägen, mit welcher Behandlungsmethode (sogar oral) wir die chronische Therapie anfangen.



*Abbildung: Der Behandlungsalgorithmus des Typ 2 Diabetes. Abkürzungen: MET=Metformin, DPP-4-H=Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer, SH=Sulfanylharnstoff, PIO=Pioglitazon, AGI=Alpha-Glucosidase-Hemmer, GLP-1-RA=GLP-1-Rezeptor-Agonist*

*(einschließlich alle GLP-1-Mimetika), INS=Insulin, SGLT2=Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer, GLIN=Glinid (prandiale Glucoseregulatoren). Nach der Algorithmus der Ungarischen Gesellschaft für Diabetologie, 2014.*

Wenn aktuell keine akute Insulinbehandlung nötig ist, wird Lebensstilbehandlung und Metformintherapie angefangen. Der Algorithmus ermöglicht, dass man zuerst eine Lebensstil-Veränderung anfängt, und nur im Falle der Insuffizienz der Methode (nach drei Monaten, wenn das HbA<sub>1c</sub>-Wert immer noch über dem Zielbereich ist), fängt man die Metforminbehandlung an. Es ist aber besser, bewusst, dass Metformin in Diabetes eine günstige Wirkung auf das kardiovaskuläre und Malignom-Risiko hat, mit Metformin nicht lange zu warten. Im Falle einer Intoleranz oder einer Allergie gegenüber Metformin, kann man DPP-4-H, SH, AGI oder PIO anfangen.

Im Falle der Insuffizienz der Monotherapie (siehe den Kapitel über Zielbereiche) wird eine Kombinationstherapie initiiert. Damit sollte man auch nicht mehr als 3-6 Monate abwarten. Die möglichen Kombinationen sind auf der Abbildung dargestellt.

Aufgrund des aktuellen intensiven Einstellungsschemas sollte man nicht länger als 3-6 Monate warten, und bei einem Wert über dem individuellen Zielbereichs sollte eine 3-er Kombination eingesetzt werden.

Es gibt Medikamente, dessen Dosis langsam, über Wochen oder Monate hochtitriert werden (z.B. Metformin, AGI), in diesem Fall kann man länger als 3 Monate warten. Bei dieser intensiven Einstellung kann man vermeiden, dass der Patient jahrelang mit einer Glykämie über dem Zielbereich lebt, was ein Nährboden für die Entwicklung der Komplikationen ist.

Man sollte betonen, dass bei einer Veränderung im Zustand des Patienten, die Dosis der Medikamente erhöht oder vermindert werden kann, es gibt auch die Möglichkeit für "einen Schritt zurück", d.h. z.B. nach Gewichtabnahme die Zahl der kombinierten, die Komponente der Kombinationsmethode umzutauschen bei einer neuen Indikation oder Kontraindikation.

Bei einer längeren Diabetesdauer brauchen wir auch in Typ 2 Diabetes häufig die Anwendung der Insulintherapie, und alle Formen kommen dabei in Frage: Behandlung mit einem (biphasischen) Mischinsulin, täglich Mehrfache Verabreichung von Prandial- und NPH-Insulin, eine intensiviertere konservative (Basal-Bolus) Therapie mit Humaninsulin oder einem Insulinanalog.

Es ist wichtig, dass man auch im Falle einer vollständigen Insulinbehandlung die Metformintherapie nicht absetzen, wenn in der Zwischenzeit keine Kontraindikation aufgetreten ist. Das ist wegen der obengenannten kardioprotektiven und tumorpräventiven Wirkung nötig. Zusätzlich kann man die Insulindosis-verniedrigende Wirkung auch gleich ergreifen.

## Kapitel 7. Insulintherapie in Diabetes *Dr. István Wittmann*

Die Insulintherapie ist das beste Beispiel der individualisierten Therapien. Für jeden Patienten gibt es ein eigenes Insulin-Regime. Deshalb ist es besonders wichtig, die pharmakodynamischen Merkmale der Insulinen zu kennen (siehe Tabelle). Aufgrund dieser Daten müssen die Dosierung und das Timing des Insulins bei jedem einzelnen Patienten festgestellt werden.

**Tabelle: Pharmakodynamische Merkmale der Insulinen**

<b>Insulin Benennung</b>	<b>Wirkungseintritt (Minuten)</b>	<b>Wirkungsmaximum (Stunden)</b>	<b>Wirkungsdauer (Stunden)</b>
<b>Humaninsuline</b>			
<b>Kurzwirkendes, Regularinsulin</b>	30	2	5-7
<b>Intermediär, NPH- Insulin</b>	60-120	4-6	12-16
<b>Kurzzeit-Analog-Insuline</b>			
<b>Insulin Aspart</b>	10-20	1	2-5
<b>Insulin Glulizin</b>	10-20	1	2-5
<b>Insulin Lispro</b>	10-20	1	2-5
<b>Langzeit-Analog-Insuline</b>			
<b>Insulin Detemir</b>	60-120	-	20-30
<b>Insulin Glargin</b>	60-120	-	Max. 24
<b>Mischinsuline (biphasische Insuline)</b>			
<b>Biphasisches Humaninsulin</b>	30-60	4-6	12-16
<b>Biphasisches Analoginsulin</b>	10-20	4-6	12-16

**Die Daten sind nur grobe Informationen, die Zeiten variieren sich je nach Spritzstellen, Dosierung, physischer Aktivität, Temperatur etc.**

Die unterschiedlichsten Kombinationen sind möglich, die aber oft von den Finanzierungsnormen begrenzt werden. Alles ist möglich, womit der gewünschte Kohlenhydrat-Haushalt erreicht werden kann. Es ist allerdings wichtig, einige Grundregeln einzuhalten.

Die am häufigsten angewandten Insulin-Regimen sind in der Tabelle zu finden

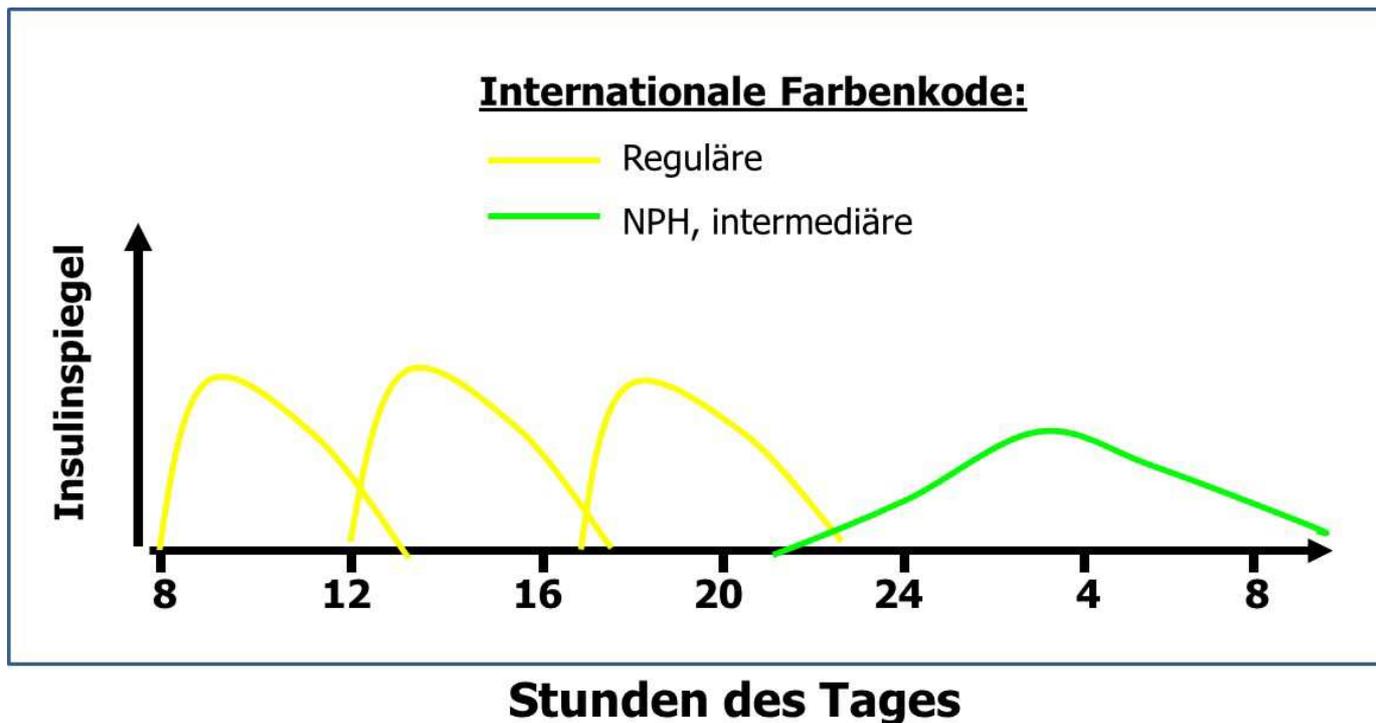
**Tabelle: Die am häufigsten angewandten Insulintherapien**

<b>Name des Behandlungsregimes</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Zielgruppe</b>
<b>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</b>	Die nicht Insulin-basierte Therapie wird mit Basalinsulin ergänzt	Typ-2-Diabetiker und jede beliebige Diabetiker-Population (Ausnahme: Typ-1-Diabetiker)
<b>Prandiale Insulintherapie</b>	Kurzwirksame präprandiale Insulintherapie ohne Basalinsulin	Typ-2-Diabetiker und jede beliebige Diabetiker-Population (Ausnahme: Typ-1-Diabetiker)
<b>Intensivierte Insulintherapie (ICT), oder Basis-Bolus Therapie</b>	Prandiale Insulintherapie min. dreimal und eine Basalinsulin-Therapie einmal am Tag	Geeignet für Diabetiker aller Typen
<b>Konventionelle Insulintherapie</b>	Biphasische Insulintherapie zweimal am Tag (morgens und abends)	Für ältere Typ-2-Diabetiker mit festem Lebensstil und Tagesablauf (feste Essenszeiten und Kohlenhydratmengen)

### **Insulintherapie des Typ-1-Diabetes**

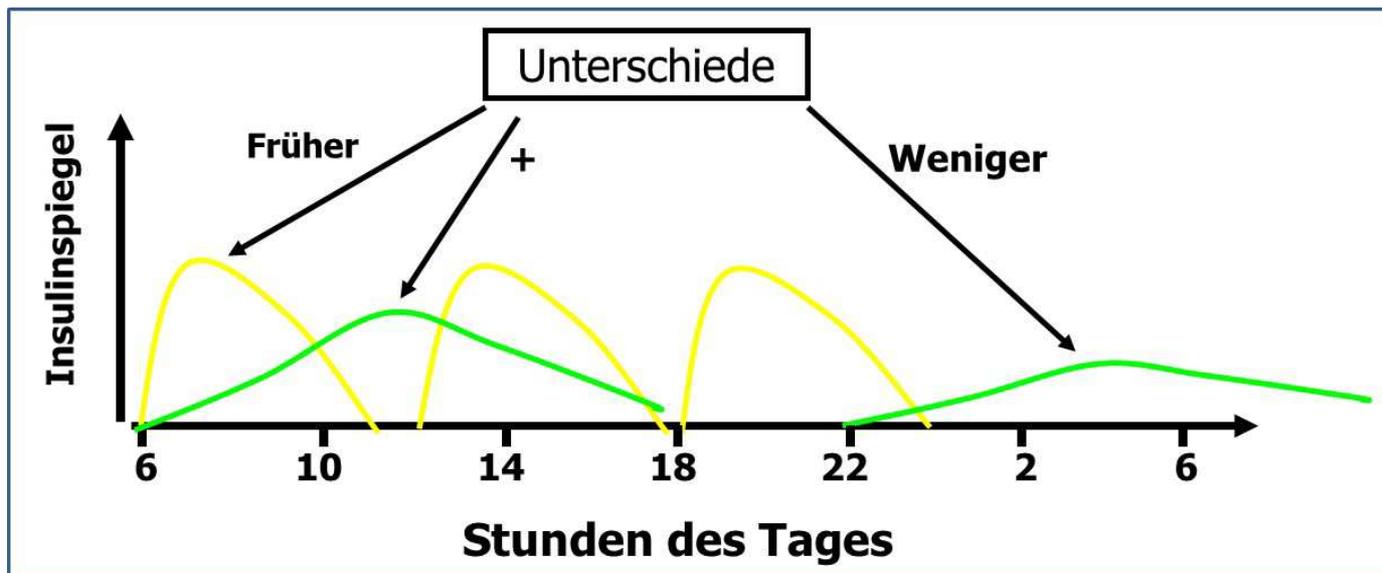
Bei den erwachsenen Typ-1-Diabetikern wird immer diese Therapie eingesetzt. Wirklich effektiv ist sie nur nach einer entsprechenden Patientenaufklärung, der Blutzucker wird selbst vom Patienten regelmäßig gecheckt, und die Insulindosis wird dann dementsprechend modifiziert. Dieses aus Insulinanaloga aufgebautes System kann dem individuellen Lebensstil äußerst flexibel angepasst werden. In diesem Fall ist nämlich das Risiko der Hypoglykämie niedriger, deshalb ist die Euglykämie besser zu erreichen. Die Motivation des Patienten ist besonders nötig.

Zwei Arten werden eingesetzt, abhängig davon, wann der Patient seine tägliche Aktivität beginnt. Für spät aufstehenden und frühstückenden (zumeist in Großstädten lebenden) Patienten wird das folgende Regime empfohlen (siehe Abbildung, Vorstellung der Pharmakokinetik):



**Abbildung: Das für die Humaninsulin-Therapie des spät aufstehenden (zumeist in Großstädten lebenden) Patienten empfohlene Regime**

Die Abbildung zeigt eine mögliche Therapie für die früh aufstehenden und frühstückenden, zumeist auf dem Lande lebenden Patienten. Da so das kurzwirkende Prandialinsulin morgens früh eingespritzt wird, gibt es keine ausreichende Überlappung mit dem zu Mittag eingespritzten Prandialinsulin, deshalb muss NPH-Insulin auch morgens gegeben werden. Ein weiterer, wichtiger Unterschied ist, dass der NPH-Insulinbedarf abends niedriger ist, denn der Patient fängt die Insulindosierung bereits in den frühen Morgenstunden an. Durch diese Behandlung bekommt der Patient bzgl. Zeitpunkt des Mittagessens mehr Freiraum.



**Abbildung:** Die empfohlene Humaninsulin-Behandlung für die früh aufstehenden (zumeist auf dem Lande lebenden) Patienten.

Das kurzwirksame Humaninsulin (Prandialinsulin) muss wegen der langsamen Absorption um 20-40 Minuten vor den Mahlzeiten eingespritzt werden. Das Intermediärinsulin kann unabhängig von den Mahlzeiten dosiert werden, (es ist allerdings empfohlen, zumindest das morgendliche Intermediärinsulin mit dem morgendlichen Prandialinsulin zusammen zu dosieren). Bei den humanen Insulinregimen muss der Patient vormittags und auch nachmittags Zwischenmahlzeiten einbauen und oft auch ein spätes zweites Abendessen, um die Hypoglykämie vorzubeugen.

Wenn wir kurzwirksames Insulinanalogon verwenden, dann ist es schwer, den basalen Insulinbedarf mit Intermediärinsulin zu sichern, deshalb ist es sinnvoller, zu einem langwirksamen Insulinanalogon (z.B. Detemir) zu wechseln (siehe Abbildung). Bei der Kombination von Intermediärinsulin mit kurzwirkendem Insulinanalogon wäre eine dreifache Dosierung des Intermediärinsulins nötig um den basalen Insulinbedarf morgens, nachmittags und auch nachts befriedigen zu können; dies führt aber zur Hypoglykämie und zu Interaktionen, die zu vermeiden sind.

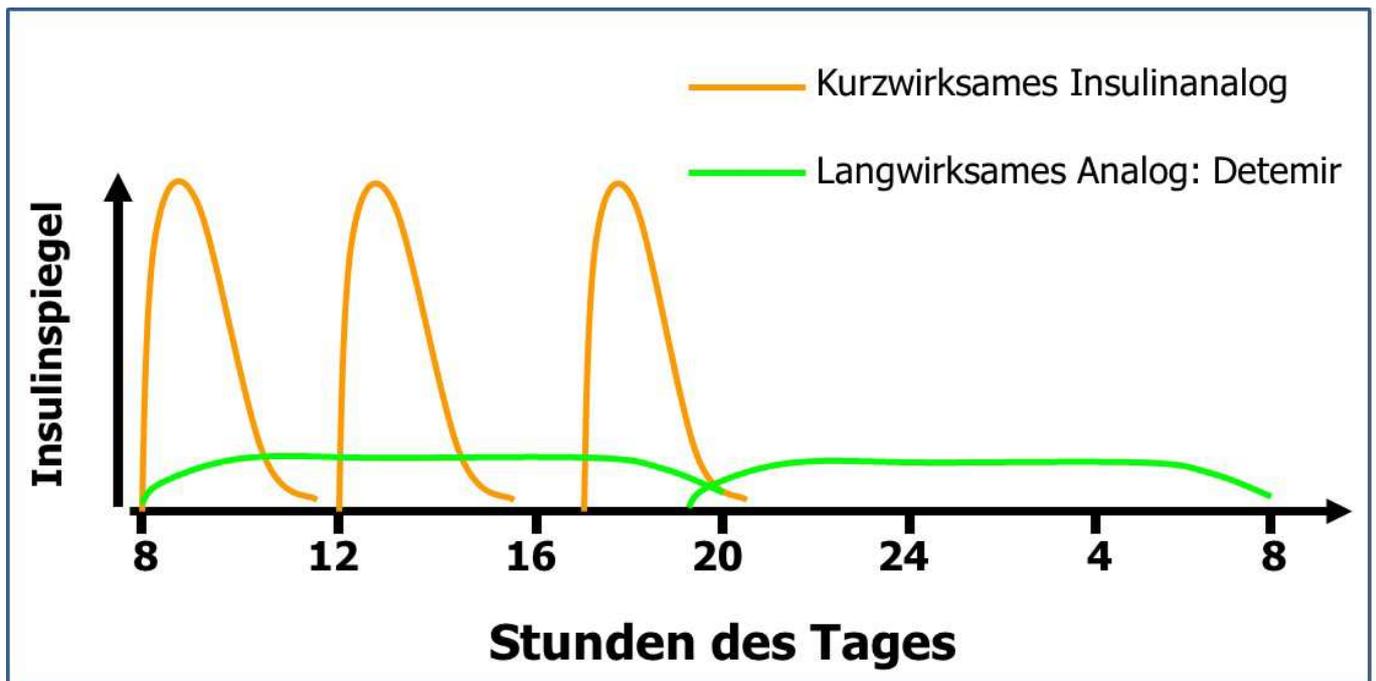
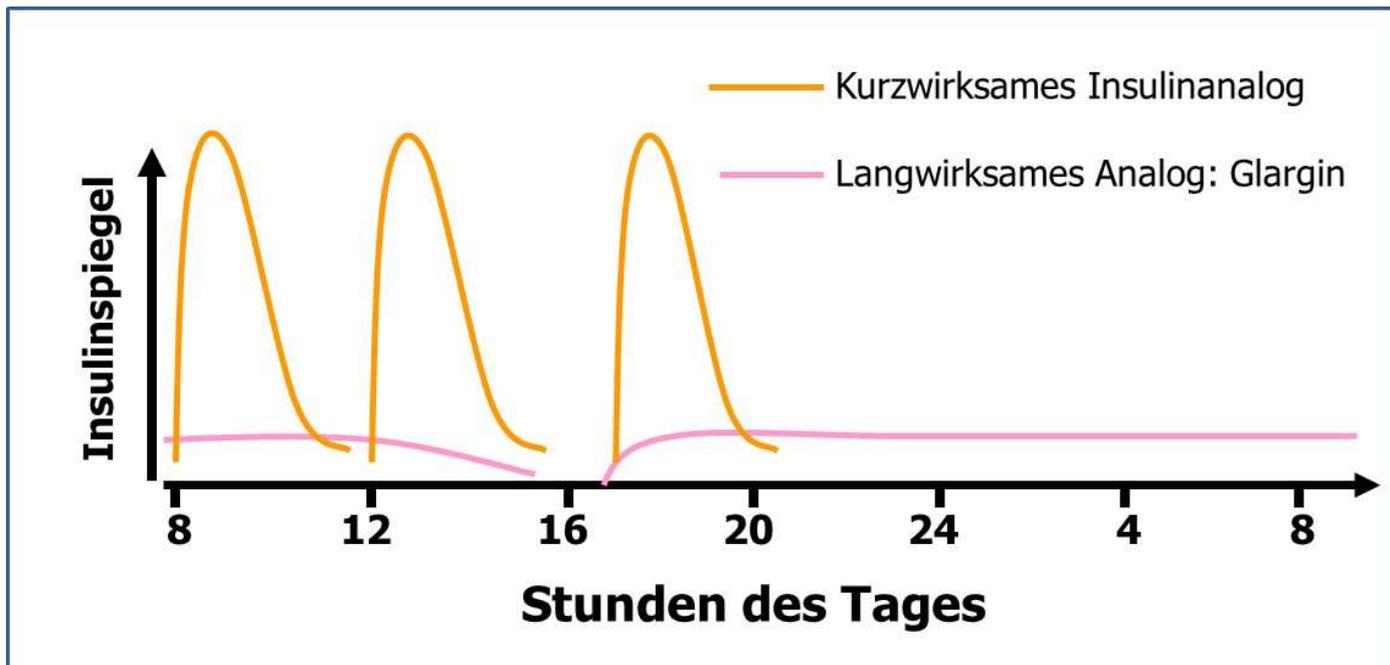


Abbildung: Kurz- und langwirksames (Detemir) Insulinanalogon-Regime

Kurzwirksames Insulinanalogon kann mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Glargin) kombiniert werden (siehe Abbildung). Das Insulin Glargin wird täglich einmal gespritzt, Zeitpunkt variiert sich von Morgenstunden bis zum Schlafengehen je nach Bedarf und Stoffwechsel des Patienten.

Bei einer kleinen Dosis Glargin dauert die Wirkung nicht ganz 24 Stunden lang, deshalb ist es empfohlen, dass es während der Wirkungsdauer eines kurzwirksamen Insulins eingespritzt wird. So kann der basale Insulinmangel in den Stunden, bevor Glargin eingespritzt wird, vermieden werden.



**Abbildung: Behandlung mit Kombination vom kurzwirksamen Insulinanalogon und Insulin Glargin**

Das kurzwirksame Insulinanalog wird vom Patienten zu Beginn der Mahlzeit verabreicht, wenn sein präprandialer Blutzucker im normalen Bereich liegt. Ist der präprandiale Blutzucker zu niedrig, dann muss die Verabreichung während oder nach der Mahlzeit passieren. Sollte der präprandiale Blutzucker zu hoch sein, dann muss der Patient nach der Abreichung 15 Minuten mit dem Beginn der Mahlzeit warten.

Bei Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga sind die Zwischenmahlzeiten (vormittags, nachmittags und abends) nicht nötig. Sollte der Patient auf sie doch bestehen, dann ist die Analogbehandlung nicht besonders vorteilhaft, vor diesen kleinen Zwischenmahlzeiten müssen kleine Dosen von prandialem Insulinanalogon gegeben werden.

### **Insulintherapie des Typ-2-Diabetes**

Dieselben Regime sind anzuwenden, wie beim Typ-1-Diabetes.

#### **Unterschiede, spezielle Aspekte:**

1. Bei der Entdeckung des Typ-2-Diabetes, im katabolischen Zustand ist die Insulinbehandlung verbindlich!

2. Bei der Entdeckung des Typ-2-Diabetes kann der Patient mit dem sog. „Durchbruch“ (siehe Einleitung), d.h. vorübergehend mit ein paar Wochen intensiver Insulintherapie langfristig, sogar jahrelang symptomfrei bleiben.
3. Am Anfang der BOT muss die Dosis des Sulfonilharnstoffs reduziert werden um die Hypoglykämie zu vermeiden.
4. Die BOT kann nur eine Übergangstherapie sein, die Dosis darf 30-40 Einheiten am Tag nicht überschreiten; sie soll eher mit Prandialinsulin kombiniert werden.
5. Die BOT kann in der Regel 3-4 Jahre lang eingesetzt werden, danach reicht sie zur Regulierung des Stoffwechsels nicht mehr.
6. In einer ICT-Behandlung reicht oft ein einmaliges Intermediärinsulin abends, weil die endogene Insulinproduktion am Anfang der Erkrankung noch lange fortbesteht.
7. In der ICT-Behandlung reicht es das Insulin detemir nur einmal abends zu geben, damit die Gewichtszunahme kleiner wird.
8. Die Metformin-Behandlung muss nach Beginn der Insulin-Therapie nicht aufgehört werden; ihre Wirkung reduziert nämlich die Insulindosis und mindert das kardiovaskuläre- und Tumorrisiko.
9. Der ideale Anteil des prandialen (kurzwirksamen) und des langwirksamen Insulins liegt in der Analoginsulin-Behandlung der Typ-2-Diabetiker bei 50-50%.
10. Die Behandlung mit Insulinanaloga verbessert das Lebensniveau des Patienten und vermindert das Risiko der Hypoglykämie.
11. Die prandiale Premix-Therapie (PPT) ist bei den Patienten, bei denen eine engere glykämische Kontrolle gewünscht wird, die ICT aber nicht möglich ist, eine gute Alternative, in der vor dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen eine biphasische Analoginsulin-Behandlung angewendet wird.

## Kapitel 8. Insulinpumpenbehandlung *Dr. Gergő A. Molnár*

Bei der intensivierten Insulinbehandlung kann die Insulingabe mit einem speziellen Insulin-Pen, oder mit einer Insulinpumpe erfolgen. Das Insulinbedarf des Körpers kann in zwei Teilen unterteilt werden: zum einen braucht man Insulin, um die durch Malzeiten ausgelöste Blutzuckererhöhungen vorzubeugen, zum Anderen brauchen wir Insulin auch unabhängig von den Malzeiten z.B. um die Glükoneogenese der Leber zu hemmen. Den erstgenannten Bedarf decken wir mit den sog. Bolus Insulingaben, den letzteren mit der sog. Basisinsulingabe. Wenn der Patient keinen Mischinsulin benutzt, bedeutet das Verabreichen der Bolus- und Basisinsuline täglich 4-5-male Insulingabe.

Ein Insulinpumpen-System besteht aus mehreren Teilen: zum Einen aus der Insulinpumpe selber, aus einer subkutan eingestochenen Teflonkanüle, und aus dem Infusionskatheter, der die zwei verbindet. (Abbildung).

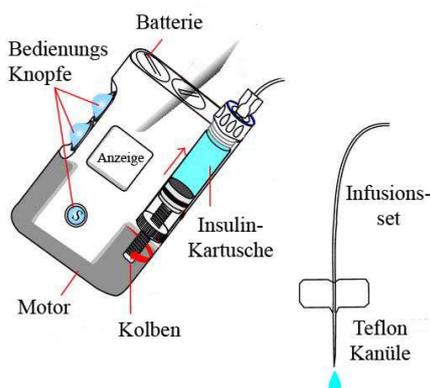


Abbildung: Die schematische Darstellung der Struktur einer Insulinpumpe

Modifiziert nach: Valla et al, *Experimental Diabetes Research* (2010), Article ID 178372, 14 pages, doi:10.1155/2010/178372 (Copyright © 2010 Vasiliki Valla, Creative Commons Licence)

Die Insulinpumpe selber ist ein Gerät, die fähig ist Insulin langsam und kontinuierlich zu dosieren, daher den Basisbedarf zu decken, zum Anderen ist es auch fähig, die Bolusinsulindosen zu verabreichen. Dazu pumpt ein, durch einen Elektromotor getriebener Kolben den Insulin aus der in das Gerät eingesetzten, mit Insulin gefüllten Behälterspritze.

Beim Einstechen der Kanüle helfen spezielle, Kanülsetzer-Geräte, mit der Hilfe wessen die Nadel schnell und daher relativ schmerzlos eingestochen werden kann. Beim Auffüllen und

Zusammensetzen des Systems ist die wichtigste Angelegenheit das luftdichte Schließen und die Vermeidung der Bildung von Luftblasen.

Der Basisinsulin wird aufgrund eines vorprogrammierten Schemas verabreicht, das ermöglicht, dass man die Geschwindigkeit der Pumpe stundenweise in 0,05-0,1 Einheiten Stufen modifizieren kann. Das Gerät verabreicht den Basisinsulin automatisch, aufgrund des einmal vorprogrammierten Schemas, ohne äußeren Eingriffs.

Im Allgemeinen ist es auch möglich, unterschiedliche Basiseinstellungen vorzuprogrammieren z.B. für Tages- oder Nachtschichtarbeit; für Wochentage oder fürs Wochenende; für die Zeit vor oder während der Periode oder für Tage mit oder ohne Training. Desweiteren besteht auch die Möglichkeit, die Basisrate vorläufig, für einige Stunden prozentuell zu verändern, z.B. kann man die Basisrate vorläufig auf 110-120-130... Prozent aufgehoben werden, oder bei einer lang anhaltenden Hypoglykämie oder während Sport kann die Basisrate auf 90-80-70... Prozent vermindert werden.

Die Bolusdosis soll der Patient abhängig von der verzehrten oder zu verzehrenden Kohlenhydratmenge, von der Tageszeit, von Sorte der Mahlzeit einstellen. Die eingestellte Bolus Insulinmenge wird auf einen Knopfdruck vom Gerät verabreicht, d.h. es braucht auch keinen extra Nadelstich.

Zu den Vorteilen der Insulinpumpenbehandlung gehört auch die Möglichkeit, die Insulindosen sehr fein einstellen zu können, das hat eine besondere Bedeutung vor Allem bei einem niedrigen Insulinbedarf, denken wir nur daran, wenn ein Kleinkind ein Tagesbedarf von 10 Einheiten hat, und es soll auch noch auf Basisinsulin und auf die zu den Mahlzeiten verabreichten Bolusinsuline aufgeteilt werden. Diese Aufgabe ist mit der Insulinpumpe viel mehr gleichmäßig und mehr regulierbar zu lösen. Nebenbei, wegen der Möglichkeit der stundenweisen, Feineinstellung und transienten Veränderung der Basisrate, wegen der Möglichkeit der Zusammenstellung unterschiedlicher Basisprofile, können die Blutzuckerschwankungen theoretisch besser vermindert werden, als im Falle mit der Insulingabe mit einem Pen.

Desweiteren, die Basisinsulindosis, die verabreicht wurde, wird ganz definitiv wirken; auch, wenn es nicht mehr nötig wäre; deswegen kann sich z.B. bei einer nicht geplanten stärkeren körperlichen Aktivität nach dem Verabreichen einer größeren Basisinsulindosis sogar eine starke Hypoglykämie entwickeln. Bei der Pumpenbehandlung kann in einer ähnlichen Lage die Hypoglykämie durch die Verminderung oder das Aufhalten der Basalrate vorgebeugt werden. Die Insulinpumpe kann aber auch bei der Vermeidung des

"dawn-phenomenon" hilfreich sein, daher kann der hohe Nüchternblutzuckerwert gesenkt werden.

Um den richtigen Basisbedarf einstellen zu können, kann einem ein Kohlenhydratfreier Tag helfen, an dem der Patient Kohlenhydrate überhaupt nicht, oder nur in einer vernachlässigbaren Menge zu sich nimmt, und die Blutzuckerwerte häufig jede Stunde, oder alle zwei Stunden misst, denn in diesem Fall kann die potenzielle Blutzuckerwertbeeinflussende Wirkung der Mahlzeiten und der Bolusdosen ausgeschlossen werden, und wir werden wirklich sehen, in welcher Stunde/welchen Stunden die Basalrate erhöht oder vermindert werden soll.

Nachteil der Behandlung ist, dass der Patient an ein Gerät angeschlossen ist, die Insulinpumpe immer tragen muss, und es ergibt sich aus der Natur des Geräts, dass auch die Möglichkeit einer eventuellen technischen Fehlfunktion besteht.

Es ergibt sich aus den obengenannten Fakten, dass die Pumpenbehandlung vor allem gut eduzierten, die Krankheit gut kennenden Diabetikern zu empfehlen ist, die über das Errechnen der Kohlenhydratmenge, über die Insulinkinetik, über die Zeichen und über die Korrektur der Hypoglykämie usw. Bescheid wissen. Bei sehr schlecht eingestellten, schlecht kooperierenden Patienten führt auch die Insulinpumpe wahrscheinlich zu keinem guten Ergebnis. In anderen Fällen, bei einem gut ausgewählten Patienten und bei den richtigen Indikationen kann sowohl die Zahl der Hypoglykämien als auch die Zahl der Hyperglykämien gesenkt werden, und der Kohlenhydratstoffwechsel des Patienten, z.B. das HbA<sub>1c</sub> Wert kann sich auch verbessern.

Die Hauptrichtung der Entwicklung der Insulinpumpen ist, dass das Gerät mit dem Glukose-Sensor kommunizieren soll, und es soll Insulin anhand der durch den Sensor gemessenen aktuellen und früheren Blutzuckerwerten automatisch, mit einem minimalen externen Einfluss, oder ohne dessen Dosieren. Die, aufgrund eines sog. 'negativen Feedback' funktionierenden Geräte werden als 'closed loop' Geräte bezeichnet. Es gibt auch den sogenannten 'bionischen Pankreas', wobei zwei Pumpen unabhängig voneinander fähig sind Insulin und (für das Vorbeugen von Hypoglykämien) Glukagon zu dosieren. Die Geräte befinden sich aktuell in der Phase der klinischen Entwicklung.

## **Kapitel 9.**

### **Pankreas- und Niere-Pankreastransplantation**

*Dr. Tibor Kovács*

In **Typ 1 Diabetes** kann man die verstorbenen Betazellen durch (I) eine Pankreastransplantation oder (II) durch die Transplantation der Inselzellen ersetzen, wobei letztere Methode sich noch in der Entwicklungstadium befindet, und deren Ergebnisse auch nicht sehr überzeugend sind. Bei übergewichtigen Typ 1 Diabetikern ist die Effektivität einer Pankreastransplantation fraglich (besonders, wenn der tägliche Insulinbedarf 60 IE überschreitet).

I. Die **Transplantation des ganzen Pankreas** (aus einem Kadaver-Donor) wird heutzutage auf drei Weisen durchgeführt (die US-Daten für die Verteilung der Operationen sind angegeben):

1. In ca. 75% wird die Pankreastransplantation in Patienten mit Typ 1 Diabetes mit einem Nierenversagen in Kombination mit einer Kadaver Nierentransplantation durchgeführt (simultan Pankreas-Nierentransplantation – SPN) Vorteil der Methode: beide Organe werden innerhalb einer Operation transplantiert, d.h. auch die fremden HLA-Antigene sind gleich. Die 1-Jahr Überlebensquote des Grafts liegt bei 86%, die 10-Jahresquote bei 54%.
2. In 15% der Fälle bekommen die Patienten die eine Nierentransplantation schon unterzogen wurden, später auch den Pankreas ersetzt (sog. pancreas after kidney transplantation - PAK). Die Nachteile sind: 2 Operationen, die Immunsuppressive Therapie soll bei einem stabilen Graftfunktion wider intensiviert werden, der Körper trifft auf zwei fremde HLA Antigene. Diese Möglichkeit kann für Patienten mit einer Lebendspende-Nierentransplantation wichtig sein. Das 1-Jahr Überlebensquote des Grafts beträgt 79%, die 10-Jahresquote 29%.
3. In 10% der Fälle wird der Pankreas in Patienten mit einem erhaltenen Nierenfunktion transplantiert, diese Möglichkeit wird bei Patienten mit wiederkehrenden, lebensbedrohlichen Hypoglykämischen Krisen – in dem sog. ‚brittle Diabetes‘ angewendet (pancreas transplantation alone – PTA). Nachteil: eine immunsuppressive

Therapie ist nötig. Das 1-Jahr Überlebensquote des Grafts beträgt 80%, die 10-Jahre Quote 27%.

Aufgrund Daten aus der Fachliteratur ist das Außerhalten der Funktion der transplantierten Pankreas bei der simultanen Pankreas-Nierentransplantation das Beste, diese Form wird auch in anderen Ländern am häufigsten durchgeführt.

Die Vorteile einer im Stadium des Nierenversagens durchgeführten Pankreastransplantation sind:

1. Verbesserung der Lebensqualität
2. Der Bedarf an exogenen Insulintherapie verschwindet
3. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird normalisiert
4. Freiheit in der Diät
5. Eine Stabilisation evtl. Verbesserung der späten diabetischen Komplikationen, aber eine schon etablierte Retinopathie/Blindheit oder eine schwere Neuropathie sind schon irreversibel, obwohl die Progression sich verlangsamt oder gar aufgehalten werden kann.

Bei einem erfolgreichen Pankreas-Nierentransplantation, durch die Verbesserung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, ist die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie in der Transplantatiere selten, im Gegensatz zu den nur nierentransplantierten Diabetikern, bei denen die diabetische Nephropathie sich schon innerhalb einiger Jahren nach der Transplantation wiederholt entwickeln kann. Es gibt auch Daten über die kardioprotektive Rolle der Normoglykämie, man hat eine Verminderung des Gewichts des linken Ventrikels und auch das Verlangsamen der Kalzifikation der Herzkranzgefäße in Pankreas-Nierentransplantierten im Vergleich zu den nur Nierentransplantierten beobachtet.

Die chirurgischen Möglichkeiten der Pankreastransplantation überschreiten die Grenzen dieser Notizen, aber man sollte auch nicht vergessen, das das transplantierte Organ auch die exokrine Funktion erfüllen soll (die Ausschüttung des Pankreassekrets in den Darm). Die erste Pankreas-Nierentransplantation wurde in Ungarn in 1999, durch den von Dr. Károly Kalmár-Nagy geleiteten Transplantationsgruppe in Pécs durchgeführt.

Die Immunsuppressive Behandlung der Patienten unterscheidet sich nicht von der Behandlung der nierentransplantierten Patienten.

II. Der Vorteil einer **isolierten Pankreas Inselzelltransplantation** sei, dass es einen viel kleineren operativen Last für den Patienten bedeutet, und inzwischen auch die Drainage des exokrinen Pankreas nicht nötig ist. Die Inselzellen werden aus dem Kadaver Donor entfernten Pankreas mit einer Gewebe-Verdauungsmethode isoliert, und sie werden mittels einer mikroinvasiven Methode durch eine transhepatische Punktion in die Vena portae des Rezipienten injiziert. Die Effektivität der Methode ist jetzt noch niedrig, weil mehr als 90% der Patienten, die auf dieser Weise behandelt werden, innerhalb eines Jahrs wieder insulinpflichtig werden.

## **Kapitel 10.**

### **Betreuung und Aufklärung der Patienten**

*Dr. Gábor Fülöp*

Da es hier um eine chronische Erkrankung geht, ist die richtige Betreuung der Diabetiker von großer Bedeutung, denn im Fall eines nicht ausreichend ausgewogenen Kohlenhydratstoffwechsels kann der Diabetes schwere Komplikationen haben, die sogar zur frühen Invalidität oder zum Tod des Patienten führen können.

Wegen des vom Insulinmangel verursachten instabilen Glukosestoffwechsels und der intensiven Insulintherapie im Typ-1-Diabetes und der progressiven Natur des Typ-2-Diabetes (kontinuierliche Verschlechterung der Blutzuckerwerte) ist eine regelmäßige Kontrolle und Therapie (Revision) nötig. Die Diabetiker benötigen eine langzeitige, komplexe Pflege und zwischen den Visiten muss der Patient seine Krankheit selbst unter Kontrolle halten.

Das Pflege-Modell chronischer Krankheiten als komplexer Prozess beinhaltet beim Diabetes die Prävention, Reihenuntersuchung, Diagnose, Untersuchung, Klassifikation, Einstellung der Therapie, regelmäßige Kontrollen, die Schulung der Patienten sowie die Rehabilitation. In der Betreuung ist der Pfleger dem Patienten nebengeordnet, ihr Verhältnis ist partnerschaftlich, beide haben Rechte und Verpflichtungen. Die hohe Qualität der Verpflegung beruht auf klinischen Evidenz-basierten Richtlinien; die müssen personalisiert adaptiert werden. Das chronische Pflegemodell hat 6 Hauptelemente: ([www.improvingchroniccare.org](http://www.improvingchroniccare.org)):

1. Organisation des Verpflegungssystems (Sicherung der proaktiven Versorgung mit geplanten Visiten)
2. Unterstützung des Selbst-Managements
3. Unterstützung der klinischen Entscheidung
4. Klinisches Informationssystem
5. Gemeinschaftliche Unterstützung, Richtlinien (z.B.: Gesundheitserziehung, Raucherentwöhnungsprogramme)
6. Gesundheitssystem (qualitätsorientiert)

Der Anteil der Patienten, die die empfohlenen HbA1c-, Blutdruck-, und LDL-Cholesterin-Zielwerte erreicht haben, hat sich in den letzten 10 Jahren kontinuierlich verbessert. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag zwischen 1999-2002 noch bei 7,6 %, zwischen 2007-2010 hat er sich aber auf 7,2 % reduziert (9). Es erreicht jedoch nur 33-49 %

der Patienten den HbA1c-, Blutdruck-, und Cholesterin-Zielwert und bloß 14 % schafft alle drei Zielwerte und ist daneben auch noch Nichtraucher.

Die regelmäßige, strukturierte Patientenschulung (DSME - Diabetes Self-Management Education) ist wichtiger Teil des Betreuungsprozesses, denn die Behandlung des Diabetes wird zum größten Teil vom Patienten (bzw. von den Familienmitgliedern) selbst durchgeführt durch Messung der Blutzuckerwerte je nach Mahlzeiten, Körperbewegung und Lebenssituation anhand ärztlicher Leitlinien. Diese Skills müssen von den Patienten angeeignet werden, und die Kenntnisse müssen durch regelmäßige Übung und Wiederholung aufrechterhalten bleiben. Der Patient kann durch Schaffen der Teilzielwerte und mit psychischer Unterstützung motiviert werden. Während der Grundschulung muss der Patient die Grundlagen der Lifestyle-Therapie (Diabetes-Diät, physische Aktivität) kennen lernen, sowie die sichere Mittelverwendung (z.B.: Pens, Blutzuckermessgerät, Insulinpumpe) und das Erkennen und Behandlung der Komplikationen (Hypoglykämie ist besonders wichtig).

Die Diabetes-Therapie ist eine Teamarbeit, die meisten Patienten werden grundlegend vom Hausarzt betreut, nur im speziellen Fall (bei Fragen, Komplikationen, Therapieänderung) ist die Kooperation eines Spezialisten nötig. Bei den Typ-1-Diabetikern sowie bei denjenigen Typ-2-Diabetikern, die Insulin bekommen oder Komplikationen haben, ist auch die Diabetes-Fachbetreuung in enger Zusammenarbeit mit dem Hausarzt nötig. Neben dem Diabetologen sind noch ein Diabetes-Fachpfleger, ein Ernährungsberater, ein Edukator, sowie die Vertreter der Co-Bereiche (Augenarzt, Angiologe, Gefäßchirurg, Neurologe, Kardiologe, Podiatrist, Psychologe, Nephrologe, usw.) Mitglied des kollaborativen, multidisziplinären Betreuungsteams. In den USA sind die Richtlinien des National Diabetes Education Program ([www.betterdiabetescare.nih.gov](http://www.betterdiabetescare.nih.gov)), und in Europa die des Edukationsteams (DESG) des EASD ([www.desg.org](http://www.desg.org)) in der Betreuung und Schulung der Patienten maßgebend. Die hohe Qualität der Patientenschulung (DSME) entwickelt die Self-Management-Skills, die Zufriedenheit der Patienten, sowie den Zustand ihres Stoffwechsels

Die Untersuchung des Patienten beschränkt sich anhand der holistischen Sichtweise nicht nur auf den Stoffwechsel des Patienten sondern beinhaltet auch die Kontrolle der sonstigen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten. Während der Betreuung wird der entsprechende Stoffwechsel proaktiv aufrechterhalten, was aber nur durch regelmäßig durchgeführtes Monitoring möglich ist. Die jährlich 4malige HbA1c-Bestimmung ist empfohlen. Der HbA1c-Zielwert muss dem Patienten innerhalb des Zielbereichs 6-8 % individuell bestimmt werden. Die Untersuchung der Serumlipide ist jährlich einmal

empfohlen. Bei Patienten mit hohem Blutfettwert und/oder unter antilipämischer Behandlung kann auch eine häufigere Kontrolle nötig sein.

## **Patientenschulung**

Die Schulung ist wesentlicher Teil der Vorbeugung und Behandlung des Diabetes, sie ist wichtig für die Patienten, für das Pflegepersonal, sowie für die ganze Bevölkerung. Ohne entsprechender Kenntnisse können die Patienten und ihre Familienmitglieder um die Schwierigkeiten und die nötigen Änderungen nicht umgehen. Der Patient hat das Recht und Pflicht, die grundlegenden Informationen über seine Krankheit anzueignen. Die therapeutische Patientenaufklärung als Mehrwert der Patientenedukation bedeutet wie folgt:

- Als Ergebnis der kontinuierlichen Schulung im Rahmen des Gesundheitswesens wird der Patient fähig sein, das eigene Leben optimal zu managen;
- Die patientenorientierte Schulung bedeutet die organisierte Suche nach den Patienten, die Sicherung entsprechender Informationen, die Aneignung der Selbstkontrolle, psychosoziale Unterstützung bzgl. der Erkrankung, die Vorschriften der ärztlichen Behandlung, die Organisation der stationären und ambulanten Versorgung, organisatorische Informationen, Auskunft über das Gesundheits- und Krankheitsverhalten und bei Bedarf auch Schilderung der Rehabilitationsmöglichkeiten. Die entsprechende Schulung und erfolgreiche Verpflegung der Patienten ist nur dann möglich, wenn sich die Beteiligten andauernd Selbst- und Weiterbildungen unterziehen.

Die Patientenschulung ist individuell oder in Kleingruppen am erfolgreichsten. Entsprechend dem eigenen Wissensniveau erhalten die Patienten verbale Informationen und visuelle Tools (z.B.: Bildungsvideos, Ausgaben, Bilder, Lernspiele zum Thema „Diät“), interaktiv, d.h. in Form Frage-Antwort. Für die Vertiefung der gehörten Informationen bekommen sie schriftliche Materialien auch für zuhause (z.B.: Diät-Bücher, Fußpflege-Tipps, Hypoglykämie-Tagebuch), sowie Webseiten, Zeitschriften, Bücher werden empfohlen. Die Wiederholung und Rückfragen („Loop“-Technik) ist von grundlegender Bedeutung in der Schulung der Patienten. Voraussetzung des gut balancierten Diabetes ist die richtige Anwendung des Lifestyle-Managements, was aber ohne grundlegenden diätetischen Informationen, bzw. wenn die Körperbewegung und Behandlung nicht mit der Ernährung in Zusammenhang ist, nicht gut funktionieren kann. Diese Informationen muss der Patient im Rahmen der therapeutischen Patientenedukation aneignen. In glücklichen Fällen baut sich die Schulung auf das in der Schule erlernte Gesundheitswissen. Eine wichtige Aufgabe des

Gesundheitssystem hier ist die richtige Aufklärung und Gesundheitserziehung in weiten Kreisen der Population.

## **Kapitel 11.**

### **Blutzucker-Selbstkontrolle, kontinuierliche Glukosemonitorisierung**

*Dr. Gergő A. Molnár*

Die Effektivität der Behandlung der Patienten mit Diabetes mellitus (DM) sollte kontrolliert werden. Dafür haben wir mehrere Möglichkeiten, wie z.B. Laboruntersuchungen, wie das Hämoglobin A<sub>1c</sub> Wert (HbA<sub>1c</sub>) oder der Fruktosaminspiegel, wo der erstere eine Information über den Durchschnittsblutzuckerwert der letzten ca. 3 Monate, und letztere über die letzten ca. 2 Wochen gibt. Das HbA<sub>1c</sub> Wert zeigt die Glykation des Hämoglobin der roten Blutkörperchen, während Fruktosamin die Glykation der Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) zeigt.

Beide Methoden brauchen Blutentnahme und Laborhintergrund, und haben auch ihre eigene Haken, denn das HbA<sub>1c</sub> Wert neben dem Durchschnittsblutzuckerwert auch von z.B. der Lebensdauer der roten Blutkörperchen abhängig ist, so können Anämie, Bluttransfusion, Knochenmarkerkrankungen einen Einfluss haben. Derselben Weise, im Falle von Fruktosamin kann die Halbwertszeit der Plasmaproteine eine störende Rolle spielen, so kann das erhaltene Wert die Durchschnitts-Blutzuckerwerte bei einer ausgeprägten Proteinurie oder Hyperthyreose unterschätzen.

Die gemeinsame Auswertung des HbA<sub>1c</sub> und des Fruktosamin kann auch Informationen über die zeitliche Veränderung der Blutzuckerwerte bereiten, denn wir können herausfinden, wie das Durchschnittsblutzuckerwert in den letzten 3 Monaten, und innerhalb dessen, in den letzten 2 Wochen. Zum Beispiel kann ein nicht so hohes Fruktosaminspiegel neben einem hohen HbA<sub>1c</sub> Wert darauf hindeuten, dass der Patient eine schlechte Glykämische kontrolle hatte, die aber in der letzten Zeit sich verbessert hat. Auf der anderen Seite, ein hoher Fruktosaminspiegel bei einem akzeptablen HbA<sub>1c</sub> Wert kann auf eine Verschlechterung der Glykämie in der letzten Wochen-Tage hindeuten, z.B. bei einer in der letzten Zeit abgelaufenen Infektion.

Bei der gemeinsamen Auswertung des HbA<sub>1c</sub> und des Fruktosamin Wertes kann eine Diskrepanz darauf hindeuten, dass wir nach einem störenden Faktor (z.B. Anämie oder Proteinurie, Hyperthyreose) suchen müssen.

Ein weiteres Problem bei HbA<sub>1c</sub> und Fruktosamin ist, dass sie nur die Durchschnittszuckerwerte anzeigen, aber die Schwankungen nicht zeigen, so kann ein sehr gut eingestellter Zuckerkrankte ein ähnliches HbA<sub>1c</sub> Wert haben, wie ein Patient, der zwar

schlecht eingestellt ist, und hohe Blutzuckerwerte, aber auch häufige Hypoglykämien aufweist.

Bei der Diagnose der Blutzuckerschwankungen spielt die Selbstkontrolle eine wichtige Rolle. Im Sprechzimmer oder auf der Station, bei der Anamneseerhebung sollte man auch darauf eingehen, ob der Patient zu Hause ein Blutzuckermessgerät hat, und ob er die Blutzuckerwerte auch kontrolliert? Wenn ja, wie häufig und zu welchen Tageszeiten misst der Patient?

Bei einer mehrfachen Insulingabe behandelten Patienten ist die täglich mehrfache Blutzuckermessung eine wichtige Möglichkeit für die Einstellung. In unserer Praxis empfehlen wir paarweise Messungen vor und nach den Mahlzeiten, wo das postprandiale Wert anderthalb Stunden nach dem Essen gemessen wird, in den Leitlinien findet man auch Zielwerte zu diesem Zeitpunkt. Wir verlangen auch 'Blutzuckertage' mit sechs oder mehr Messpunkten. Wenn wir z.B. versuchen, wegen hohen Morgen-Blutzuckerwerten ein Somogyi-Effekt von dem 'dawn-phenomenon' zu differenzieren, brauchen wir auch eine Blutzuckerbestimmung in der Nacht (je nach dem Zeitpunkt des Verabreichens des Langzeit-Insulins um Mitternacht oder 3 Uhr nachts). Klinische Studien bezeugen auch, dass das HbA<sub>1c</sub> Wert bei Patienten, die Selbstmessung mit einer Korrektur der Insulindosis ausüben, sich auch mehr vorteilhaft verändert.

Die Patienten können die gemessenen Werte in einem Blutzuckertagebuch speichern, oder bei vielen Blutzuckergeräten besteht heute schon die Möglichkeit, die Daten auf ein Computer, oder durch den Computer auf das Internet hochzuladen, wo man neben den Tendenzen auch statistische Auswertungen (Durchschnitt, Standardabweichung) bekommen kann.

Wenn man einen noch mehr detaillierten Tagesprofil sehen möchte, besteht auch die Möglichkeit der kontinuierlichen Glukosemonitorierung (continuous glucose monitoring, CGM). Die CGM Systeme bestehen im Allgemeinen aus einem Sensor, einem Signalübertragungssystem und dem Monitor. Die Sensoren können minimalinvasiv sein, die die Signale aus dem Interstitium gewinnen, z.B. durch einstechbare Glukose-Elektroden, oder Sensoren, die auf dem Prinzip der Mikrodialyse oder Mikroperfusion beruhen. Eine nicht-invasive Messung ermöglichen die Sensoren mit dem Prinzip der Mikroperforation, die transdermalen Sensoren, und die optischen Sensoren.

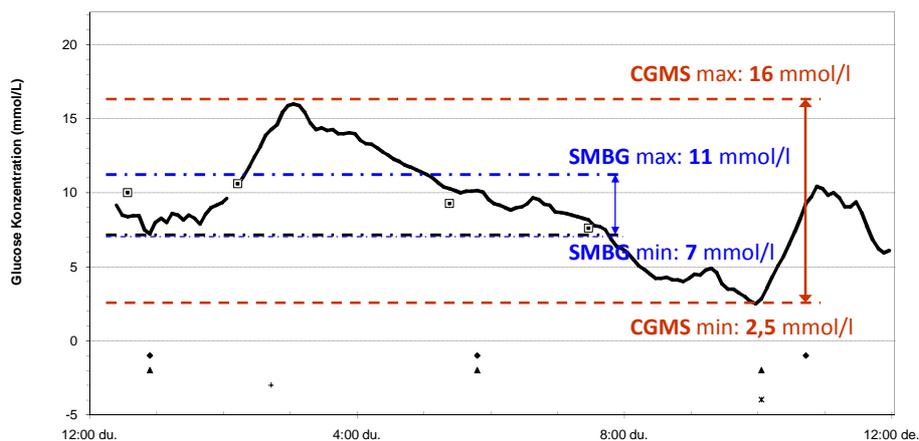
Was die Signalübertragung betrifft, gibt es Geräte mit einem Kabel, aber es gibt auch immer häufiger Geräte mit einer drahtlosen (wireless) Übertragung, und mit der

Verminderung der Größe der Monitoren gibt es auch Geräte, die mit dem Sensor zusammengebaut sind.

Das Monitor speichert die Signale, und in einigen Fällen werden sie auch auf Glukosewerte umgewandelt. Ein Teil der Monitorsysteme funktioniert als real-time Gerät, und kann auch die aktuellen Werte, Abbindungen und Trends auch anzeigen. Bei anderen Systemen bekommt der Patient keine Daten während der Monitorierung, nur nach dem Runterladen der Dateien auf das Computer bekommen sowohl Patient und Arzt die Informationen.

Der Vorteil der Glukosemonitoren ist, dass sie die Schwankungen mehr sensitiv anzeigen können, als bei der Glukose-Selbstmessung (Self-monitoring of blood glucose, SMBG) siehe *Abbildung* als Illustration:

## CGM zeigt die Schwankungen besser



**Abbildung:** Glukoseschwankungen anhand Werte der kontinuierlichen Glukosemonitor (CGM) und der Blutzucker-Selbstmessung (SMBG). Die kleinen Quadrate zeigen die SMBG Werte, die kontinuierliche Linie das Ergebnis der CGM. Die gestreifte Linie ( - - - - - ) zeigt das Bereich der CGM Werte, die Punkt-gestreifte Linie ( ······ ) das Bereich der SMBG Daten.

Die Geräte können auch bei der Diagnose der Hypoglykämien, besonders der nächtlichen Hypoglykämien, bei der Verifizierung des 'dawn phenomenon' und bei der Detektion des Somogyi-Effekts ein Rolle spielen. Nebenbei kann man sie zu Edukations-Zwecken auch benutzen.

Eine weitere Möglichkeit ist das Nutzen von sog. sensorischen Pumpen, wo die Insulinpumpe fähig ist, mit dem CGM Sensor zu kommunizieren, auf dieser Weise funktioniert es als ein real-time' CGM. Theoretisch können diese Möglichkeit, und die 'einfachen' 'real-time' CGM Geräte auch eine Hilfe der Patienten bei deren Selbstbehandlung zur Hilfe sein. Dieser Möglichkeit wird von dem Preis der CGM Systeme und der Sensoren aktuell noch eine Grenze gesetzt.

**Kapitel 12.**  
**Akute Krisen in Diabetes, und deren Behandlung**  
*Dr. István Wittmann*

**Hypoglykämie und derer Behandlung**

Die Hypoglykämie bedeutet einen Abfall des Blutzuckerspiegels. Als Schwellenwert gibt man im Allgemeinen ein Plasmaglukosewert von 3 mmol/l an, aber es kann auch vorkommen, dass die Symptome der Hypoglykämie auch bei höheren Glukosespiegeln auftreten. Es ist auch möglich, dass die Symptome auch bei einem niedrigeren Wert nicht auftreten (besonders bei einem langen Diabetesdauer und im Falle einer diabetischen Neuropathie).

Die Hypoglykämie kann auf leichte, mittelstarke und schwere (äußere Hilfe benötigende) Stufen geteilt werden. Die Zeichen der Hypoglykämie sind die Folgenden (Tabelle).

**Tabelle: Zeichen der Hypoglykämie**

<u>Autonome Zeichen</u>	<u>Neuroglykopänische Zeichen</u>	<u>Allgemeine Zeichen</u>
Schwitzen	Benommenheit	Brechreiz
Palpitation	Sprachschwierigkeiten	Kopfschmerzen
Tremor	Inkoordination	
Hunger	Atypisches Verhalten	
	Sehstörungen	
	Periorale Parästhesie	

Die häufigsten Ursachen der Hypoglykämie sind:

- 1) Insulinbehandlung
- 2) Oralise Antidiabetika:
  - i) Sulfanylharnstoffe
  - ii) Glinide (prandiale Glukoseregulatoren)
  - iii) Selten Inkretinbehandlung
- 3) Fortgeschrittener Alter (>75 Jahre)
- 4) Alkoholkonsum
- 5) Nierenversagen

- 6) Leberschaden
- 7) Starke körperliche Aktivität
- 8) Medikamenteninteraktionen (auf dem Ebene von Albuminbindung oder Metabolismus)
- 9) Eine medikamentöse Behandlung, die die Zeichen der Hypoglykämie maskieren und die Gegenregulation hemmen kann (zB. Betablocker)
- 10) Fehler bei der Diät
- 11) Mangel an Kenntnissen bei dem Patienten

Die leichte und mittelstarke Hypoglykämie kann der Patient auch selber behandeln. Es ist ratsam, neben einer schnell absorbierenden löslichen Form von Zucker auch länger absorbierbare komplexe Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, und den Blutzuckerwert 15 Minuten später zu kontrollieren.

Es ist bekannt, dass viele Patienten Angst vor der Hypoglykämie haben, deswegen korrigieren sie auch die leichteste Hypoglykämie mit einer großen Menge von schnell absorbierbaren Zucker, dann wird eine Hyperglykämie beobachtet. Wenn der behandelnde Arzt die reaktive Eigenschaft der Hyperglykämie nicht wahrnimmt, dann wird die Dosis des Antidiabetikum (z.B. Insulin) noch weiter erhöht, und die auf die Hypoglykämien folgenden Hyperglykämien können den Patienten in einen Teufelskreis treiben. Dieser ist leicht zu vermeiden, man sollte aber dafür das Tagebuch des Patienten gründlich durchlesen.

Im Falle einer schweren Hypoglykämie sollte eine orale Zufuhr von flüssiger Glukose vermieden werden, weil die Gefahr einer Aspiration zu hoch ist, es ist eher eine dauerhafte intravenöse Glukosegabe und eine Hospitalisation nötig. Bei älteren Patienten, bei einer schon länger bestehenden Hypoglykämie wird das Bewusstsein des Patienten nur langsamer zurückkommen, daher sollte man die Blutzuckerwerte anfangs alle 15-20 Minuten kontrollieren. Typ 1 Diabetiker werden auch mit einer Glukagonspritze versehen, die intramuskulär gespritzt werden kann, man soll auch die Umgebung des Patienten darauf unterrichten. Das Verabreichen von Glukagon ist in Typ 2 Diabetes kontraindiziert, weil Glukagon aus den noch aktiven Betazellen zu einer weiteren Insulinsekretion führen kann, die eine Progression der Hypoglykämie hervorrufen kann.

Im Falle einer Sulfanylharnstoff-bedingten Hypoglykämie, besonders wenn es durch einen Abfall der Nierenfunktion provoziert wurde, soll man mit einer lang anhaltenden, evtl. wiederkehrenden Hypoglykämie rechnen, daher kommt eine zumindest 48-72 Stunden lange Observation und Glukosinfusionstherapie in Frage. Darauf trifft man am häufigsten bei alten,

mit Sulfanylharnstoffen behandelten Diabetikern, wo durch einen akuten prärenalen Nierenschaden ein akuter Abfall des GFR stattfindet, entweder durch eine interkurrente Infektion (Durchfall oder Fieber) oder durch andere Ursachen (wie z.B. Exsikkose im Sommer in Hitze).

Es ist auch wichtig zu betonen, dass ein großer Teil der Hypoglykämien, besonders die Hypoglykämien in der Nacht, unerkant bleiben. Es ist auch wichtig, dass das Wiederauftreten nach einer Hypoglykämie noch höher ist, deshalb sollten vorsichtshalber die Blutzuckerwerte einige Wochen lang höher gehalten werden. Die Hypoglykämie einer Patienten, der mit einem Alpha-Glukosidasehemmer behandelt wird, kann nur mit Glukose behandelt werden, de wegen die Alpha-Glukosidasehemmung der Abbau von Di- und Polysachariden gestört ist.

### **Die Diabetische Ketoazidose (DKA), die Hyperglykämische hyperosmolare Krise (HHK) und deren Behandlung**

Die DKA tritt meistens in Typ 1 Diabetes auf, aber es kann auch in Typ 2 Diabetes vorkommen, bei einem langen Dauer der Diabetes, wo die endogene Insulinsekretion schon stark erniedrigt ist, in einer leichteren Form, in Kombination mit einem Hyperosmolaren, Hyperglykämischen Zustand.

Das klinische Bild beider Zustände wird von der Exsikkose dominiert, und kann auch von den Folgen der Elektrolytstörungen kompliziert werden. Der Patient leidet typischerweise an einer Polyurie, Polydypsie, Tachykardie, evtl. an ein akutes prärenales Nierenversagen, und kann mit Muskelkrämpfen, Bewusstseinsstörungen, Thrombembolien und Infektionen einhergehen. In der DKA hat der Patient eine Kussmaulatmung, und ein abdomineller Schmerz kann auch auftreten. Beide sind schwere Zustände, der Patient braucht eine stationäre Aufnahme.

Die häufigsten präzipitierenden Faktoren sind:

- 1) Infektionen
- 2) Kardiovaskuläre Ereignisse
  - i) Herzinfarkt
  - ii) Stroke
- 3) Gastrointestinelle Erkrankungen
  - i) Erbrechen

- ii) Durchfall
- 4) Iatrogene Ursachen
  - i) Abusus von Diuretika
  - ii) Glukokortikoide
- 5) Compliance-Probleme
  - i) Fehler bei der Diät
  - ii) Fehler bei der Medikamentösen Behandlung

Deswegen sollten die folgenden Untersuchungen immer durchgeführt werden, und weitere Tests können auch notwendig sein:

- 1) Plasma Glukosespiegel (nicht mit einem Glukometer!)
- 2) Blutgasanalyse
- 3) Blutbild
- 4) Allgemeine Urinanalyse
- 5) Serum Harnstoff und Kreatinin
- 6) Elektrolyte
- 7) EKG
- 8) Röntgen-Thorax
- 9) Mikrobiologische Kulturen

Für die Diagnose braucht man, wie im Allgemeinen, die Anamnese, die Körperliche Untersuchung und die Laborergebnisse zusammen zu betrachten (Tabelle). Für eine gute Durchsichtigkeit werden die DKA und die HHK in einer Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle: Die laboratorischen Merkmale der diabetischen Ketoazidose (DKA) und der hyperglykämischen hyperosmolaren Krise (HHK)**

	<b>DKA</b>	<b>HHK</b>
Glukosespiegel (mmol/l)	> 13,9	>> 33,3
Acetonurie	+++	-/+
pH	< 7,0	> 7,3
Bikarbonatspiegel (mmol/l)	< 10	> 15
Serum Osmolalität (mosmol/kg)	Unterschiedlich	> 320

## **Die Behandlung der DKA und der HHK**

Die Behandlung sollte wegen der Exsikkose mit einer Flüssigkeitstherapie begonnen werden, innerhalb der ersten Stunde sollte der Patient 1-1,5 Liter physiologische Kochsalzlösung oder Ringer Lösung bekommen. Wenn der Patient eine Hyperkalämie hat, oder wir den Kaliumspiegel noch nicht kennen, sollte eine Kochsalzlösung benutzt werden. In allen anderen Fällen sollte eine Ringer Lösung benutzt werden, abgesehen von einem Schock, wo evtl. auch ein Plasmaexpander nötig sein kann. Solange sich der Zustand nicht beruhigend verbessert hat, setzen wir die intravenöse Flüssigkeitsgabe fort. In einem komatosen Zustand ist auch ein Blasenkatheter, Antibiotikum, und eine Antikoagulationstherapie nötig, und die Behandlung sollte möglichst auf einer Intensivstation erfolgen.

Nur nach der ersten Stunde der Flüssigkeitstherapie wird man mit der Insulinbehandlung anfangen, weil solange es wegen der Exsikkose keine entsprechende Mikrozirkulation gibt, ist die Insulingabe unnötig, sogar gefährlich, weil es nach der Normalisation des Kreislaufs durch die hohen Insulinspiegel zu einer Hypoglykämie kommen kann. Die Dosis von Insulin wird empirisch bestimmt, und an die aktuellen Plasmaspiegel von Glukose angepasst. Heutzutage wird Insulin oft durch eine Infusionspumpe (Perfusor) verabreicht, aber ich halte die Insulingabe als Infusion für besser, weil der durchschnittliche Patient mit einer DKA oder einer HHK 5-6 Liter Flüssigkeitsmangel hat, und durch die Infusion auch die Flüssigkeitssubstitution gesichert werden kann. Insulin kann sich an die Wand des Infusionssets lagern, aber das bereitet keine Probleme, weil die Dosis sowieso an die Blutzuckerwerte angepasst wird. Im Falle einer DKA sollten die Zuckerwerte zwischen 8-11 mmol/l gehalten werden, bei einer HHK kann man sie bis zu 14 mmol/l steigen lassen, da es bewusst ist, dass „die Ketonkörper im Feuer der Kohlenhydrate verbrannt werden“. Die intravenöse Insulintherapie sinkt den Kaliumspiegel, deswegen sollte er regelmäßig kontrolliert werden.

Neben dem Flüssigkeitsmangel sollten auch die Elektrolytstörungen korrigiert werden. In den ersten Stunden sollte der Kaliumspiegel normalisiert werden, demnächst aber, soweit die Daten zur Verfügung stehen, sollten Magnesium- und Phosphatmangel auch korrigiert werden.

Die Laborparameter, die regelmäßig, von dem Zustand des Patienten und der Schweregrad der Abnormitäten abhängig, alle 2-4 Stunden kontrolliert werden müssen, sind:

- 1) Serum Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )
- 2) Blutgasanalyse
- 3) Serum Kreatinin
- 4) Plazmaglukose
- 5) Urin Ketonkörper

Bei einer DKA gibt man eine Bikarbonatinfusion nur, wenn der pH-Wert unter 7 sinkt, und wird nur solange verabreicht, bis ein pH=7,0-7,1 erreicht wird, weil bei höheren Werten die Bikarbonattherapie zu einem Hirnödem führen kann. Bei Bikarbonatgabe sollte auch der Kaliumspiegel streng kontrolliert werden, weil es durch die Behandlung gesenkt wird.

Wenn man die Ursache der DKA oder der HHK beheben konnte (z.B. die Infektion geheilt wurde), kann man zur regulären Behandlung des Patienten mit einem Überlappen von 4-8 Stunden mit der parenteralen Therapie erst zurückkommen.

## **Kapitel 13.**

### **Kardiovaskuläre Komplikationen in Diabetes Mellitus**

*Dr. Gergő A. Molnár*

Diabetes mellitus (DM) ist eine Populationskrankheit, die wie durch Kosten der direkten Behandlung der Krankheit, so auch durch Kosten der Behandlung der Komplikationen einen schweren Last für die entwickelten Gesellschaften bedeutet. Unter denen sind auch heutzutage die Kardiovaskulären (CV) Krankheiten von besonderer Bedeutung. Während vor einigen Dekaden noch die Mortalität der Diabetiker meistens auf die akuten Komplikationen zurückzuführen war, so zeigt es heutzutage viel mehr einen Zusammenhang mit Langzeit makrovaskulären (vor Allem CV), mikrovaskulären Komplikationen und Malignomen. In DM, das Diabetes selber, aber auch die begleitenden Krankheiten (z.B. Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas, Niereninsuffizienz) bedeuten ein Risikofaktor für CV-Krankheiten. In Diabetes, unter Anderen Hyperglykämie, das Polyol-Pathway, die Glykationsendprodukte (advanced glycation end-products, AGEs), proinflammatorische Zytokine, freie Radikale können auch der Schädigung der Struktur und/oder der Funktion der Gefäßwand beitragen.

Diabetes wird häufig in Betracht auf das CV-Risiko als ein Zustand mit einem hohen Risiko charakterisiert, als ob der Patient einen Myokardinfarkt schon erlitten hätte. Dementsprechend ist das CV-Risiko der Diabetiker ca. 2-4-Mal höher, als das unter den Nichtdiabetikern.

#### **Die Wirkung der Behandlung des Diabetes Mellitus auf das CV Risiko im Allgemeinen**

Beim Planen der Behandlung der Patienten sollte auch der Unterschied zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetikern in Betracht gezogen werden. Man sollte auch die in Typ 2 Diabetes vorhandenen, das Diabetes begleitenden andere CV-Risikofaktoren, wie z.B. Bluthochdruck, oder Dyslipidämie auch in Betracht ziehen. Wir halten die Glykämische Kontrolle für sehr wichtig, aber die Bedeutung dessen ist unterschiedlich in Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Anhand Daten der Literatur und großen klinischen Studien, wie z.B. Meilenstein-Studie der Typ 1 Diabetikern (DCCT), was die Verminderung des makrovaskulären Risiko bei der intensiven Therapie nicht signifikant in der ursprünglichen, 10 Jahre Verfolgungsphase feststellt, die 20 Jahre lange Verlängerungsphase der Studie (DCCT-EDIC) konnte den Vorteil der intensiven Therapie auf das CV-Risiko aber eindeutig zeigen, und hat zugleich die Möglichkeit einer

sog. 'metabolischen Memory' gestellt. Es bedeutet, dass eine langzeit schlechte oder gute metabolische Kontrolle auch Jahre später eine Wirkung auf das CV Risiko ausübt, d.h. unser Körper 'erinnert sich' an den Zustand von vor 10 Jahren.

In Typ 2 Diabetikern, in der heutzutage als die klassische Studie betrachtete UKPDS Studie, konnte in der 15 Jahren Verfolgungsphase kein signifikanter Unterschied in Betracht auf makrovaskuläre Endpunkte zwischen den Gruppen mit intensiver vs. nicht intensiver Behandlung gezeigt werden, obwohl eine Tendenz schien die intensive Therapie zu begünstigen. Bei der 25 Jahre langen Verlängerung der UKPDS Studie hat die ursprüngliche intensive Therapie auch zu einem signifikant besseren Überleben in Betracht auf makrovaskuläre Komplikationen geführt. Anhand dessen glauben wir, dass die glykämische Kontrolle wichtig bei der Verminderung des CV Risikos ist.

Mehrere große Studien der vergangenen Jahren haben die Möglichkeit gesetzt, dass das CV-Risiko bei einer zu strengen glykämischen Kontrolle sich nicht vermindert, sondern eher zunimmt, besonders im Falle von älteren Patienten. Dementsprechend glauben wir, dass man nicht ein uniformisiertes Zielwert, sondern ein individuelles, von dem Alter und Begleiterkrankungen abhängiges Bereich zur Behandlung als Ziel setzen sollte.

Wir halten auch die komplexe Behandlung der Patienten für wichtig, d.h. die Lebensstil-Veränderung, die glykämische Kontrolle und daneben auch die Behandlung der begleitenden anderen Risikofaktoren.

### **„Silent“ (stumme) Ischämie**

Man sollte einen speziellen Merkmal der Patienten mit Diabetes, die an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) leiden, auch nicht vergessen, und zwar die "stumme" (= silent) Ischämie, wobei als Folge der Neuropathie, die Patienten die durch die Ischämie ausgelöste Schmerzen nicht fühlen können. Deswegen kann das Screening der Patienten mit einem hohen Risiko auch in einem asymptomatischen Stadium über 50 Jahren, oder bei der Präsenz anderer Risikofaktoren wichtig sein. Zur Screening für das kardiovaskuläre Risiko gehört auch die Blutdruckmessung bei jeder Visite, und die zumindest jährlich durchzuführende EKG, Lipid-Kontrolle, Bestimmung des Knöchel-Arm Indexes.

### **Klassen der Antidiabetika und das kardiovaskuläre Risiko**

Das CV-Risiko wird neben dem Zielbereich der antidiabetischen Behandlung auch durch die Wahl der Sorte des Antidiabetikums beeinflusst. Lass uns das näher betrachten:

## Sulfanilharnstoffe

Im Falle der am längsten benutzten Antidiabetika, der Sulfanilharnstoffe kann auch die Pancreas-Selektivität ein wichtiger Gesichtspunkt sein, denn Rezeptoren der Sulfanilharnstoffe gibt es nicht nur an den Betazellen des Pancreas, sondern z.B. auch an den Kardiomyozyten und den Zellen der Blutgefäße, deswegen können die nicht kardioselektiven Sulfanylharnstoffe z.B. die ischämische Präkondizionierung des Myokards verschlechtern, und können dadurch die Mortalität steigern. Daneben kann die Hypoglykämie erzeugende Wirkung durch die Auslösung von Arrhythmien das CV Risiko auch steigern. Deswegen ist es aus einem theoretischen Hintergrund wichtig kardioselektive, weniger Hypoglykämien auslösende Sulfanylharnstoffe zu wählen. Anhand einer Meta-Analyse, bedeuteten Sulfanylharnstoffe im Vergleich zu Metformin ein höheres CV-Risiko, mit der Ausnahme des Gliklazids, sowohl bei Patienten im Zustand nach einem kardiovaskulären Ereignis, als auch in Patienten ohne solche Ereignisse. Aufgrund dessen sollte eine sog. differenzierte Sulfanylharnstofftherapie präferiert werden, wobei man den Wirkstoff anhand dessen vorteilhaften und nachteilhaften Eigenschaften auswählt.

## Metformin

Den obengenannten Daten entsprechend, in der Verlängerung der UKPDS Studie hat sich Metformin als mehr effektiv gegenüber der konventionellen Therapie in Betracht auf das CV Risiko erwiesen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind nicht ganz konsistent: anhand mehrerer Studien ist Metformin mehr effektiv als andere Antidiabetika bei der Verminderung des CV Risikos, ein kleinerer Teil der Studien konnte das jedoch nicht bestätigen (aber eine schädliche Wirkung in CV Hinsicht hat sich auch hier nicht gezeigt).

## Akarbose

In einer, mit Akarbose durchgeführten Studie hat das Benutzen von Akarbose zu einem signifikant niedrigeren CV-Risiko im Vergleich zu Placebo geführt, die Ergebnisse haben aber einen begrenzten Wert wegen der niedrigen Anzahl der CV-Ereignisse. Anhand einer Meta-Analyse hat sich Akarbose als CV-protektiv erwiesen, hier hatte man schon eine entsprechende statistische Kraft.

### Tiazolidin-dione (Glitazone)

Die CV-Sicherheit der Antidiabetika hat eine besonders ausgeprägte Wichtigkeit, seitdem in 2007, bei einer Meta-Analyse des damals schon lange benutzten Rosiglitazon, das Wirkstoff das CV Risiko erhöht hat. Die Meta-Analyse wurde von vielen angegriffen, auch andere Ergebnisse sind ans Licht gekommen, aber genau wegen des potenziellen CV-Risikos wurde der Verkauf des Wirkstoffes in vielen Ländern eingeschränkt, in anderen Ländern komplett eingesetzt. Auf der anderen Seite haben die Behörden genau deswegen strenge CV-Sicherheitskriterien vorgeschrieben. Die Daten zu Rosiglitazon sind zumindest nicht eindeutig, daher halten wir seine CV-Sicherheit für nicht eindeutig bewiesen.

Das Pioglitazon ist aufgrund mehrerer Vergleichstudien mehr sicher als Rosiglitazon, auch prospektive Doppelblindstudien und Meta-Analysen bezeugen seine CV-Sicherheit.

### Glinide (postprandiale Glukoseregulatoren)

Anhand der Studien und der retrospektiven Analysen in Bezug auf die Glinide kann die Medikamentengruppe als CV-neutral betrachtet werden.

### DPP-4 Hemmer

Bei den DPP-4 Hemmer stehen uns vor Allem retrospektiven Analysen von auf nicht-CV-Endpunkte geplanten, Wirksamkeitsstudien zur Verfügung, diese zeigen vorerst sowohl für die Medikamentengruppe, als auch für die einzelnen Wirkstoffe auch eine CV-Sicherheit. In der Studie mit Saxagliptin war der Wirkstoff im Allgemeinen in einem CV Betracht neutral, hat aber das Risiko des Herzversagens erhöht. Die Studie über Alogliptin hat ein neutrales Ergebnis aus einer CV-Hinsicht gezeigt. Wir warten auf neue Studien mit diesen Wirkstoffen, und auf die Ergebnisse gezielter, CV-Studien mit anderen Wirkstoffen dieser Medikamentenklasse.

### GLP-1 Rezeptor Agonisten

Bei den GLP-1 Rezeptor Agonisten stehen uns auch die Ergebnisse von der retrospektiven Analyse von nicht auf CV-Sicherheit geplanten Studien und retrospektive Meta-Analysen zur Verfügung, anhand dessen kann diese Gruppe aus einer CV-Hinsicht als sicher betrachtet werden. Man wartet aber immer noch auf die Ergebnisse von prospektiven, gezielten kardiovaskulären Studien auch in dieser Gruppe.

## SGLT-2 Hemmer (Gliflozine)

Auch bei den Gliflozinen stehen uns wenige Daten zur Verfügung, weil sie nur seit kurzem auf dem Markt und in klinischen Studien sind. Anhand der CV-Sicherheitsdaten, die für die Zulassung nötig waren, kann man sie insgesamt als CV-neutral betrachten, sie haben nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der einzelnen Komplikationen geführt.

## Insulin

In einer schwedischen Registerstudie über Insulin hat Insulin – besonders in Kombination mit Sulfanylharnstoffen – das CV-Risiko erhöht, das konnte jedoch mit der Zugabe von Metformin vermindert werden. Anhand einer dänischen Meta-Analyse, beim Vergleich von Insulin Monotherapie zu der Kombination von Insulin + Metformin wurde eine nicht-signifikante Zunahme des CV-Risiko gefunden, aber die statistische Aussagekraft dieser Studie ist wegen der sehr niedrigen Anzahl der Ereignisse (2 vs. 4) eher fraglich.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die richtige glykämische Kontrolle schützend ist, aber eine zu strenge metabolische Kontrolle, besonders bei älteren Patienten, oder bei Patienten mit einer vaskulären Erkrankung schadhaft sein kann, deswegen sollten Zielbereiche, und innerhalb dessen, anhand des Alters und der Begleiterkrankungen individuelle Zielwerte gesetzt werden. Unter den Antidiabetika ist Metformin aus einer CV-Hinsicht sicher, und kann nicht nur bei der Verminderung des mit Insulin verbundenen Krebsrisikos, sondern auch bei der Verminderung des mit Insulin verbundenen eventuellen CV-Risikos wirksam sein. Deswegen ist es dazu zu raten, dass man Metformin – wenn die Begleiterkrankungen keine Kontraindikation bedeuten – auch neben der Insulintherapie behalten wird. Die Sulfanylharnstoffe sind aus CV-Hinsicht nicht vorteilhaft, eine differenzierte Gabe ist anhand der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils ratsam. Akarbose scheint anhand der bisherigen Daten aus einer CV-Hinsicht protektiv zu sein. Von den Tiazolidin-dionen ist die CV-Sicherheit von Rosiglitazon zumindest fraglich, Pioglitazon scheint aber aus CV-Hinsicht zuverlässig zu sein. Anhand bisheriger Daten zu den Gliniden kann man sie mit Sicherheit verabreichen. Daten zu DPP-4 Hemmer, GLP-1-Rezeptor Agonisten und SGLT-2 Hemmer haben bis jetzt kein CV-Risiko angezeigt, sie können bis jetzt als sicher betrachtet werden.

## **Kapitel 14.**

### **Kardiologische Aufgaben im Diabetes**

*Dr. Attila Cziráki*

Der Typ-2-Diabetes ist so eine zivilisatorische Stoffwechselerkrankung, die sich hinterhältig in Jahren oder Jahrzehnten entwickelt und kann zahlreiche kardiologische Komplikationen verursachen. In der Fachliteratur ist oft der Begriff „kardio-metabolisches Syndrom“ zu lesen, denn die beiden Erkrankungen haben mehrere gemeinsame pathophysiologische Merkmale: endotheliale Dysfunktion, vaskuläres Remodeling, oxydativer Stress und vaskuläre Entzündung.

Diabetes und koronare Herzkrankheit. Patienten mit Diabetes bekommen 2-5 Mal eher einen Herzinfarkt und auch die Todesrate nach dem akuten Koronarsyndrom und Herzinfarkt ist höher. Bei den Diabetikern müssen die Angina-Symptome, sowie die sich in Form von Atemnot auftauchende Angina-Äquivalente sehr gründlich und sorgfältig gesucht werden. Infolge der Beschädigung des autonomen Nervensystems reduziert sich in Diabetes ganz oft das Schmerzgefühl, deshalb kommt es oft zur „silent“ oder „painless“ Angina. Zur Bestätigung ist das Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen nicht geeignet, deshalb muss zur Entdeckung der ST- und T-Unterschiede das 24-Stunden-Holter-Monitoring und/oder ein mehrwöchiges EKG-Monitoring zu Hause angewandt werden. Zur Bestätigung der myokardialen Ischämie müssen die Belastungstests rechtzeitig durchgeführt werden: Laufbandergometrie nach dem Bruce-Protokoll, Stressechokardiographie mit Dobutamin/Dipyridamol, oder die Isotopen-Myokardszintigraphie (SPECT) kommt in Frage. In der Erkennung vom kardialen Erscheinen der autonomen Neuropathie kann die gemeinsame Anwendung der SPECT- und der PET-Untersuchung ein großer Fortschritt sein. Im koronaren CT oder in der Koronarangiographie kann man sehen, dass die diffuse Koronararterienerkrankung für die epikardialen Venen charakteristisch ist (signifikante Verengung von mehreren, ganz oft von alle drei Koronaren); auch die bedeutende Beteiligung der kleinen Blutgefäßen ist zu sehen. Solche Abweichungen können die Therapiemöglichkeiten zum Teil beschränken und den Erfolg der Koronarangioplastie und der Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) reduzieren. Falls es für die Stentierung entschieden wird, ist der Medikament-freisetzende Stent zu empfehlen (DES), bei komplexer Krankheit aller drei Gefäße ist aber die CABG Operation zu wählen. Die Arzneimitteltherapie nach der Revaskularisation unterscheidet sich von den bei anderen Patientengruppen angewandten Behandlungen und Vorgehen nicht.

Diabetes und Herzinsuffizienz. Nach Daten der Framingham-Study ist der Typ-2-Diabetes ein bedeutender, unabhängiger Risikofaktor der Herzinsuffizienz. Die Prävalenz steigt über 60 Jahren deutlich, einige Studien fanden bei 26% dieser Population linksventrikuläre systolische Dysfunktion, und 25% der Patienten zeigte Zeichen einer diastolischen Relaxationsstörung. Bei den meisten Diabetikern können die linksventrikuläre Dilatation oder die erweislichen regionalen Wandbewegungsstörungen mit der 2-D Echokardiographie bestätigt werden. Die Doppler-Methode ermöglicht die Bewertung der oft isolierten diastolischen Dysfunktion, die ein Zeichen der, als Folge der Stoffwechselstörung entstandenen pathologischen Funktionsstörung ist (Analyse der krankhaften mitralen Einstrom-Doppler-Kurve).

Die echokardiographischen Charakteristika des bereits mit histologischen Eigenschaften unterstützten diabetischen Herzens: mit keinem anderen Grund erklärbar diastolische, (Relaxations-, bzw. Compliance-Schaden, Rückgang der koronaren Reservekapazität), und systolische Dysfunktion (Wandbewegungsstörung, abnorme circumferentielle Faserverkürzung, Verringerung der Ejektionsfraktion). Mit Gewebedoppler (TDI: tissue Doppler imaging) –Echokardiographie können wir über den Zustand der Herzmuskelfasern des rechten Kammer ein genaues Bild. Bei diesen Patienten ist die linksventrikuläre Asynchronie häufig, die neben der gewöhnlichen Arzneimitteltherapie (RAS-Hemmer, Beta-Rezeptor-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten) auch mit der Einschaltung eines speziellen Resynchronisations-Pacemakers (CRT-Therapie) behandelt wird.

Diabetes und Herzrhythmusstörungen. Die Kontraktion der Herzfrequenz-Variabilität und die bedeutende Steigerung des kardiovaskulären Risikos als ihre Folge sind in Diabetes mellitus bekannt. Das reizbildende und reizführende Gewebe des Herzens kann auch beschädigt werden, deshalb kommt es häufig zu supraventikulären Herzrhythmusstörungen. Das Vorhofflimmern kommt bei 13% der Diabetiker vor und bedeutet zusammen mit den erwähnten Strukturänderungen der Herzkammern ein deutlich erhöhtes Stroke-Risiko. Aus diesem Grund ist es bei diesen Patienten besonders wichtig die Herzrhythmusstörungen zu entdecken und eine Antiarrhythmika-Therapie zu machen. Desweiteren wird oft eine invasive, elektrophysiologische Untersuchung, eine Katheterablations-Therapie der Rhythmusstörungen sowie die Implantation eines Pacemakers durchgeführt.

Diabetes und plötzlicher Herztod. Der plötzliche Herztod ist die häufigste Todesursache im Diabetes. Prädisponierende Faktoren sind die mikrovaskuläre Krankheit, die autonome Neuropathie, die myokardiale Fibrose, die bedeutenden Blutzucker-Schwankungen und

Ionabweichungen. Die Herzrhythmusstörungen können durch einen 24-Stunden-Holter-Test, heimisches EKG-Monitoring, oder durch Implantation eines Loop-Recorders entdeckt werden. Sollte die Antiarrhythmika-Therapie nicht helfen, dann wird ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) nötig.

## **Kapitel 15.**

### **Diabetische Neuropathie**

*Dr. Richárd Halmai*

Die Neuropathie gehört zu den sog. mikrovaskulären Spätkomplikationen von Diabetes mellitus bzw. gestörter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance =IGT). Die diabetische Neuropathie bedeutet die funktionelle oder strukturelle Schädigung des peripheren und/oder autonomen Nervensystems, pathophysiologisch handelt es sich sowohl um eine Demyelinisierung als auch um eine axonale Schädigung.

Im Patomechanismus spielen zwei Prozesse eine bedeutsame Rolle: einerseits der nicht gut kontrollierte Kohlenhydratstoffwechsel führt zur Hyperglykämie, die solche metabolische Veränderungen – vor allem oxidativen Stress – auslöst, die die Nerven direkt schädigen, andererseits die Schädigung der „vasa nervorum“ d.h. der Mikrovaskulatur – die die Nerven mit Blut versorgt – verursacht eine indirekte Nervenschädigung. Die wichtigste Verknüpfung zwischen diesen zwei Komponenten ist höchstwahrscheinlich die Endotheldysfunktion.

Es gibt andere Faktoren, die zur Entstehung und zu der Progression der Neuropathie wesentlich beitragen: Rauchen, Nephropathie, und Komponenten des metabolischen Syndroms, wie Obesität, pathologische Lipidstoffwechsel und arterielle Hypertonie.

Anhand der epidemiologischen Studien liegt die Prävalenz der Neuropathie zwischen 10-50%, verschiedene Typen von Diabetes und unterschiedliche Manifestationen von Neuropathien üben Einfluss auf die Statistiken.

Bei der Zuckerkrankheit kann es sowohl symmetrische als auch asymmetrische Schädigung der autonomen-, sensorischen-, oder motorischen Nerven entstehen, und der Beginn ist entweder langsam oder schnell und es kann schmerzhaft oder aber auch schmerzlos sein. Die verschiedenen Typen der Neuropathie wurden in einer Tabelle zusammengefasst. (Tabelle).

**Tabelle: Typen von diabetischer Neuropathie**

Autonome Neuropathie (AN)	Sensorische Neuropathie	Motorische Neuropathie	Seltene Formen
1.kardiovaskuläre AN	„positive Symptome“	Muskelatrophie, Muskelschwäche	akute schmerzhafte Neuropathie
2.orthostatische Hypotonie	„negative Symptome“	Hammerzehe; Ungeschicktheit der Hände	Mononeuropathie; Mononeuropathie multiplex
3.verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung		unsicherer Gang, Bewegungsbehinderung	diabetische Amyotrophie
4.erektile Dysfunktion			Radikulopathie
5.gastrointestinelle AN			
6.Harnretention			
7.sudomotorische Dysfunktion			

### Formen der autonomen Neuropathie

Die autonome Neuropathie (AN) betrifft die meisten Organe, und sie führt zu den vielfältigsten und zum Teil zu den schwersten Komplikationen.

Zuerst tritt die parasympathische danach die sympathische Nervenschädigung auf, die vorherige ist für die *Ruhe Tachykardie* verantwortlich, die zunächst das Risiko des *Vorhofflimmerns* und der ischämischen kardiovaskulären Ereignissen steigert. Mit der Schädigung der Herzinnervation kann es zu *diastolischer und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion*, zu *linksventrikulärer Hypertrophie*, zu *langem QT-Syndrom*, zu *verminderter Herzfrequenzvariabilität*, zu *malignen Herzrhythmusstörungen*, zu dem sog. „*silent angina*“, und zum *stillen Myokardinfarkt*, bzw. zum *plötzlichen Herztod* kommen.

Mit der pathologischen Innervation der Gefäße verschwindet der normale Tagesrhythmus des Blutdruckes (sog. „*non-dipper*“ *Profil*), wegen Schaden des v.a. sympathischen Nervensystems entsteht eine *orthostatische Hypotonie*, beim Liegen und bei Belastung kann es aber zu pathologischer *Hypertonie* kommen.

Durch AN entsteht eine *verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung* und eine reduzierte Gegenregulation auf Hypoglykämie, die zu *häufigeren und schwereren Hypoglykämien* führen können.

Die *erektile Dysfunktion* als eine Form der AN bedeutet nicht nur eine sexuelle Dysfunktion, sondern sie ist auch eine prognostische Faktor für solche makrovaskuläre Komplikationen wie der Myokardinfarkt. Sie erhöht *per se* das Risiko der kardiovaskulären Mortalität, und vertieft auch die begleitende Depression dieser Patienten mit kronischer Stoffwechselerkrankung.

Alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes können durch Neuropathie betroffen sein: Dysmotilität vom Ösophagus und Dysfunktion der Schließmuskeln enden in *gastroösophagealem Reflux*; „gastroparesis diabetorum“ führt zu *schnellem Völlegefühl nach dem Essen, Brechreiz-, Erbrechen*, und die verlängerte Aufsaugung der Kohlenhydrate kann zum Teil für die *vermehrte Hypoglykämien* verantwortlich sein; die veränderte motorische und sekretorische Funktion des Gastrointestinaltraktes kann sowohl zu *Obstipation* als auch zu *Diarrhö* oder sogar zu *Stuhlinkontinenz* führen.

Die verminderte Motilität und Kontraktion der Gallenblase begünstigt *die Bildung von Gallensteinen*. Die Störung in der Innervation der Harnblase kann zur Vergrößerung der Harnblase, zu seltener Entleerung der Blase, später auch zu „*ischuria paradoxa*“, und auch wegen des später entwickelten Harnblasenresiduums zu *häufigeren Harnwegsinfektionen* führen, wobei das Wahrnehmen der inflammatorischen Zeichen auch potenziell vermindert ist und das Risiko der Entwicklung einer Sepsis ist viel größer.

Die Schädigung der sympathischen Innervation der Schweißdrüsen beginnt *am Fuß*, demzufolge durch den Flüssigkeitsmangel kommt es zu *trockener Haut* und zu *Hauteinrisse*. Im Gegensatz dazu, *am Oberkörper* erscheint oft eine *kompensatorische Hyperhydrose* in Form von unangenehmen Schweißausbrüchen.

### **Sensomotorische Neuropathie und seltene Neuropathieformen**

Die sensorische Polyneuropathie führt zu den sog. klassischen Symptomen der diabetischen Neuropathie. Es entstehen einerseits pathologische Empfindungen (*positive Symptome*): wegen der längeren Nervenfasern sind *zuerst* in sog. *handschuh-sockenförmiger Lokalisation* die *distale Teile der unteren Extremitäten* *symmetrisch* betroffen, v.a. während der Nacht, in Ruhe leidet der Patient an Parästhesien (*Kribbeln, Ameiselaufen*).

Die „*Allodynie*“ ist ein typisches Phänomen, wobei ein normalerweise nicht schmerzhafter Stimulus (z.B. Berührung der Bettdecke) *brennenden stechenden* oder *krampfartigen Schmerz* auslöst.

Andererseits, der Ausfall von bestimmten Empfindungsvermögen, wie Tasten, Propriozeption, Kälte-, oder Wärmeschmerzempfindung, Vibrations-, oder Schmerzempfinden bezeichnet man als *negative Symptome*: demzufolge *spürt der Patient den Boden nicht*, es entstehen *pathologische Druckpunkte und Schwielen am Fuß*. *Traumatische Verletzungen werden nicht wahrgenommen*, es entstehen *schmerzlose Ulzera*, *der Gang wird unsicher* sein und das *Sturzrisiko steigt*.

An den unteren Extremitäten wegen der nicht gleichmäßigen Innervation führt die motorische Neuropathie zur Dominanz der flexorischen Muskeln, wobei sich später z.B. *Hammerzehe* bildet. Die *Muskelatrophie* und *verminderte Reflexe* verursachen *Fußdeformität*, *gestörten Gang* in schwierigen Fällen sogar *Bewegungsbehinderung*. Die Atrophie der kleinen Handmuskeln kann auch *Ungeschicktheit der Hände* verursachen. Die klassische Formen der sensorischen und autonomen Neuropathien sind progressiv, entstehen langsam über viele Jahren, betreffen sowohl die Extremitäten als auch die Geschlechter gleichermaßen und der Schweregrad hängt von dem (schlecht eingestellten) Kohlenhydratstoffwechsel ab. In den meisten Fällen sind auch andere Spätkomplikationen von Diabetes vorhanden.

Die *selteneren Neuropathieformen* sind eher *für Männer typisch*, die *können auch früher schon am Anfang der „Diabetes Karriere“* und meistens *akut entstehen*, es gibt *kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Neuropathie und der Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels*, und diese Formen reagieren im allgemeinen besser auf die *adequate Therapien*. Die plötzliche Entstehung der oben bei der klassischen sensorischen Neuropathie beschriebenen positiven Symptome ist typisch für die *akute schmerzhafte Neuropathie*. *Mononeuropathie* und *Mononeuropathie multiplex* bedeuten die schmerzhafte Schädigung einer oder mehrerer, von einander weit entfernter peripherer Nerven oder Hirnnerven. Bei *diabetischer Amyotrophie* entstehen als Komponente der motorischen Neuropathie Muskelatrophien, Schmerzen, Muskelzucken oder sogar auch eine Kachexie. Die *Radikulopathie* bedeutet einen einseitigen segmentalen Schmerz, typischerweise bei älteren Patienten, daneben ist auch eine periphere Neuropathie oft vorhanden.

### **Internistische Diagnostik der diabetischen Neuropathie**

Die Diagnose der Neuropathie wird mit der Hilfe der *Anamnese*, der *physikalischen Untersuchung* und bei der autonomen und sensorischer Form zum Teil auch *mit der Hilfe von Instrumenten* gestellt.

Für das Screening der **AN** sind einerseits der *Neuropad* (ein kobalthaltiger blauer Teststreifen wird an die Fußsohle gelegt, bei normaler sudomotorischer Funktion wechselt der Schweiß die Farbe zu rosa) geeignet, andererseits macht die *respiratorische Arrhythmie* (mit bloßem Auge eindeutig gut sichtbare Veränderung der Herzfrequenz *am EKG* während einer tiefen Einatmung) eine schwere AN unwahrscheinlich. Die *Ewing-Teste*, *als kardiovaskuläre Reflexteste*, geben mit der Registrierung von Herzfrequenz-, und Blutdruckveränderungen auf verschiedene Stimuli (Atmungsmanöver, Veränderung der Körperlage, Spannung der

Handmuskeln) numerische Ergebnisse über die parasympathische und sympatische Neuropathien, demzufolge sind sie auch für die Nachfolge des Therapieerfolges geeignet. Die Durchführung dieser letzteren Untersuchung ist bei Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, häufige Extrasystolen), bei unbehandelter Hypertonie, bei akuter Herz-, oder Lungenerkrankung und im Fall von schweren Retinopathie kontraindiziert.

Die *Stimmgabel nach Rydel-Seiffer* und das *Semmes-Weinstein Monofilament* sind als Screeningteste der **sensorischen** Neuropathie verwendbar. Bei der vorherigen Untersuchung testet man das Vibrationsempfinden der dicken Nervenfasern solchermaßen, indem man die angeschlagene Stimmgabel an die Spitze der großen Zehe, an die innere Knöchel und an die Extensorseite des Tarsometatarsalgelenks des II. Fingers setzt; Vibrationswahrnehmung  $\leq 5/8$  bedeutet eindeutig pathologisches Empfinden. Während der letzteren Untersuchung überprüft man das Protektionsempfinden, indem man das Wahrnehmen eines durch das angebogene Monofilament ausgeübten konstanten Druckes an verschiedenen Punkten der Fußsohle testet. Invasive und elektrophysiologische Untersuchungen werden in der Neurologie durchgeführt.

### **Differenzialdiagnostik der diabetischen Neuropathie**

Die Neuropathie kann aus vielen internistischen Gründen oder wegen anderen Erkrankungen bzw. toxischen Schäden entstehen, die häufigsten Ursachen werden in der Tabelle dargestellt.

**Tabelle: Häufigste Ursachen von Neuropathien**

<b>Internistische Erkrankungen</b>	<b>Andere Ursachen</b>
Diabetes mellitus	Chronischer Alkoholkonsum
Hyper-/Hypothyreose	Paraneoplasien
Chronische alkoholische und nicht-alkoholische (z.B.: chronische Hepatitis C Virusinfektion) Lebererkrankungen	Intoxikationen – Schwermetalle; Kohlenmonoxid; Medikamente z.B.: Sulfonamid, Metronidazol, Gentamycin, usw.
chronische Nierenerkrankung, Urämie	Infektionen (z.B.: Lyme-Krankheit, HIV, Varicella zoster, Sepsis, usw.)
Hematologische Krankheiten, Porphyrinen	direkter Schaden der peripheren Nerven (z.B.: Tuberkulose)
Entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorption–Vitamin B Mangel / Folsäuremangel	Allergien (z.B.: nach Tetanus-Impfung, Medikamente, usw.)
Systemische Autoimmunerkrankungen (z.B.: SLE, Vaskulitis)	genetische Ursachen

In Ungarn die häufigste Ursache der Polyneuropathie ist eindeutig der Diabetes mellitus. Die schmerzhafteste Form der Neuropathie muss man vor allem von der *obliterativen*

*arteriellen Verschlusskrankheit* – d.h. von einer makroangiopatischen Komplikation des Diabetes – unterscheiden. Für die diabetische Neuropathie sind die folgenden Merkmale typisch: Ruheschmerz, Empfindungsstörung, verminderte Sehnenreflexe, warm-trockener Fuß mit trophischen Störungen an den Druckpunkten, gut tastbarer Puls und positive Testergebnisse für sensorische/motorische/sudomotorische Dysfunktion. Im Fall der Makroangiopathie der Fuß ist kalt, der Puls ist nicht tastbar, die Schmerzen werden beim Gehen schlimmer, die neuropathische Testergebnisse sind negativ, und die Nekrose entsteht eher an den Zehenspitzen. Oft sind Neuropathie und obliterative Verschlusskrankheit parallel vorhanden, demzufolge ist es verständlich, dass leider auch in Ungarn der *diabetische Fuß* am häufigsten im Hintergrund der nicht-traumabedingten Amputationen steht.

### **Therapie der diabetischen Neuropathie**

Im therapeutischen Plan muss man die folgenden Aspekte bei jedem Typ der diabetischen Neuropathie als **primäre Aspekte** im Auge behalten: **gute Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels** bzw. die **Therapie von anderen Faktoren die einen wesentlichen Einfluss auf die Progression ausüben.**

Sowohl bei der AN als auch bei den **sensomotorischen Neuropathien** spielt die *nicht-medikamentöse Behandlung* auch eine große Rolle: bei orthostatischer Hypotonie Kompressionsstrumpf tragen, reichliche Flüssigkeitsaufnahme sichern, Vermeiden der raschen Veränderung der Körperposition, Absetzen der peripheren Vasodilatoren und Absetzen der Diuretika, die die Hypotonie verschlechtern; bei trockenem und insensiblen Fuß muss man die untere Gliedmaßen feucht halten, Fußtrauma vermeiden und den Zustand des Fußes sich selbst regelmäßig kontrollieren; Training der Hypoglykämie-Wahrnehmung ist auch sehr wichtig!

Für die AN und auch für die **sensomotorische Neuropathie** gibt es grundsätzlich zwei Behandlungsformen: einerseits eine *kausale medikamentöse Therapie*, wobei die verschiedene Präparate die an mehreren Stellen des Pathomechanismus wirken und die Progression dieser Komplikation verlangsamen; und eine *symptomatische medikamentöse Therapie* - die die Symptome lindert. Diese medikamentösen Behandlungen können anhand des Schweregrades und zu den verschiedenen Patientengruppen passend entweder parenteral in Form einer Kurtherapie, oder auch in Form von einer sequentiellen Therapie appliziert werden (**Tabelle**).

Die kausale und die symptomatische Mittel können miteinander auch innerhalb einer Gruppe (kausale/symptomatische Therapie) in Kombination eingesetzt werden.

Die Alpha-Liponsäure wirkt hauptsächlich als Antioxidant, dagegen Benfotiamin wirkt indem es die - durch Hyperglykämie aktivierte - pathogenen Stoffwechselwege hemmt.

Pregabalin und Gabapentin sind zwar Antiepileptika, sie hemmen aber auch die Freisetzung von Transmitter in den Nervenenden, wo das Schmerzempfinden übermittelt wird. Duloxetin hat zwei Effekte: neben der antidepressiver Wirkung steigert auch den Effekt der schmerzstillenden spinalen absteigenden Nervenbahnen. Die Verwendung von NSAR in der symptomatischen Therapie der Neuropathie ist ein Fehler, weil man dem Patienten damit nicht hilft, sogar nur den Patient der potenziell schweren Nebenwirkungen der Medikamente aussetzt.

Es gibt viele andere symptomatisch wirkende Medikamente für AN, z.B. bei Orthostase, Diarrhö, oder Obstipation, weiterhin bei der Therapie der erektilen Dysfunktion verwendet man die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, die die Endotheldysfunktion verbessern (siehe Patomechanismus!).

**Tabelle: Die wichtigsten Medikamente für die kausale und symptomatische Therapie der diabetischen Neuropathie**

<b>Kausale Behandlung</b>	<b>Symptomatische Therapie</b>
Alpha-Liponsäure	Pregabalin
Benfotiamin	Gabapentin
	Duloxetin

Wenn man die Diabetische Neuropathie zur Zeit diagnostiziert und adäquat behandelt, dann kann man sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität der betroffenen Diabetiker wesentlich verbessern.

## **Kapitel 16.**

### **Diabetische Nephropathie**

*Dr. István Wittmann*

#### **Definition**

Eine diabetische Nephropathie haben jene Zuckerkrankte, bei denen neben einem akzelerierten Nierenfunktionsverlust auch irgendein Stadium der Proteinurie (Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Proteinurie oder ein nephrotisches Syndrom) besteht; oder neben einem andauernden und effektiven Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, die Nierenfunktionsverlust in der Präsenz von Normalalbuminurie stattfindet und es besteht nicht der Verdacht auf eine andere Nierenerkrankung, bzw. bei der histologischen Auswertung der Nierengewebe findet man Zeichen, die auf eine diabetische Nephropathie hinweisen.

#### **Epidemiologie**

Bis 40% aller Zuckerkranken haben eine Nephropathie, und diabetische Nephropathie ist einer der häufigsten Gründe der terminalen Niereninsuffizienz in den Ländern mit einem westlichen Lebensstil.

#### **Pathogenese**

Pathogenese: Genetische Prädisposition: Es sieht aus, als spielten die Polymorphismen des RAAS eine Rolle bei der Pathogenese und der Progression der diabetischen Nephropathie. Jene Zuckerkrankte, die bestimmte Varianten sowohl der Aldose Reductase als auch die der GLUT1 tragen, haben ein neunfaches Risiko in Betracht auf diabetische Nephropathie. Die Expression von Varianten des eNOS kann auch der Pathogenese der diabetischen Nephropathie beitragen, was eine Blutdruck-unabhängige Wirkung ist. Anhand menschlicher Experimente fördert ein Polymorphismus des eNOS in Interaktion mit dem Polymorphismus des Methylene-Tetrahydrofolate-Reduktasen das Risiko der Mikroalbuminurie. Letzterer Gen-Polymorphismus steht im Zusammenhang mit dem Metabolismus des Homozysteins, das sich an die oxidativer Stress-Hypothese anschließt. Anhand einer neulich veröffentlichte Meta-Analyse ist ein Polymorphismus der SOD2 fähig, das Risiko der diabetischen

Nephropathie um 20% zu vermindern. Träger von Apolipoprotein E4 haben ein 2,25-fach erhöhtes Risiko der diabetischen Nephropathie im Vergleich zu anderen E Allelen.

Pathogenese: Epigenetischer Aspekt: Im Hintergrund der epigenetischen Veränderungen stehen Acetylation/Desacetylation der Lysin Aminosäure des Histons, oder Methylation/Demethylation der Lysin und Arginin Aminosäuren. Beide Richtungen (Acetylation/Deacetylation, Methylation/Demethylation) beider Prozesse (Acetylation, Methylation) werden von unterschiedlichen Enzymen katalysiert. Die Methylation ist eine längere, mehr stabile Modifikation, aber beide, sowohl Methylation als auch Acetylation führt zu der Aktivierung von Genen. Nicht nur der Histon, aber auch die DNA ist fähig methyliert zu werden, und in der Zuckerkrankheit wie auch in der chronischen Nierenerkrankung kann eine Hypomethylation der DNA beobachtet werden. Die Hyperglykämie kann durch epigenetische Prozesse, durch das "Metabolischen Gedächtnis" zu diabetischen Komplikationen, wie zur diabetischen Nephropathie führen.

Pathogenese: Hämodynamischer Aspekt: Die Beurteilung des wichtigsten Faktors bei dem hämodynamischen Aspekt, der Hyperfiltration, ist durch methodische Probleme erschwert, vor allem Unsicherheiten bei der Bestimmung des GFR. Unsicher ist auch die relative Kinetik der Nierenvergrößerung und der Hyperfiltration, aber beide sind für die Nierenbeteiligung in Diabetes charakteristisch. Unter den Ursachen der Hyperfiltration findet man den oxidativen Stress, eine vermehrte Sekretion des VEGF, die Insulinwirkung, und eine vermehrte Expression des SGLT2. Da es zur Zeit keine klinische Studien im Betracht auf den Ablauf des GFR oder der Albuminurie zur Verfügung stehen, die lang genug wären, eine ausreichende Anzahl von Patienten untersucht hätten und das GFR auch zuverlässig dokumentiert hätten, ist momentan die Therapie der Hyperfiltration nicht begründet. Man kann annehmen, dass auch diese durch Hemmung des RAAS positiv beeinflusst werden kann, aber um dies als eine Aussage zu betrachten, bräuchte man weitere Studien.

Pathogenese: Metabolischer Aspekt: Eine wichtige Komponente der metabolischen Dysfunktion, die Hyperglykämie, ist fähig, in den Zellen eine Glükotoxizität auszulösen, die z.T. die Zellen direkt schaden kann, und zum Anderen auch zu Insulinresistenz führen. Die Insulinresistenz kann auch die Funktion der in der Filtrationsbarriere eine Rolle spielenden Podozyten soweit verändern, dass sich ein Großteil der in der diabetischen Nephropathie typischen Veränderungen deswegen entwickelt werden. Aber auch die Möglichkeit besteht, dass die Wirkung der Insulinresistenz auf die Podozytenfunktionen auch in der Entwicklung

anderen nicht-diabetischen Nephropathien (wie z.B. Nierenschaden im Zusammenhang mit Adipositas, oder evtl. eine sekundäre fokale segmentale Glomerulosklerose), oder bei der Progression anderen Nierenerkrankungen (wie z.B. IgA Nephropathie) eine Rolle spielt.

Pathogenese: Oxidativer Stress-Aspekt: Die Schädigung durch freie Radikale, die Verletzung der Redoxregulation betrifft alle Zellen der Niere. Es kann unterschiedliche Pathologische Prozesse in Gang setzen, abhängig von der Regenerationsfähigkeit der Zelle. Die Zuckerkrankheit ist ein Musterbeispiel der Störung der Redox-Regulation, im Hintergrund wessen die reduzierende Fähigkeit der Glukose steht, durch die ein Elektron mit einem ungepaarten Spin auf unterschiedliche Moleküle übertragen werden kann, das zu derer extrem erhöhte Reaktivität führt, und den Zellen dadurch schadet. Prozesse der freien Radikale und andere Wirkungen können in Diabetes zu einer tubulointerstitiellen Hypoxie und dadurch zu frühen Vitamin-D- und Erythropoetinmangel führen. Die Aktivierung des RAAS, die Wirkung der Zytokine und der AGE führen alle auf einem subzellulären Ebene zu frei Radikal Prozesse. Deswegen ist die RAAS-Hemmung, das Streben zu einer guten metabolischen Kontrolle bedeutet auf einer subzellulären Ebene nicht anders als die Normalisierung der Redox-Bilanz.

Pathogenese: Nicht-enzymatische Glykation: Die nicht-enzymatische Glykation führt durch Schäden in allen Teilen der Niere zu einer abnormen Proteinurie und zu einem Verlust des GFR. Dies ist eins der leitenden pathophysiologischen Faktoren der diabetischen Nephropathie. Leider gibt es für die Hemmung der Glykation kein bewehrtes, in der klinischen Praxis auch benutzbares Mittel.

Pathogenese: Zytokine: Im Hintergrund der subklinischen Entzündung kann eine vermehrte Produktion der Zytokine beobachtet werden. Die wichtigste Wirkung in der diabetischen Nephropathie haben TNF-alpha und das profibrotische TGF-beta.

Pathogenese: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System: Bei der Entwicklung der diabetischen Nephropathie spielt auf das Ebene der Zellen und Gewebe die Aktivierung des RAAS eine dominante Rolle. Im Hintergrund der Insulinresistenz, des oxidativen Stress, der nicht-enzymatischen Glykation, der Zytokinwirkung findet man immer die Aktivierung des RAAS. Hyperglykämie und die nicht-enzymatische Glykation sind an sich fähig das RAAS zu aktivieren.

## **Histologie**

Bei der Wahrscheinlichkeit der diabetischen Nephropathie führt man keine Nierenbiopsie durch, die Diagnose muss klinisch gestellt werden. Die glomeruläre Schäden in der diabetischen Nephropathie sind eine Verdickung der GBM, die mesangiale Expansion, der Kimmelstiel-Wilson Nodularsklerose und die ausgeprägte Glomerulosklerose. Diese werden durch tubulointerstitiellen und vaskulären Schäden ergänzt.

## **Diagnose**

Die klinische Diagnose der diabetischen Nephropathie beruht auf drei Säulen: die Diagnose des Diabetes Mellitus, der Mikroalbuminurie/Proteinurie und des GFR-Verlust. Wie es bei der Definition bestimmt wurde, ohne Histologie kann nur eine Ausschlussdiagnose gestellt werden. Wie es bei dem klinischen Verlauf erleuchtet wird, schließt eine mangelnde Mikroalbuminurie/Proteinurie die Diagnose der diabetischen Nephropathie heutzutage nicht mehr aus. Die Diagnose kann unterstützt werden, wenn wir bei einem Zuckerkranken Hyperfiltration, oder bei der Ultraschalluntersuchung Vergrößerung der Nieren finden. Das Fehlen dieser Zeichen schließt die Diagnose aber nicht aus.

## **Differenzialdiagnose**

Es wird zu einer Nierenbiopsie geraten (außer den allgemeinen Bedingungen) bei einem Zuckerkranken (besonders in Typ 2), wenn der Patient eine glomeruläre Hämaturie aufweist, oder im Vergleich zum Nierenschaden keine oder nur leichte Retinopathie aufweist, oder man eine frühe (innerhalb 5 Jahre nach der Diagnose der Zuckerkrankheit) und schwere (nephrotische) Proteinurie, eine frühe und rasche Abnahme der Nierenfunktion bemerken kann. Eine Hämaturie kann auch durch einen Diabetes-assoziierte Harnwegsinfekt, Malignom, arterielle oder venöse Thrombose/Embolie und Papillanekrose ausgelöst werden. In diesen Fällen kann man aber immer normale Morphologie der roten Blutkörperchen beobachten, und eine Nierenbiopsie ist nicht nötig.

## Klinisches Bild, Stadien und Prognose (Tabelle)

**Tabelle: Stadien der DNP**

<b>DNP Stadium</b>	<b>Europäische Klassifikation</b>	<b>Klassifikation anhand des GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
Stadium 1.	Normoalbuminurie, Hyperfiltration	>90
Stadium 2.	Normoalbuminurie, Filtration nimmt ab	60-89
Stadium 3.	Abnormale (30-300 mg/Tag) Albuminurie, Filtration nimmt ab	30-59
Stadium 4.	Abnormale (>300 mg/Tag) Albuminurie, Filtration nimmt ab	15-29
Stadium 5.	Terminale Niereninsuffizienz	<15

Neue Ereignisse im Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie: Die Schwelle der Hyperfiltration (125, 130, 135 ml/min), sollte wegen dem über dem Alter von 40 Jahren einsetzenden, und ungefähr 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> jährlichen Abfall im GFR folgendermaßen korrigiert werden: 125(130,135) - (Alter - 40).

Wir haben bis jetzt keine Daten darüber, wie die Prognose der Nierenkranken, die durch eine RAAS-Hemmung oder durch eine Statinbehandlung normalalbuminurisch sind, aber deren Nierenfunktion eingeschränkt oder normal ist. Aber diese Frage hat eine immer zunehmende Wichtigkeit, denn wir haben früher gesagt, dass es in den Zuckerkranken keinen manifesten Nierenschaden ohne abnorme Albumin- und Proteinurie gibt. Heutzutage sehen wir aber, dass ein solcher Zustand wegen der breiten Benutzung der RAAS-Inhibitoren und Statine immer häufiger wird.

Suche nach einer abnormen Albuminurie: Eine einzige Albuminurie-Bestimmung reicht nicht aus, weil die intraindividuelle Variabilität hoch ist, deswegen reden wir über eine abnorme Albuminurie nur, wenn 2 von 3 Bestimmungen positiv werden. Es gibt auch Gründe,

diefähig sind, eine transiente Positivität zu erzeugen, daher kann man die Diagnose einer abnorme Albuminurie nur nach Ausschluss dieser gestellt oder verworfen werden. Wenn ein Zuckerkranker keine abnorme Albuminurie aufweist, eine jährliche Kontrolle ist angesagt. Eine Albuminurie Bestimmung ist bei Typ 1 Diabetikern 5 Jahre nach der Diagnose des Diabetes, bei Typ 2 Diabetikern sofort bei der Diagnose der Zuckerkrankheit durchzuführen. Man spricht von einer Normalalbuminurie, wenn im 24-Stunden Sammelurin die Albuminmenge  $< 30$  mg, in einer nicht gesammelten Urinprobe der Albumin/Kreatinin Quotient  $< 3,0$  mg/mmol ist. Wenn der Patient keine Urinprobe sammelt, ist der Albumin/Kreatinin Quotient zu benutzen.

Das Entstehen der abnormen Proteinurie und Albuminurie: Die anatomischen Strukturen in den Nieren, die vor dem Proteinverlust schützen, sind das Endothelium, der glomeruläre Basalmembran, das Podozyt, und der sog. „Schlitzmembran“, der sich zwischen den Fußfortsätzen spannt. Eiweiß kann in den Urin nur gelangen, wenn die Resorptionskapazität der proximalen Tubuluszellen erschöpft wird.

Die Bedeutung der abnormen Proteinurie und Albuminurie: Bei einem Patienten mit einem abnormen Albuminurie, sollte außer Nierenerkrankung, auch nach Dyslipidämie, Obesität, Hypertonus und mikro- und makrovaskulären Komplikationen gesucht werden.

Die Bestimmung der Albuminurie: Heutzutage wird Albuminurie routinemäßig durch immunologische Methoden gemessen. Stark verbreitete Methoden sind die Immun-Nephelometrie und die Immun-Turbidimetrie.

Faktoren, die die Bestimmung der abnormen Albuminurie beeinflussen: Es gibt eine Körperlage-abhängige, d.h. posturale oder orthostatische Proteinurie. Die Bedeutung derer ist fraglich. Auch klinisch manifeste Harnwegsinfektionen, die meisten entzündlichen Erkrankungen, akutes Fieber, körperliche Aktivität, Herzversagen oder diätetische Eiweiß-Überladung kann eine transiente Proteinurie bewirken. Bei der Bestimmung der Albuminurie aus einer gespeicherten Probe muss man damit rechnen, dass man eine verminderte Konzentration misst. Das gilt auch beim Aufbewahren bei  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Faktoren, die die Progression der abnormen Albuminurie beeinflussen: Die höhere Albuminausscheidung, das  $\text{HbA}_{1c}$  und das Wert des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), eine Kardiovaskuläre Krankheit in der Krankengeschichte, der Blutdruck, das Rauchen, das Körpergewicht scheinen entscheidend bei der Progression der Albuminurie zu sein.

Der Zusammenhang zwischen Blutdruck und der diabetischen Nephropathie: Früher haben die Leitlinien den Blutdruck  $< 130/80$  mmHg als Ziel gesetzt, wenn die Proteinurie weniger als 1 gr/Tag beträgt, und  $< 125/75$  mmHg wenn die Proteinurie mehr als 1 gr/Tag beträgt; heute aber setzten sie mehr permissive Ziele aus (sie schlagen ein Wert  $< 140/90$  mmHg vor). Vielleicht ist es ratsam, eher über ein Ziel-Blutdruckbereich zu reden, da wir wissen, dass die zu tiefe Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks die Mortalität eher erhöht. Deswegen sollte der Systolische Wert nicht niedriger als 100 mmHg sein, und das diastolische nicht unter 60 mmHg gehen. Höchstwahrscheinlich müssen wir auch hier ein Wert auf die individuelle Therapie legen, und wenn wir ein Zielwert für den Blutdruck setzen wollen, müssen wir auch die Komorbiditäten, das Alter und Geschlecht des Patienten, sein Lebensstil und seine Lebenserwartungen auch in Betracht ziehen. Um das Ziel zu erreichen, müssen wir im Allgemeinen 2-4 Antihypertensiva kombinieren.

Die Rückkehr der diabetischen Nephropathie nach der Nierentransplantation: Wenn die diabetische Nephropathie in der transplantierten Niere zurückkehrt, dann ist für die Bildung eines leichteren Schadens auch eine kürzere Zeit genug, als im Falle der eigenen Nieren.

Der Zusammenhang zwischen Albuminurie und kardiovaskuläre Erkrankungen: In Diabetikern gibt es eine parallele Progression der Nierenkrankheit und der kardiovaskulären Erkrankungen. Das kann folglich erklärt werden: dieselben Risikofaktoren (Rauchen, Komponente des metabolischen Syndroms) führen zu einer abnormen Albuminurie und Nierenschaden, wie zur Entwicklung kardiovaskulären Erkrankungen.

Die gemeinsame Auswertung des GFR und der Albuminurie: Um das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Nierenversagen zu schätzen, müssen die Albuminurie und das GFR zusammen benutzt werden. Diese Methode hat eine hohe Produktivität, ist leicht verfügbar und billig.

## **Die Therapie der diabetischen Nephropathie**

Glykämische Behandlung der diabetischen Nephropathie: Wie die Leitlinien es zustimmend festlegen, ist das Streben nach Normoglykämie sowohl in Typ 1 als auch in Typ 2 Diabetes fähig, das Erscheinen und die Progression der abnormen Albuminurie zu bremsen. Es scheint, als wäre die glykämische Kontrolle bei einer schon etablierten Nephropathie nicht

mehr so wirksam, was das Aufhalten der Progression angeht. Beim Streben nach Euglykämie darf man nicht vergessen, dass es bei der Mortalität ein ideales HbA<sub>1c</sub> Bereich gesetzt werden kann, da die Mortalität unter und über diesem Bereich auch zunimmt. Um das Risiko der diabetischen Nephropathie zu vermindern, sollte man nach Werten im unteren Teil dieses Bereichs streben.

Die Benutzbarkeit der oralen Antidiabetika sollte einzeln, anhand des GFR gewogen werden, wir wissen über Gliquidone, über Pioglitazon, über die Gliptine und über Insulin, dass sie in allen Stadien der Nierenerkrankung benutzt werden können.

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS): Nach den neuesten Leitlinien sind für die Behandlung bei Zuckerkranken mit einer abnormen Albuminurie (außer der Zeit der Schwangerschaft bei Frauen) mit ACEI oder ARB empfohlen. Bei Typ 1 Diabetikern kommen eher die ACE Hemmer in Frage, bei Typ 2 Diabetikern auch ARBs geeignet sein. Wenn bei diesen Patienten auch eine Einschränkung des GFR zu beobachten ist, kommt eine ARB-Behandlung in Frage. Bei einem Intoleranten gegen ACE Hemmer oder ARBs, kann ein Mittel aus der anderen Gruppe gewählt werden. Eine Kontrolle des Serumkreatinins und des -kaliums ist bei ACE Hemmer oder ARB Behandlung nötig. Die Normalisierung der Proteinurie ist ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung der Zuckerkranken. Die RAAS-Blockade sollte auch bei Einschränkung der Nierenfunktion nicht aufgehoben werden, denn sie ist weiterhin nötig für die Prävention von kardiovaskulären Schäden bei den Zuckerkranken.

Die Reihenfolge der Wahl antihypertensiven Medikamente in diabetischer Nephropathie: In diabetischer Nephropathie kann folgende Reihenfolge der Antihypertensiva gestellt werden (die Zahlen bedeuten die Reihenfolge der Wahl):

1. RAAS-Hemmung
2. Diuretika und/oder Kalziumkanalhemmer
3. Betablocker (kardioselektiv, metabolisch neutral, PAVK-neutral, aber wenn in der Krankengeschichte Myokardinfarkt oder Herzversagen vorkommt, dann in erster Linie zusammen mit RAAS-Hemmer)
4. Im zentralen Nervensystem wirkende Stoffe oder Alpha<sub>1</sub>-Blocker
5. Direkter Vasodilatator

Lipidsenkende Therapie: Die Statine (außer Rosuvastatin) sind fähig die Albuminurie, die Proteinurie zu senken, einige Studien haben sogar eine günstige Wirkung auf den GFR-

Verlust beschrieben. Das Fenofibrat kann die Albuminausscheidung sowohl in Mikro- als auch in Makroalbuminurie signifikant vermindern, welche Wirkung unter den Patienten mit Hypertriglyzeridämie mehr ausgeprägt ist, und das Fenofibrat ist auch fähig, die Progression der Albuminurie aufzuhalten. Es scheint sogar in Betracht auf den GFR-Verlust vorteilhaft zu sein.

Die Rolle der Diät: In CKD-Stadien 1-4 sollte die Natriumzufuhr  $< 2,3$  g/Tag, die Fettzufuhr  $< 30\%$  der gesamten Kalorienzufuhr, die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren  $< 10\%$  der gesamten Kalorienzufuhr, die Cholesterinzufuhr  $< 200$  mg/Tag, und die Kohlenhydratzufuhr 50-60% der gesamten Kalorienzufuhr sein. Die Eiweißzufuhr sollte 0,8 g/Tag sein.

Die Rolle der Gewichtabnahme: Die Gewichtabnahme war fähig bei übergewichtigen Diabetikern und nicht-Diabetikern die Proteinurie zu vermindern, was die GFR betrifft, sie hat sich vermindert (wenn die Patienten hyperfiltriert hatten) oder ist stabil geblieben.

Das Abgewöhnen des Rauchens: Obwohl es aus ethischen Gründen nicht zu randomisierten, kontrollierten Studien kam, die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Abgewöhnen des Rauchens einen großen Vorteil in Betracht auf die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie bedeutet.

Neue, in menschlichen Studien bewehrte Therapiemöglichkeiten: Von Vitamin D und seinen Analoga konnte bei Paricalzitol bewiesen werden, dass es zu einer Verminderung der Albuminurie führt, und zu keinen bedeutenden Nebenwirkungen führt. Die Glitazone haben laut einer Metaanalyse die Proteinurie verringert. Das Pentoxiphyllin konnte in einer randomisierten Studie zu einer signifikanten Abnahme der Albuminurie führen unter Patienten mit einer abnormen Albuminurie ( $> 300$  mg/Tag, 9 Studien), aber war wirkungslos bei einer weniger ausgeprägten Albuminurie (30-300 mg/Tag, 4 Studien). Die Aldosreduktase Hemmer sind seit 40 Jahren bekannt und geforscht, bis dato wurde die Wirkung auf die Albuminurie nur in einer Studie bei Typ 1 Diabetikern mit einer Albuminurie untersucht, dort hat man eine signifikante Verbesserung gefunden. Die Endothelin Inhibitoren können wenn sie zu RAAS-Hemmer gegeben werden, die Proteinurie vermindern, leider erhöhen sie aber die Häufigkeit der Ödeme, und einer der Mittel auch die Häufigkeit des Herzversagens. Weitere Studien sind nötig, um die Vorteile und Nachteile aufzumessen.

## **Kapitel 17.**

### **Mikrovaskuläre Komplikationen der Diabetiker: Fokus auf das Auge**

*Dr. Biró Zsolt*

Die Augenkomplikationen bei Diabetes sind mit der „Retinopathia Diabetica“ nicht immer gleich; Diabetes kann praktisch jeden Teil des Auges betreffen. Die Augenkomplikationen teilen wir in extraokuläre und okuläre Komplikationen ein.

Zu den extraokulären Komplikationen gehören die Lidrandentzündung (Blepharitis), gelbe Einlagerungen der Haut (Xanthelasma), die Parese der äußeren Bewegungsmuskeln (v.a. der VI. Hirnnerv, Nervus abducens, und der III. Hirnnerv, Nervus oculomotorius) sowie die pathologische Erweiterung der Bindehautgefäße.

Zu den okulären Komplikationen müssen die herabgesetzte Sensibilität der Hornhaut (Cornea) - weswegen es oft zu oberflächlichen, epithelialen Verletzungen kommt -, das Glaukom und die Abnahme der Lesekompetenz gezählt werden sowie die Veränderungen der Augenlinse, die Myopisierung bzw. die Kataraktbildung, die diabetische Retinopathie und unter den Sehnervkrankheiten die anteriore ischämische Optikusneuropathie.

Die oben aufgeführten Komplikationen genauer und detaillierter dargestellt:

Bei 80-90% der Diabetiker kommt es zur bakteriellen Bindehautentzündung, die Anzahl der Becherzellen der Bindehaut reduziert sich und dies kann zur Keratose führen. Oft sind Gefäßerweiterungen auf der Bindehaut des Augapfels zu sehen. Auch die Zusammensetzung des Tränenfilms ändert sich und dies führt zur verringerten Cornea-Sensibilität und dadurch wiederum zu Verletzungen. Die Tränenfilmaufrisszeit - die bei Gesunden mindestens 20 Sekunden beträgt - wird deutlich kürzer, denn die Verteilung und die Stabilität des Tränenfilms auf der Hornhautoberfläche sind beschädigt. Die oberflächliche Entzündung der Hornhaut (Keratitis punctata) und rückkehrende Hornhauterosionen sind auch mit der Verringerung der Cornea-Sensibilität und mit der verringerten Adhäsion zwischen den Epithelzellen und den Zellen der Basalmembran zu erklären. Kontaktlinsen können bei Diabetikern problematisch sein, es kommt oft zu Hornhautödemen und Endothelbeschädigungen.

Die schwerwiegendste Komplikation des Diabetes stellt die Gefäßneubildung auf der Iris (Neovaskularisation) dar, die sich meistens um den Rand der Pupille befindet, es kann aber auch die gesamte Oberfläche der Iris und der Kammerwinkel betroffen sein. Grund ist

die durch die Beschädigung der Netzhautkapillaren verursachte Hypoxie. Im Falle der sog. proliferativen Retinopathie wird sie in 60% beschrieben.

Die Pupille der Diabetiker ist enger (Myose) und reagiert auf mydriatische Tropfen abgeschwächt; der Grund dafür ist die verringerte Innervation des Musculus dilatator pupillae infolge der diabetischen Neuropathie.

Die Uveitis (Regenbogenhautentzündung oder Entzündung des Augeninneren) kommt bei Diabetikern auch häufiger vor. Das auf Gefäßneubildung basierte Glaukom ist Folge der Vaskularisation der Regenbogenhaut. Die neu einwachsenden Gefäße hindern den Abfluss des Kammerwassers im Kammerwinkel mechanisch, demzufolge erhöht sich der Augeninnendruck. Die Form der Pupille wird unregelmäßig, das Auge rot und schmerzhaft und ohne Behandlung (Normalisierung des Augeninnendrucks) verliert der Patient die Sehvermögen.

Eine schwankende Brechkraft ist auch charakteristisch bei Diabetes, der schwankende Blutzucker lässt auf Grund deutlicher Änderungen des Glucosegehaltes des Kammerwassers die Linse anschwellen. Die Glykosylierung der Linsenproteine reduziert die Linsentransparenz, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Katarakt (grauer Star) unter Diabetikern 2- bis 4-fach erhöht ist. Die Katarakt entwickelt sich bereits im früheren Alter, das Risiko wird durch Nierenerkrankungen, das Alter, einen schlecht eingestellten Diabetes (hohes HbA<sub>1c</sub>) und die Dauer der Diabeteserkrankung erhöht. Die einzige Therapie einer reifen Katarakt ist die Operation.

Im Augenhintergrund befindet sich häufig (in 7%) ein Makulaödem, welches ein Ödem bzw. eine Schwellung der zentralen Netzhaut bedeutet. Nach epidemiologischen Daten ist das Makulaödem und nicht die Retinopathie die Hauptursache für Sehverlust bei Diabetes. In der Behandlung ist die Eliminierung der systemischen Risikofaktoren (Hyperglykämie, Hypertension, Hyperlipidämie). Bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems die neuere, intravitreale Behandlungen (mit anti-VEGF Antikörper wie ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, oder mit Korticosteroiden wie Dexamethasone, Triamcinolone, Fluocinolone) sind effektiver als die Argon-Laser-Behandlungen. Laser-Photokoagulation ist immer noch die Gold-Standard Behandlungsoption bei der diabetischen Retinopathie.

## **Retinopathia diabetica**

Risikofaktoren: Dauer der Diabeteserkrankung, niedriges Alter, hohes HbA<sub>1c</sub>, hoher Blutdruck, Rauchen, Alkoholkonsum, Lebensart und Schwangerschaft. Bei der diabetischen Retinopathie werden drei unterschiedliche Phasen unterschieden, wobei es bei der Prae-Retinopathie keine Fundusläsionen gibt. Im Falle einer mäßigen Hintergrundretinopathie gibt es auf der Retina Mikro-Aneurysmen, Blutungen, harte und weiche Exsudate und sogar Ödeme. Mit der Zunahme der Ischämie nehmen die Anzahl und das Ausmaß der Symptome zu. Im Stadium der proliferativen Retinopathie kommt es zu Gefäßneubildungen, die aus dem Netzhautniveau, bevorzugt aus der Papille und großen Gefäßen der Netzhaut, in den Glaskörperraum wachsen. Auch Blutungen der Glaskörperoberfläche sowie hinter dem Glaskörper können beobachtet werden, welche dann zu einer traktiven Netzhautablösung führen können.

Die Kontrollen der Diabetiker müssen intensiviert erfolgen, bei Prae- und Hintergrundretinopathie reicht meistens jährlich eine Kontrolle, bei proliferativer Retinopathie kann die Kontrolle sogar 2- bis 4-monatlich notwendig sein. Bei schwangeren Frauen mit Diabetes ist die Augenuntersuchung im ersten Trimester besonders wichtig, danach sollte sie mehrmals während der Schwangerschaft je nach individuellem okulären Befund erfolgen.

## **Kapitel 18.**

### **Hypertonie und Diabetes mellitus**

*Dr. István Wittmann*

#### **Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ-1**

Mit der Entstehung einer Hypertonie ist in einem jungen (im Alter unter 30-40 Jahren) Typ-1-Diabetiker erst dann zu rechnen, wenn eine mit Diabetes mellitus assoziierte Nierenerkrankung sich entwickelt. Wenn weder abnormale Albuminausscheidung noch GFR-Verminderung besteht, und bei einem jungen Typ-1-Diabetiker eine Hypertonie erscheint, besonders bei einer resistenten Bluthochdruck-Erkrankung, soll geprüft werden, ob es um eine sekundäre Hypertonie handelt. Die Hypertonie eines älteren Typ-1-Diabetikers (im Alter über 40-50 Jahren) kann auch primär sein, besonders dann, wenn Übergewicht, eventuell metabolisches Syndrom vorhanden sind.

Eine Hypertonie einer schwangeren Patientin mit Typ-1-Diabetes kann auf eine schwangerschaftsassozierte Nierenerkrankung eventuell auf Präeklampsie hindeuten.

#### **Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ-2**

Da Diabetes mellitus Typ-2 und dessen Vorstufen (IGT, IFG) oft als Teil des metabolischen Syndroms erscheinen, und Hypertonie eine Komponente des metabolischen Syndroms ist, kann man sich darüber nicht wundern, dass primäre Hypertonie oft vor oder gleichzeitig mit dem Diabetes mellitus Typ-2 auftritt. Es ist jedoch auch keine Seltenheit, dass sie nach dem Diabetes mellitus Typ-2 beginnt, und dies muss, ähnlich wie bei Typ-1-Diabetes, den Verdacht einer Nierenbeteiligung wecken. In diesem Fall sollten die Messung der Albuminausscheidung und die Bestimmung der GFR immer durchgeführt werden. Darüber hinaus können noch primärer Hyperaldosteronismus (dieser verursacht ein klinisches Bild, das dem des metabolischen Syndroms ähnlich ist) und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom in Frage kommen.

#### **Hypertonie bei anderen Diabetesformen**

Hypertonieformen ausgelöst durch endokrine Erkrankungen (außer einem primären Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose und Krankheiten mit einer Überproduktion von Kortisol und Wachstumshormon usw.) oder die, die bei iatrogenem Diabetes auftreten, sind gut bekannt.

Den Zusammenhang zwischen iatrogenem Diabetes und Hypertonie wird etwas detaillierter diskutiert, was durch ihre Häufigkeit und Vermeidbarkeit gerechtfertigt ist.

Bei der Behandlung von immunologischen Krankheiten soll selbstverständlich die Verwendung der möglichst niedrigsten Dosis von Kortikosteroiden angestrebt werden, weil Steroide ja gleichzeitig zur Erhöhung der Blutdruck- und Blutzuckerwerte führen.

Dies ist jedoch nicht am häufigsten der Fall! Es kommt viel öfter vor, dass Patienten mittleren Alters mit primärer Hypertonie und normalem Stoffwechsel mit einem hochdosierten (12,5-50 mg) Thiazide, nicht selten sogar in einer Kombination mit einem nicht kardioselektiven Betablocker behandelt werden. Diese Kombination erhöht das Risiko einer Zuckerkrankheit um das Zweifache. Bei mehreren Patienten, die in unsere Klinik aufgenommen wurden, haben wir festgestellt, dass sie nach jahrelanger Behandlung mit 50 mg Thiazide und Betablocker einen definitiven Diabetes mellitus Typ-2 entwickelt haben, dessen Reversibilität von der Dauer der Medikamenten-Exposition abhängig war. Nach dauerhafter Medikamenteneinnahme sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Reversibilität. Man darf nicht vergessen, dass eine solche Kombination Dyslipidämie verursacht, und zu Nierenschädigung führt. Es wird bereits jetzt darauf hingewiesen, dass mit der Gabe von niedrigdosierten Thiazid-ähnlichen Diuretika (1,5-2,5 mg) und Sympatholytika der neuen Generation (Carvedilol, Nebivolol) anstatt der oben genannten Substanzen können die ungünstigen Stoffwechselwirkungen größtenteils vermieden werden.

### **Screening auf Hypertonie bei Zuckerkrankheit**

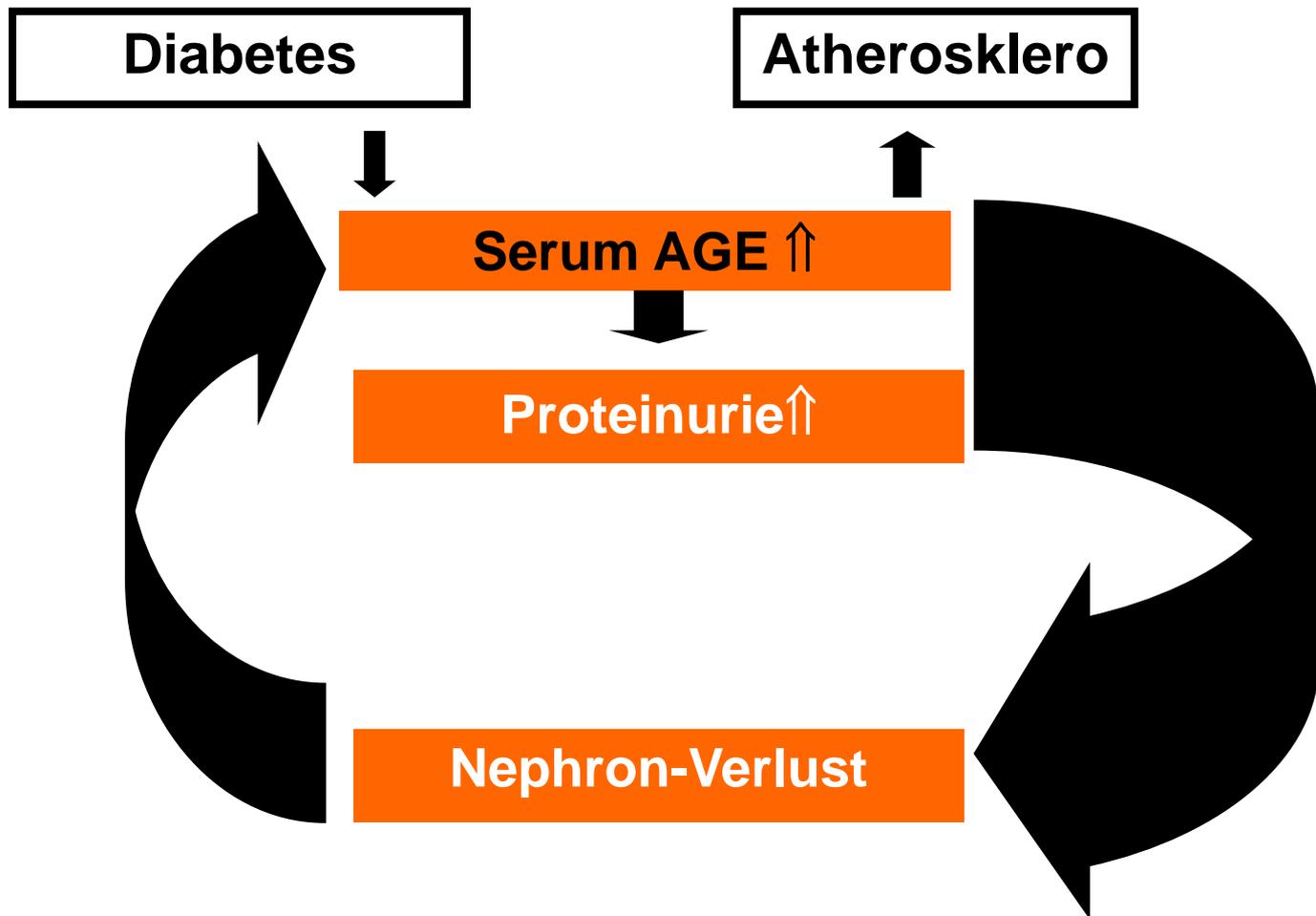
Bei Patienten mit Diabetes muss der Blutdruck an jeder Visite gemessen werden, und zur Diagnose wird oft ein ambulantes Blutdruckmonitoring benötigt. Eine fehlende nächtliche Blutdruckabsenkung oder sogar eine Inversion des zirkadianen Blutdruckrhythmus und ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom begleiten häufig den Diabetes.

Im Vergleich zu früheren Grenzwerten haben sich die Blutdruckziele geändert, und nach den meisten Empfehlungen soll heute der Blutdruck von Patienten mit Diabetes unter 140/90 mmHg liegen. Die dauerhafte Senkung des Blutdrucks unter 130/80 mmHg kann bei jungen Patienten und eventuell bei Patienten mit Proteinurie angestrebt werden. Auch hier scheint es ideal zu sein, den Zielbereich individuell festzulegen, was jedoch noch nicht so detailliert ausgearbeitet ist, wie bei der glykämischer Kontrolle.

## **Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes**

Überschreitet der Blutdruck des Patienten mit Diabetes 120/80 mmHg, ist eine blutdrucksenkende Lebensstilveränderung (Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität, Aufhören mit dem Rauchen, Diät, Einschränkung der Salzaufnahme, Reduktion des Alkoholkonsums) zu empfehlen. Wird in der Arztpraxis wiederholt ein Blutdruck über 140/90 mmHg gemessen, soll die Lebensstiländerung mit einer medikamentösen antihypertensiven Therapie ergänzt werden.

Zu Beginn der medikamentösen Behandlung ist es wissenswert, dass die bei Zuckerkrankheit in großen Mengen entstehenden Glykationsendprodukte das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktivieren. Sowohl die Glykationsprodukte selbst als auch die durch sie verursachte Proteinurie führen zu einem Nephron-Verlust und dementsprechend zu einer Verminderung der GFR, was den Spiegel der Glykationsendprodukte weiter erhöht, denn die Nieren sind ihr einziges Eliminationsorgan. Glykationsendprodukte sind nicht nur nephrotoxisch, sondern auch vaskulotoxisch, deshalb führt ihr erhöhter Serumspiegel bei Diabetes mellitus und vielmehr bei diabetischer Nierenerkrankung durch Atherosklerose zu erhöhter Morbidität und Mortalität (Abbildung).



**Abbildung: Zusammenhang zwischen diabetischer nicht enzymatischer Glykation, Proteinurie, Nephron-Verlust (Verminderung der GFR), und kardiovaskulärer Erkrankung.**

Aus diesem Kontext heraus ist es verständlich, dass die vorrangigen antihypertensiven Mittel der Hypertonie-Behandlung bei Diabetes und vielmehr bei diabetischer Nephropathie die RAAS-Inhibitoren sind. Als erstes beginnen wir mit einer ACE-Hemmer-Behandlung (ACEI). Bei Diabetes wird sie auf die höchste tolerierbare Dosis auftitriert. Sollte eine Makroalbuminurie (Proteinurie) beim Patienten trotz ACEI-Behandlung weiter bestehen bleiben, und liegt die GFR über 60 ml/min, lohnt es sich aufgrund des renalen Risiko den ACEI mit einem Mineralokortikoid-Rezeptoren- oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARB) zu kombinieren. Feststellungen, nach denen eine solche Kombination keine kardiovaskulären Vorteile bietet, sind nicht angemessen fundiert, und diejenigen, nach denen sie eine nierenschädliche Wirkung habe, sind ungerechtfertigt.

Bei einer GFR von unter 60 ml/min sollte keine kombinierte RAAS-Blockade eingeführt werden, eine früher eingeführte Kombinationstherapie kann jedoch beibehalten werden. Eine kombinierte RAAS-Blockade sollte nur bei den oben beschriebenen Patienten zwecks Verminderung der Proteinurie (und nicht des Blutdrucks) angewendet werden, und die Betreuung dieser Patienten benötigt gründliche Fachkenntnisse (Nephrologe) und Aufmerksamkeit. Bei ACEI-Intoleranz sollte eine ARB-Behandlung eingeführt werden.

Zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Übergewicht sind Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten auch deshalb so günstig, weil viszerale Fettzellen bei abdomineller Adipositas nicht nur Zytokine, sondern auch einen Aldosteron-Releasing Faktor produzieren, was zu einem höheren Aldosteron-Spiegel führt. Eine Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten bei solchen Patienten bewirkt nicht nur eine Blutdrucksenkung, sondern auch eine Verbesserung des Stoffwechsels und eine Senkung des Risikos für Endorganschäden. Eine signifikante Wirkung einer Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten bei einem übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes (der nicht an einem primären Hyperaldosteronismus leidet) ist dann zu erwarten, wenn der Serum-Kaliumspiegel niedrig oder an der unteren Grenze ist, oder wenn eine kompensierte metabolische Azidose vorhanden ist.

Das Metabolische Syndrom, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom und der mit Nierenkomplikation einhergehende Zuckerkrankheit verursachen in der Regel eine resistente Hypertonie. Dementsprechend werden in diesen Fällen in Allgemeinen mindestens 3-4 Antihypertensiva benötigt. Da die erhöhte Aldosteron-Produktion bei Zuckerkrankheit eine salzsensitive Hypertonie verursacht, lohnt es sich ein niedrig dosiertes Diuretikum (z. B. Mineralokortikoid-Rezeptoren-Blocker) als zweites oder drittes Mittel zu wählen. Wenn (auch) ein niedrigdosiertes Thiazid-ähnliches Diuretikum ausgesucht wird, dann wird durch seine kaliumausscheidende Wirkung die kaliumretinierende Eigenschaft der RAAS-Blockade ausgeglichen.

Als nächster Blutdrucksenker kann ein stoffwechselneutraler Kalziumkanal-Blocker vom Dihydropyridin-Typ eingesetzt werden.

Findet sich in der Anamnese eines Patienten mit Zuckerkrankheit auch ein Myokardinfarkt, so soll die Behandlung mit einem Betablocker ergänzt werden. Zuckerkrankhe, die bereits einen Herzinfarkt oder einen Gefäßereignis im Hirn erlitten haben, haben mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine periphere arterielle Erkrankung, deshalb sollte

ein Betablocker gewählt werden, durch den sie nicht verschlechtert wird. Carvedilol und Nebivolol sind auch aus dieser Hinsicht günstig.

Zur Hypertoniebehandlung bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion können auch weitere blutdrucksenkende Medikamente notwendig sein. Nach den oben genannten Medikamenten können deshalb Alpha-1-Rezeptorenblocker, zentral wirkende Mittel dazugegeben werden, manchmal kann sogar der direkt wirkende Vasodilatator-Dihydralazin benötigt werden.

Wegen einer Niereninsuffizienz kann ein Schleifendiuretikum zur Anwendung kommen, und wegen der Volumenretention kann es in diesem Ausnahmefall als Blutdrucksenker eingesetzt werden. Bei normaler Nierenfunktion kann ein Schleifendiuretikum, aufgrund seiner kurzen Wirkdauer, als Antihypertensivum nicht verwendet werden.

Die Reihenfolge der Verabreichung der Antihypertensiva bei Diabetespatienten mit Hypertonie wurde im Folgenden zusammengefasst:

1. RAAS-Blockade
2. Niedrig dosiertes Thiazid-ähnliches Diuretikum und/oder Mineralokortikoid-Rezeptoren-Blocker
3. Kalziumkanal-Blocker vom Dihydropyridin-Typ
4. Betablocker
5. Alpha-1-Rezeptorenblocker und/oder zentral wirksame Substanzen
6. Direkt wirkender Vasodilatator

## **Kapitel 19.**

### **Behandlung von Dyslipidämie bei Diabetes**

*Dr. Gábor Fülöp*

Die Zuckerkrankheit, das metabolische Syndrom, sogar bereits die Stadien des Prädiabetes sind mit charakteristischen Lipidstoffwechselstörungen verbunden, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für die durch sie verursachte Mortalität einhergehen. Bei Typ-1-Diabetes kommen typische Lipidstörungen in erster Linie bei schlecht eingestelltem, entgleistem Kohlenhydratstoffwechsel vor, bei Normoglykämie ist nur mit einer Häufigkeit der Dyslipidämie zu rechnen, die auch bei einer nicht-diabetischen Population beobachtet werden kann. Bei Typ-2-Diabetes, auch den nicht übertriebenen Daten entsprechend, weisen mehr als 80 Prozent der Patienten eine Lipidstoffwechselstörung auf.

Charakteristisch für diabetische Dyslipidämie sind:

1. Erhöhter Triglyceridwert
2. Niedriger HDL-Cholesterinwert
3. „Small dense“ (kleine, dichte) LDL-Partikel
4. Postprandiale Hyperlipoproteinämie
5. Nahezu normaler LDL-Cholesterinwert

Im Hintergrund der Entstehung einer diabetischen Dyslipidämie stehen Insulinresistenz und Hyperinsulinämie. Im Hinblick darauf, dass diese Lipid-Konstellation mit erhöhtem Atheroskleroserisiko einhergeht, wird sie auch als **atherogene Dyslipidämie** zu bezeichnet.

Kleine, dichte LDL-Partikel sind anfälliger für Oxidation. Die modifizierten Partikel sind nicht mehr in der Lage, sich zu LDL-Rezeptoren zu binden, deshalb bleiben sie länger in der Blutzirkulation, gelangen in die Gefäßwand und können nur durch den alternativen Scavenger-Rezeptoren eliminiert werden.

Vor dem Beginn der Behandlung einer Diabetes-assoziierten Dyslipidämie soll zuerst das Herz-Kreislauf-Risiko des Patienten ermittelt werden, was mit Hilfe der **SCORE** (Systemic COronary Risc Evaluation) Tabelle möglich ist. Die Tabelle zeigt aufgrund des Geschlechts, des Alters, des systolischen Blutdrucks, des Rauchens und des Cholesterinwerts das Risiko für das Auftreten von fatalen kardiovaskulären Ereignissen in den nächsten 10 Jahren. Ein Risiko von mehr als 5 Prozent kann als hohes, und ein Risiko von mehr als 10 Prozent als sehr hohes angesehen werden. Schon der Diabetes mellitus (sowohl Typ-1 als

auch Typ-2) selbst bedeutet ein hohes Risiko, während in Kombination mit zwei oder mehr Hauptrisikofaktoren und/oder Endorganschädigungen (kardiovaskuläre Erkrankung) ein sehr hohes Risiko. Im Anschluss an die internationalen Empfehlungen wurden die therapeutischen Zielwerte entsprechend den einzelnen Risikokategorien festgelegt, wie in Tabelle gezeigt wird. Das Prinzip der Therapie ist eine zielorientierte („treat to target“) Behandlung.

**Tabelle: Zielwerte des Lipidstoffwechsels**

Zielwerte in Bezug auf den Lipidstoffwechsel (mmol/l)	
Patienten mit sehr hohem Risiko	Patienten mit hohem Risiko
*Cholesterin: < 3,5 LDL-Cholesterin: < 1,8 **Non-HDL-Cholesterin: < 2,6 *Bei akutem Koronarsyndrom, Stroke, und kritischer Extremitätenischämie wird unabhängig vom Zielwert eine hocheffektive Statinbehandlung in maximal verträglicher Dosis empfohlen.	Cholesterin: < 4,5 LDL-Cholesterin: < 2,5 Triglyceride: < 1,7 HDL-Cholesterin: > 1,0 (bei Männern) > 1,3 (bei Frauen) **Non-HDL-Cholesterin: < 3,3

**\*\*Non-HDL-Cholesterin kann ein sekundäres Ziel sein, die für sie bestimmten Zielwerte sind um 0,8 mmol/l höher als die in der gleichen Risikokategorie geltenden LDL-Cholesterin-Zielwerte.**

In Anbetracht dessen, dass große klinische Studien einen engen linearen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise Mortalität bestätigt haben, gilt die Senkung des LDL-Cholesterins als Hauptziel der antilipämischen Behandlung. Basierend auf den Daten der jüngsten Studien erwiesen sich apoB und Non-HDL-Cholesterin als stärkere Risikomarker als LDL-Cholesterin. Die Anhebung der HDL-Cholesterinwerte sowie die Senkung der Triglyceridwerte sind sekundäre Therapieziele. Der Zielwert für HDL-Cholesterin liegt bei  $\geq 1,3$  mmol/l bei Frauen, beziehungsweise bei  $\geq 1,1$  mmol/l bei Männern, und der für Triglyceride bei  $\leq 1,7$  mmol/l. Bei Diabetes-assoziiierter Dyslipidämie ist eine Abweichung des LDL-Cholesterins kein typischer Befund, so werden die schädlichen Lipidabnormitäten durch die Bestimmung von Non-HDL-Cholesterin besser abgebildet und sie ist ein besserer Indikator für das kardiovaskuläre Risiko. Berechnungsformel: **Non-HDL-Cholesterin** = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin. Die LDL-Cholesterinkonzentration kann in den Laboratorien gemessen werden, sie kann jedoch nach der **Friedewald-Formel** in guter

Näherung auch berechnet werden, sofern der Triglyceridwert 4,5 mmol/l nicht überschreitet, keine Chylomikronämie besteht und es sich nicht um eine Dysbetalipoproteinämie (Typ III nach Fredrickson) handelt. Berechnungsformel: LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin - HDL-Cholesterin - Triglyceridwert/2,2 (mmol/l). Im Fall einer atherogenen Dyslipidämie bewirkt die zusätzliche Gabe von Fibraten zur Behandlung mit Statinen eine weitere Senkung des Risikos für fatale und non-fatale kardiovaskuläre Ereignisse. Dies wird als **Reduktion des residuellen Risikos** (Residual Risk Reduction) bezeichnet.

Die Lebensstiländerung - einschließlich erhöhter körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung - ist der Grundstein der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. Die Normalisierung der schlechten glykämischen Kontrolle ist vorrangig für die Verbesserung der Dyslipidämie, Lipidabweichungen können jedoch trotz Nahe-Normoglykämie bestehen bleiben, deshalb ist eine antilipämische Therapie üblicherweise notwendig.

Die Mehrheit der Patienten sind übergewichtig, wodurch die Einschränkung der Energiezufuhr ebenfalls nützlich ist. Jedes verlorene Kilogramm Körpergewicht geht mit einer Absenkung des Non-HDL-Cholesterins um 0,06 mmol/l einher, während die Erhöhung der körperlichen Aktivität zu einer Absenkung des Non-HDL-Cholesterins um 4-5 Prozent führt. In allen Fällen es wird dringend empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Ernährungstherapie: Im Mittelpunkt der Diät steht die Reduzierung der Aufnahme von Cholesterin, gesättigten Fetten, und trans-Fettsäuren. Die Cholesterinzufuhr sollte 200 Milligramm pro Tag nicht überschreiten, während gesättigte Fettsäuren nicht mehr als 7 Prozent der Energieaufnahme liefern sollten. Die Einnahme von schnell resorbierbaren, einfachen Kohlenhydraten beeinflusst nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel ungünstig, sondern erhöht auch den Triglyceridspiegel, deswegen ist sie zu vermeiden, ebenso wie der Alkoholkonsum (auch in kleinen Mengen), der auch zu einem Anstieg der Triglyceridkonzentration führt. Es wird eine Diät empfohlen, die reich an Gemüse und Fisch (omega-3-Fettsäuren) ist, wenig neutrale Fette enthält und komplexe Kohlenhydrate beinhaltet. Als Nahrungsergänzungsmittel kann die Zufuhr von Fischölen in einer Menge von 1,5-6 g günstige Wirkungen aufweisen, aber im Fall von Übergewicht soll ihr Energiegehalt beachtet werden.

Medikamentöse Behandlung: Wenn der Ausgangs-LDL-Cholesterinwert des Patienten zwischen 2,6 und 3,3 mmol/l liegt und keine kardiovaskuläre Erkrankung besteht, so ist die Einleitung einer Lebensstiländerung der erste Schritt. Wenn jedoch das LDL-Cholesterin

höher als 3,4 mmol/l ist, oder es eine kardiovaskuläre Veränderung gibt, dann sollte bereits gleichzeitig mit der Lebensstiländerung eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Medikamente der ersten Wahl zur Senkung des LDL-Cholesterins stellen HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) dar, die eine Senkung des LDL-Cholesterins um 30-50 Prozent bewirken können. Als Ergänzung sollte jedoch erwähnt werden, dass dies dann der Fall ist, wenn die Konzentration der Serumtriglyceride 4,5 mmol/l nicht überschreitet, weil dann die Statinbehandlung paradoxerweise auch zu einer Anstieg der Triglyceride führen. Während der Behandlung sind das Erreichen des Zielwerts und im Falle eines sehr hohen Risikos die Senkung der Ausgangskonzentration des LDL-Cholesterins mindestens um 50 Prozent notwendig, um ein günstiges kardiovaskuläres Ergebnis zu erreichen. Neben ihren gefäßschützenden pleiotropen Eigenschaften verfügen sie über eine mäßige HDL-Cholesterinerhöhende und Triglycerid-senkende Wirkung.

Es ist empfehlenswert, mit einer initialen Dosis von mittelstark wirksamen Statinen wegen ihrer pleiotropen Wirkungen zu beginnen (Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg). Die Verdoppelung der Statindosis das LDL-Cholesterin jeweils lediglich um weitere sechs Prozent reduziert („Rule of 6“).

Wenn die Zielwerte mit einer Dosiserhöhung nicht erreicht werden, kann die Therapie mit den selektiven Cholesterin-Absorptionshemmer Ezetimib ergänzt werden, mit dem eine weitere Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um bis zu 20-25% erzielt werden kann. Im Fall von Statintoleranz ist eine Monotherapie mit Ezetimib zu empfehlen. Werden die Zielwerte damit alleine nicht erreicht, können zusätzlich Gallensäurebinder-Präparate eingesetzt werden. Wenn der HDL-Cholesterinspiegel niedrig ist, können neben Lebensstiländerungen – Aufhören mit dem Rauchen, Steigerung der körperlichen Aktivität, Gewichtsreduktion – PPAR-alpha-Agonisten (Fibrate), beziehungsweise Nikotinsäurepräparate gewählt werden.

Wenn der Triglyzeridspiegel über 2,3 mmol/l liegt und die LDL-Cholesterinkonzentration unter 2,5 mmol/l ist, können Fibrate als Erstlinienbehandlung in Frage kommen. Wenn der Triglyzeridspiegel über dem Zielwert, aber unter 4,5 mmol/l liegt, werden als erster Schritt nur Lebensstiländerungen empfohlen. Liegt der Wert über 4,5 mmol/l, ist die Einführung einer Pharmakotherapie neben Lebensstiländerungen erforderlich. Fibrate und Nikotinsäurepräparaten sind die wirksamsten Medikamente zur Senkung des Triglyzeridspiegels. Fenofibrat reduziert auch das Vorkommen von mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetes.

Wenn die Triglyzeridkonzentration ausgesprochen erhöht ist, 10 mmol/l überschreitet, ist das Risiko für Pankreatitis besonders hoch. In solchen Fällen wird sofort eine medikamentöse Behandlung zusammen mit strengen Lebensstiländerungen eingesetzt. Die tägliche Fettaufnahme wird auf unter 10 Prozent der gesamten Energieaufnahme reduziert, und eine Fibrat- oder Nikotinsäure-Therapie wird eingeführt.

Kombinierte Behandlung: Eine nützliche Kombination für die Senkung des LDL-Cholesterins ist die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu einem Statin, für Lipidabnormitäten bei atherogener Dyslipidämie die Kombination von Statinen mit Fibraten (eventuell mit omega-3-Fettsäuren). Die Kombinationstherapie ist unter Berücksichtigung der Fachinformation sicher, wird jedoch eine engere Kontrolle (der Leberfunktion, des Enzyms Kreatin-Kinase) empfohlen.

Als Behandlungsmöglichkeiten der Zukunft können die wirksamen Inhibitoren des Cholesterinester-Transferproteins (CETP-Inhibitoren) beziehungsweise die Inhibitoren des Enzyms Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9-Inhibitoren) zum Einsatz kommen.

## **Kapitel 20.**

### **Rehabilitation im Diabetes**

*Dr. Gábor Fülöp*

In der ärztlichen Rehabilitation unterstützt das Gesundheitssystem die Patienten mit den eigenen Mitteln, damit sie durch die Entwicklung der eigenen Fähigkeiten und eventuell mit Hilfe von Hilfsmitteln ihre Selbständigkeit teilweise oder vollständig zurückgewinnen und in die Gesellschaft zurückkehren können. Der erste Schritt ist der gesundheitliche Zustandsmessung, die Beurteilung der Funktionen und Arbeitsfähigkeit, dann kommen die Zustandsverbesserung, die Entwicklung sowie die Wartung des Gesundheitszustandes. Diabetiker gelten als Behinderten. Mit der Entstehung der Krankheit ändert sich die Lebensweise des Patienten radikal, wegen der Medikation (v.a. Insulinbehandlung) muss er sich einem festen Zeitplan halten, das Risiko der Hyperglykämie ist höher, deshalb kann er in einigen Stellen nicht eingestellt werden (z.B.: als Pilot, Busfahrer, Lokführer, in Jobs in der Höhe und in der Nähe von Hochspannung), oder nur beschränkt, weil es mit schwankenden oder zu hohen Blutzuckerwerten oder mit Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels gerechnet werden muss (z.B.: in Nachtschicht, Schichtarbeit oder Jobs mit wechselnder physischen Aktivität). Das muss bereits bei der Berufswahl berücksichtigt werden.

Die Entstehung der chronischen Komplikationen (Erblindung, Beinamputation, Stroke, Herzinfarkt, Nierenersatztherapie) des Diabetes verschlechtert die Kompetenzen und Lebensqualität der Patienten. Oft haben die Patienten gleichzeitig mehrere Behinderungen, deren Behandlung nur in einer umfangreichen Teamarbeit möglich ist (z.B.: Betreuung der blinden oder amputierten Patienten in der Nierenersatztherapie).

Die Rehabilitation der Diabetiker erfolgt während der Betreuung. Die entsprechende Behandlung der Patienten ist zwecks Normalisierung des Blutzuckers, Abschaffung der kardiovaskulären Risikofaktoren, optimaler Behandlung der Komorbiditäten, Vorbeugung der späteren Komplikationen und Verlangsamung der Progression die wichtigste Aufgabe. Bei Komplikationen kann die strenge Kontrolle und die rechtzeitige Intervention helfen, einen noch schwereren Zustand oder eine weitere Gesundheitsbeschädigung vorzubeugen (z.B.: Lasertherapie um die von der Retinopathie verursachte retinale Blutung, Netzhautablösung und Blindheit vorzubeugen).

Beim Typ-2-Diabetes ist das Risiko der Stürzen, Knochenbrüche, Depression und der kognitiven Beeinträchtigungen größer. In 53% der in Gemeinschaft lebenden Diabetiker über 70 Jahren kommt eine, das alltägliche Leben beeinflussende Behinderung vor;

Harninkontinenz bei 27%, Stuhlinkontinenz bei 11%, Depression bei 14% und Demenz bei 15%. Nur 36% war frei von ähnlichen Problemen.

Während der Verfolgung der mittelalterigen Typ-2-Diabetiker war in 18% ein das Alltagsleben schädlich beeinflussendes Gesundheitsproblem nachweisbar. Stroke, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Depression, Rauchen, geringe körperliche Aktivität waren unter den Risikofaktoren. Die ursprünglich erkannte Bewegungseinschränkung erwies sich als der nächstgelegene unabhängige Risikofaktor.

Der zur Behinderung führende Prozess ist komplex; soziale und finanzielle Faktoren, die mit der Lebensweise zusammenhängenden Risikofaktoren (schlechte Ernährung, Übergewicht, Rauchen, sitzende Lebensweise), psychologische Faktoren (Persönlichkeitstyp, Bewältigungsstrategien), psychiatrische Zustände (affektive und kognitive Störungen) und eine Reihe von Erkrankungen mit eingeschränkter Mobilität (Arthrose, kardiopulmonale Erkrankungen, Krebs, Stroke) spielen dabei eine Rolle. Jeder Faktor der zur Behinderung beiträgt, ist gleichzeitig wichtiger Risikofaktor in der Entstehung des Typ-2-Diabetes und der Entwicklung der Komplikationen. Ein Drittel der Patienten hat irgendeine Art von Bewegungsbehinderung nach 5 Jahren Diabetes. Im Hintergrund steht meistens periphere Neuropathie, Arthrose oder Stroke.

Die Bewegungseinschränkung ist oft ein früher Schritt im Prozess zur Behinderung, so kann sie schon früh ein nützlicher Marker der präventiven Rehabilitations-Interventionen sein. Grundlage der Rehabilitation ist die vom multidisziplinären Team dem Patienten angepasste, evidenzbasierte klinische Verpflegung. Die psychosoziale Unterstützung des Patienten, sowie das Involvieren seiner Umgebung und der Gesellschaft sind jedoch auch unentbehrlich.

Eine sorgfältige Überprüfung des Zustandes des Patienten und die Bestimmung der Behandlungsziele sind nötig. Die strenge Kontrolle und die häufigere Änderung der Therapie sind auch Teil des Prozesses. Oft müssen sogar die zu erreichenden Ziele nach dem Zustand und nach der Prognose des Patienten modifiziert werden. Man denke nur an einen älteren Diabetiker mit Demenz, der nach einem Herzinfarkt steht, bei dem eine intensive glykämische Kontrolle wegen des hohen Risikos der schweren Hypoglykämie sehr gefährlich sein kann. Die Behandlung bis zum höheren HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ist sicherer. Die Körperbewegung ist wichtiger Baustein der Diabetesbehandlung; viele Daten unterstützen ihren blutzuckersenkenden und kardiovaskulären Einfluss, zu ihrer Wirkung auf die Vorbeugung und Behandlung der Behinderung der Diabetiker sind es aber keine Beweise vorhanden. Das von Physiotherapeuten betreute Gruppentraining erwies sich als effektiv, hat bei den Patienten

mit Neuropathie die Balance verbessert und die Angst vor dem Unfall verringert. Die Rehabilitation der Diabetiker kommt immer mehr in den Fokus, allerdings gibt es nur wenige klinische Beweise in diesem Bereich.

## **Kapitel 21.**

### **Perioperatives Management bei Zuckerkrankheit**

*Dr. Botond Csiky*

Bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht ein höheres Operationsrisiko als bei Nichtdiabetikern, und die schlechte Stoffwechsellage ist mit einem gesteigerten Risiko für operative Komplikationen verbunden. Darüber hinaus kann auch der Operationsstress bei einer bislang guten Einstellung zu einer instabilen Kohlenhydratstoffwechsellage führen.

Vor einer geplanten Operation ist natürlich eine optimale Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels anzustreben.

Die Operation von Patienten mit Diabetes soll nach Möglichkeit die erste am Operationstag sein.

Biguanide sollten 48 Stunden vor dem Operationszeitpunkt abgesetzt werden und auch die langwirkenden hypoglykämisierenden Präparate (Sulfonilharnstoffe, Basis-Insuline) sollten pausiert werden.

Während der Operation und der perioperativen Zeit sollen in regelmäßigen Abständen Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Chirurgische Eingriffe werden aus diabetologischer Sicht in kleine und große Operationen unterteilt.

Kleine Operationen: kurzdauernde (im Allgemeinen < 30 Minuten), in örtlicher Betäubung durchgeführte Eingriffe, bei denen es nicht zu einer Öffnung einer Körperhöhle (Brust- oder Bauchhöhle) kommt.

Große Operationen: länger dauernde, in Allgemeinanästhesie durchgeführte und mit der Eröffnung einer großen Körperhöhle einhergehende Eingriffe. Die orale Ernährung des Patienten darf üblicherweise nicht unmittelbar nach der Operation begonnen werden.

#### **Kleine Operationen**

Die Operation von Patienten, die nur mit Diät, oder mit Diät und oraler Antidiabetika behandelt werden und bei denen der Stoffwechsel gut eingestellt ist, kann ohne besondere Änderungen der Therapie durchgeführt werden. Die langwirkenden hypoglykämisierenden Medikamente und Metformin sollten wie oben beschrieben pausiert werden. Der chirurgische Eingriff erfolgt am nüchternen Patienten, deswegen sollten die oralen Antidiabetika nicht vor der Operation, sondern vor der ersten erlaubten Mahlzeit eingenommen werden.

## **Große Operationen**

Am Operationstag folgt die Stoffwechselführung dem sogenannten GIK-Schema (Glukose-Insulin-Kalium): dabei wird eine Infusion mit Glucose und Kalium und getrennt davon kurzwirksames Insulin über eine Infusionspumpe verabreicht. Die Dosierung von Glukose, Insulin und Kalium wird den Ergebnissen engmaschig durchgeführter Laborkontrollen entsprechend angepasst.

Die Infusion kann zu Beginn der oralen Nahrungsaufnahme abgesetzt werden und der Patient kann zu seiner üblichen antidiabetischen Behandlung zurückkehren. Wichtig ist die Einhaltung einer Überlappungszeit von parenteraler und oraler Behandlung für mindestens 4 Stunden. Die Einstellung der endgültiger antidiabetischen Behandlung erfolgt nach einer Stabilisierung des Zustandes des Patienten.

Auch bei einer akuten großen Operation kann dem GIK-Schema gefolgt werden, wenn die Stoffwechsellage zufriedenstellend ist. Sollte dies nicht der Fall sein, dann kann nach einer raschen Stoffwechselstabilisierung das GIK-Schema verwendet werden.