

DIABETES MELLITUS ("Honigsüßer Durchfluss") [E14.90]

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

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

Ep.: Prävalenz manifeste Diabetiker altersabhängig: Im Alter < 50 J. 1 - 2 %, im Alter > 60 J. ca. 10 %, im Alter > 70 J. bis 20 %. Davon sind > 90 % Typ 2-Diabetiker und ca. 5 % Typ 1-Diabetiker. In den USA haben 4 % der jugendlichen Adipösen einen Typ 2-Diabetes! Die Zahl der Typ 2-Diabetiker in einer Population steigt mit dem Ausmaß der Überernährung.

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

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

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

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

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

- G) Seltene immunologisch bedingte Formen, z.B. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper
 H) Genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind, z.B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom u.a.

IV. Gestationsdiabetes (GDM)

Pg.: ▶ Typ 1-Diabetes (< 10 %):

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

- Nachweis von Autoantikörpern:

- zytoplasmatische Inselzell-AK (ICA): Antigen: Ganglioside
- Anti-GAD-AK (GADA): Antigen: Glutamatdecarboxylase
- Anti-IA-2-AK: Antigen: Tyrosinphosphatase 2
- Insulin-Auto-AK (IAA): Antigen: (Pro)Insulin
- Anti-ZnT8 Antigen: Zink-Transporter 8

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

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

- Temporäre Remissionen unter immunsuppressiver Behandlung
- Histologie: Infiltration der Langerhans' Inseln mit autoreaktiven T-Lymphozyten

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

▶ Typ 2-Diabetes (> 90 %):

Pathophysiologisch spielen mehrere Störungen eine Rolle:

- Gestörte Insulin- und Glukagonsekretion

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

- Apoptose der Inselzellen (Beta-Zellen):

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

- Herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz)

Urs: Prä-Rezeptordefekt, Rezeptordefekt mit Downregulation, Postrezeptordefekt = Störung der Signaltransduktion, z.B. der Tyrosinkinasen

- Verminderte Inkretinsekretion (→ siehe GLP-1-basierte Therapie)

Beachte: Die Mehrzahl der Erkrankungen entwickelt sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms (= Wohlstandssyndrom): Gehäuftes Zusammentreffen der 4 Risikofaktoren: Stammbetonte (viszerale) Adipositas, Dyslipoproteinämie (Triglyzeride ↑, HDL-Cholesterin ↓), essenzielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. Typ 2-Diabetes mellitus. Am Anfang des metabolischen Syndroms besteht eine Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe (z.B. Skelettmuskelzellen), sodass erhöhte Insulinspiegel zur zellulären Glukoseverwertung erforderlich werden. Die Hyperinsulinämie erhöht das Hungergefühl, führt zu Adipositas und forciert die Entwicklung einer vorzeitigen Arteriosklerose.

Definition des metabolischen Syndroms (IDF, 2005):

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

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

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

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

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

Andere Manifestationsfaktoren des Typ 2-Diabetes:

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

	Typ 1-Diabetes	Typ 2-Diabetes
Pathogenese	Insulinmangel	Insulinresistenz
Körperbau	Asthenisch	Meist pyknisch/adipös
Beginn	Oft rasch	Langsam
Vorwiegend Manifestationsalter	12. - 24. Lebensjahr	> 40. Lebensjahr
B-Zellen	Auf < 10 % vermindert	Nur mäßig vermindert
Plasmainsulin / C-Peptid	Niedrig bis fehlend	Anfangs erhöht
Autoantikörper (IAA, GADA, IA-2A)	+	-
Stoffwechsellage	Labil	Stabil
Ketoseneigung	Stark	Gering
Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe	Fehlend	Gut
Insulintherapie	Erforderlich	Nur bei Erschöpfung der Insulinreserve

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

Def: Jede während der Schwangerschaft erstmals erkannte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Verschwindet in der Mehrzahl der Fälle nach Beendigung der Schwangerschaft; es besteht aber ein um 50 % erhöhtes Risiko für erneuten GDM bei nachfolgender Schwangerschaft. Das Risiko für permanente Manifestation eines Diabetes mellitus beträgt derzeit in Deutschland > 50 %/10 Jahren.

Vo.: Ca. 3 % aller Schwangeren!

- Ko.:
1. der Mutter: Erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Harnwegsinfektionen, Hydramnion und Notwendigkeit einer operativen Entbindung
 2. des Kindes: Diabetes ist die häufigste Ursache für erhöhte pränatale Mortalität und perinatale Morbidität des Kindes: Embryofetopathia diabetica mit erhöhtem Geburtsgewicht > 4.500 g und Makrosomie (Großwuchs); erhöhtes Risiko für Atemnotsyndrom, postpartale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Polyglobulie u.a.

Genetik:

Polygen-multifaktorielle Vererbung; unterschiedliche Penetranz der diabetogenen Gene.

Genmutationen bei Typ 2Diabetes: ATP-sensitiver Kaliumkanal; PC-1-Protein; PTPN1; GNB3-825T; TCF7L2; SLC30A8 u.a.

Vererbung:

- Typ 1-Diabetes:

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

- Typ 2-Diabetes:

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

KL.: des manifesten Diabetes mellitus:

Während die Entwicklung zum manifesten Typ 1-Diabetes rel. rasch verläuft, manifestiert sich der Typ 2-Diabetes schleichend und unbemerkt, sodass oft erst erhöhte Blut-/Harnzuckerwerte bei einer Routineuntersuchung oder die Manifestation einer Folgeerkrankung zur Diagnose führen.

• Unspezifische Allgemeinsymptome:

Müdigkeit, Leistungsminderung u.a.

• Symptome infolge Hyperglykämie und Glukosurie mit osmotischer Diurese: Polyurie, Durst, Polydipsie, Gewichtsverlust

- Symptome durch Störungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt: Nächtliche Wadenkrämpfe, Sehstörungen (wechselnder Turgor der Augenlinse)
- Hauterscheinungen:
 - Pruritus (oft genito-ale Lokalisation)
 - Bakterielle / mykotische Hautinfektionen (z.B. Furunkulose!, Candidamykose!)
 - Rubeosis diabetica (diabetische Gesichtsröte)
 - Necrobiosis lipoidica (meist an beiden Unterschenkeln, bräunlich rote Herde, Ulzeration möglich)
- Potenzstörungen, Amenorrhoe

Ko.: 1. Makro-/Mikroangiopathie:

Man unterteilt die diabetischen Gefäßschäden in eine unspezifische Makroangiopathie und eine diabetesspezifische Mikroangiopathie mit Verdickung der kapillären Basalmembranen. Die durch die Blutzuckererhöhung bedingte nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen der Basalmembranen scheint eine Rolle bei der Entstehung der Mikroangiopathie zu spielen. Die Dicke der Basalmembran korreliert zur Dauer des Diabetes.

1.1. Makroangiopathie mit Früharteriosklerose:

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

Besonderheiten der KHK bei Diabetes:

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

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

Der Schmerz als Warnsymptom (Angina pectoris, Belastungsschmerz bei Claudicatio intermittens) kann oft infolge begleitender Neuropathie fehlen!

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

1.2. Mikroangiopathie:

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

1.2.1. Diabetische Nephropathie (DN) [E14.2]

- Def:
- Persistierende (Mikro-)Albuminurie (> 20 mg/l)
 - Arterielle Hypertonie
 - Zunächst zunehmende glomeruläre Filtrationsrate
 - Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Ep.: Die durchschnittliche Progression zur DN beträgt beim Typ 2-Diabetes ca. 2,5 % pro Jahr, also nach 10 Jahren ca. 25 % (ähnliche Zahlen gelten für den Typ 1-Diabetes). Bei Patienten mit erhöhtem Kreatinin i.S. liegt die Letalitätsrate bei ca. 20 %/J. (hauptsächlich durch kardiovaskuläre Mortalität). Bei manifester DN entwickeln innerhalb von 20 Jahren 75 % der Typ 1-Diabetiker und 20 % der Typ 2-Diabetiker eine terminale Niereninsuffizienz. In Europa und USA mehr als 50 % aller Dialysepatienten Diabetiker → häufigste zur Dialyse führende Grunderkrankung!

Pa.: Typ 1-Diabetes: Glomerulosklerose (M. Kimmelstiel-Wilson)

Typ 2-Diabetes: Unspezifische vaskuläre und tubulointerstitielle Nierenveränderungen als Folge komplexer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms.

Pg.: Hyperglykämie → Aktivierung von Wachstumsfaktoren in den Nieren (TGF-β und Angiotensin II)

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

Risikofaktoren für eine beschleunigte Progredienz der DN:

- Arterielle Hypertonie
- Ausmaß der Albuminurie
- Güte der Diabeteseinstellung (HbA_{1c})
- Hypercholesterinämie
- Zigarettenkonsum
- Vermutlich auch hohe Eiweißaufnahme

Merke: Frühsymptom ist eine Mikroalbuminurie von 30 - 300 mg/24 h oder 20 - 200 mg/l im Spontanurin (da die Mikroalbuminurie eine Schwankungsbreite von bis zu 40 % hat, Labortest wiederholen). Das Risiko renaler und kardiovaskulärer Komplikationen steigt mit zunehmender Albuminurie kontinuierlich an! Passagere/reversible Erhöhungen der Albuminausscheidung kommen vor bei Harnwegsinfekten, fieberhaften Erkrankungen, körperlichen Anstrengungen, Entgleisungen von Blutdruck oder Blutzucker u.a. Häufigkeit und Schwere der diabetischen Nephropathie korrelieren mit der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung. Frühzeitige antihypertensive Therapie (auch einer Grenzwerthypertonie!), insbesondere mit ACE-Hemmern verzögert die Progression der diabetischen Nephropathie zur terminalen Niereninsuffizienz und reduziert die kardiovaskuläre + Gesamtmortalität!

Stadien der diabetischen Nephropathie (entsprechen den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (NKF-K/DOQI):

Stadium	Albuminausscheidung (mg/l)	Kreatinin clearance (ml/min)	Bemerkungen
1. <u>Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion</u>			
a) Mikroalbuminurie	20 - 200	> 90	S-Kreatinin im Normalbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie, Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
b) Makroalbuminurie	> 200		
<u>Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz:</u>			
2. Leichtgradig	> 200	60 - 89	S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämieeigung, rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie, Anämieentwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
3. Mäßiggradig		30 - 59	
4. Hochgradig	15 - 29		
5. Terminal	abnehmend	< 15	

1.2.2. Diabetische Retinopathie [E14.30+H36.0*]:

Vo.: Typ 1-Diabetes: 90 % nach 15 Jahren
Typ 2-Diabetes: 25 % nach 15 Jahren

30 % aller Erblindungen in Europa durch Diabetes! Diabetes ist die häufigste Ursache nicht-traumatischer Erblindungen im Erwachsenenalter.

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

- Nichtproliferative Retinopathie (Hintergrundretinopathie, background retinopathy):
 - Mild: Nur Mikroaneurysmen
 - Mäßig: Zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, venöse Kaliberschwankungen mit perlschnurartigen Venen
 - Schwer: Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in allen 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in mindestens 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mindestens 1 Quadranten (4-2-1-Regel)
- Proliferative Retinopathie:
Gefäßneubildungen an der Papille = NVD (neovascularization disk) oder an der übrigen Retina = NVE (neovascularization elsewhere) mit oder ohne Glaskörper- oder epiretinalen Blutungen.
Ko.: Netzhautablösung/-blutung (vor allem bei zu rascher Blutzuckersenkung oder stark schwankenden BZ-Werten) und sekundäres neovaskuläres Glaukom
- Diabetische Makulopathie: a) fokal - b) diffus - c) ischämisch
Makulaödem, harte Exsudate, intraretinale Blutungen; zentrales Sehvermögen gefährdet!

1.2.3. Diabetische Neuropathie[E14.40]: Abhängig von Diabetesdauer und Güte der Stoffwechseleinstellung. Nach 10jähriger Krankheitsdauer haben ca. 50 % der Patienten

eine Neuropathie.

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

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

Frühsymptom: Vermindertes Vibrationsempfinden → Messung mittels 64 Hz-Stimmgabel (128 Hz) nach Rydel-Seiffer mit Graduierung von 0 - 8. Die angeschlagene Stimmgabel wird an definierten Punkten aufgesetzt und der Patient gibt bei geschlossenen Augen an, wie lange er das Vibrieren verspürt. Ein Graduierungswert < 5 von insgesamt 8 Graduierungen ist pathologisch.

Spezialdiagnostik:

- Pedografie (= Messung des dynamischen Druckverteilungsmusters der Fußsohlen beim Gehen): Verminderte Zehenbelastung bei verstärkter Druckbelastung der Vorfußballen.
- Messung der Nervenleitgeschwindigkeit: Bei Polyneuropathie ↓
DD: Polyneuropathien anderer Genese: Alkoholabusus, neurotoxische Medikamente (Nitrofurantoin, Barbiturate, Zytostatika u.a.), Chemikalien (Lösungsmittel, Schwermetalle, Insektizide u.a.), paraneoplastisches Syndrom, Malabsorptionssyndrom, Panarteriitis nodosa u.a.
- Seltenerer Manifestationen der diabetischen Neuropathie: z.B.
 - Diabetische Schwerpunktpolyneuropathie:
Asymmetrische proximale diabetische Neuropathie mit Schmerzen in der Hüftregion und am vorderen Oberschenkel, Abschwächung des ipsilateralen PSR, ev. Parese des M. quadriceps.
 - Periphere N. facialis-Parese; Paresen der Augenmuskeln (Doppelbilder)
 - Diabetische Radikulopathie mit meist einseitigen gürtelförmigen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im Bereich des Stammes
- Autonome diabetische Neuropathie (ADN): (am zweithäufigsten!)
Def: Neuropathie des vegetativen Nervensystems (sympathisches und parasympathisches Nervensystem)
 - Kardiovaskuläre ADN:
Vo.: 15 % der Diabetiker bei Diagnosestellung, > 50 % der Diabetiker nach 20jähriger Krankheitsdauer; Mortalität ca. 4fach erhöht infolge ventrikulärer Arrhythmien bis Kammerflimmern (plötzlicher Herztod).
 - Stumme Myokardischämie und schmerzlose Herzinfarkte mit erhöhter Mortalität
 - Verminderte Herzfrequenzvariabilität bis zur Frequenzstarre
 - a) Im Ruhe- und im 24 h-EKG
 - b) Während maximaler In- und Expiration (Differenz der Herzfrequenz < 9/Min)
 - c) Während eines Valsalva-Pressversuches
 - d) Während eines Orthostasetestes
 - Ruhetachykardie (Vagusschädigung)
 - Asympathikotone orthostatische Hypotonie (Sympathikusschädigung): Absinken des systolischen/diastolischen Blutdrucks und fehlende reflektorische Tachykardie bei Stehbelastung.
 - Ev. aufgehobene oder umgekehrte zirkadiane Blutdruckkurve mit erhöhten nächtlichen Blutdruckwerten
Spezialdiagnostik: Nachweis einer kardialen sympathischen Dysinnervation (vorzugsweise der Herzhinterwand) durch ¹²³J-MIBG-Szintigrafie.
 - ADN des Magen-Darm-Traktes (parasympathische Schädigung)
 - Ösophagusmotilitätsstörung, ev. mit Dysphagie (selten)
 - Gastroparese mit Völlegefühl/Druck im Oberbauch, ev. postprandialer Hypoglykämie
Di.: Sonografie (Nachweis einer verminderten Peristaltik und verzögerten Magenentleerung), ev. Spezialdiagnostik: C¹³-Oktansäure-Atemtest oder Magenentleerungs-Szintigrafie
 - ADN des Darmes mit postprandialer Diarrhö im Wechsel mit Obstipation
 - Anorektale Dysfunktion (Inkontinenz)

- ADN des Urogenitalsystems (Schädigung des Parasympathikus)
 - Blasenatonie und -entleerungsstörung ev. mit Restharnbildung und Prädisposition für Harnwegsinfekte
 - Erektile Impotenz und Ausbleiben der nächtlichen/morgendlichen spontanen Erektionen (ca. 50 % aller Diabetiker abhängig von Alter und Erkrankungsdauer)
- ADN des neuroendokrinen Systems:
Reduktion/Fehlen der hormonellen Gegenregulation bei Hypoglykämie (verminderte Wahrnehmung einer Hypoglykämie!)
Verminderte Katecholaminausschüttung unter orthostatischer und körperlicher Belastung
- ADN der Thermoregulation:
Verminderte Schweißsekretion, Vasodilatation (warmer und trockener diabetischer Fuß!)
- ADN der Pupillen: Gestörte Pupillenreflexe (Spezialdiagnostik mittels Pupillometrie: Herabgesetzte Mydriasegeschwindigkeit)

1.2.4. Diabetisches Fußsyndrom: [E14.7]

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

Das diabetische Fußsyndrom ist die häufigste Komplikation des Diabetikers!

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

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

- Neuropathischer diabetischer Fuß (50 % aller DFS):
 - Warmer Fuß mit sehr trockener Haut (kein Fußgeruch!) und Hyperkeratosen
 - Gestörte Sensibilität (Vibrationsempfinden und/oder Berührungsempfindlichkeit ↓), reduziertes bis komplett aufgehobenes Schmerz- und Temperaturempfinden (mit Gefahr unbemerkter Traumen und Infektionen!)
 - Tastbare Fußpulse
 - Knöchel-Arm-Druckindex (Knöcheldruck/Oberarmdruck) normal (Einschränkung durch Mediasklerose)
 - Transkutaner pO₂ normal
 - Störung der Abrollbewegung des Fußes mit erhöhter Druckbelastung unter den Metatarsalköpfchen und der Großzehe
 - Ko.: Infektionen; schmerzlose neuropathische Ulzera (= Malum perforans) an druckbelasteten Stellen (Ferse, Fußballen), oft ausgelöst durch fehlende oder falsche Fußpflege, falsches Schuhwerk, (Mikro-)Traumen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit („limited-joint-mobility“)
- Diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie (DNOAP) mit Nekrosen im Bereich der Metatarsophalangealgelenke, Tarsometatarsalgelenke (60 %) oder anderer Fußgelenke (Charcot-Fuß). Frühsymptom: Entzündliches Lymphödem des Fußes und Österoedem (MRT).
- Ischämischer Fuß bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), insbes. der Unterschenkelarterien (ca. 50 % aller DFS):

Anamnese:

 - Diabetes mellitus
 - Arterielle Hypertonie
 - Claudicatio intermittens
 - Hypercholesterinämie
 - Rauchen

Befund:

- Kühler, blasser Fuß mit ev. livider Verfärbung
- Keine tastbaren Fußpulse
- Dopplerindex (RR Knöchel : RR Arm) < 0,9; transkutaner pO₂ ↓

- Erhaltene Sensibilität = Schmerzen
- Nekrosen/Gangrän der Akren, drohende Amputationen (Deutschland: Über 60.000 Amputationen/J. → 2/3 Diabetiker)

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

- Kombinierte Form aus neuropathischem und ischämischem diabetischen Fuß (ca. 35 % aller DFS)

Claudicatio- und Ruheschmerzen können infolge der Neuropathie vermindert oder aufgehoben sein! Prognose ungünstig!

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

2. Diabetische Kardiomyopathie

Merke: KHK, arterielle Hypertonie und diabetische Kardiomyopathie sind die 3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern. Die Letalität von Diabetikern mit Herzinsuffizienz beträgt ca. 15 %/Jahr.

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

Di.:

- ▶ **Anamnese** (familiäre Belastung, Schwangerschaftskomplikationen u.a.)
- ▶ **KL.:** Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie u.a.
- ▶ **Lab:**

- **Blutzuckerbestimmung:**

Spezifisch nach der Hexokinase-Zwischenfermentmethode:

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

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

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

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

Erläuterungen:

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

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

Gelegenheitsblutzucker = zu jeder Tageszeit, ohne Beziehung zu Mahlzeiten; Symptome sind Diabetes-Symptome wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme.

Die BZ-Werte durch Streifentestgeräte können bis 15 % vom tatsächlichen Wert abweichen und sollen deshalb zur Diagnostik nicht herangezogen werden.

- Anm.:
- Normale Blutglukosewerte sind derzeit als ≤ 100 mg/dl ($\leq 5,6$ mmol/l) im venösen Plasma definiert.
 - Bei Serumglukose ist wegen der in vitro-Glykolyse mit der Möglichkeit falsch niedriger Blutzuckerwerte zu rechnen (Abbau ca. 10 % je Stunde!). Serumproben ohne Zusatz von Glykolysehemmstoffen (z.B. Natriumfluorid) dürfen nicht zur Glukosebestimmung verwendet werden.

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

- **Bestimmung der Glukose im Urin** (im Morgenurin, in Tagesportionen und im 24 h-Urin): Findet sich wiederholt Glukose im Urin, so liegt mit wenigen Ausnahmen (s.u.) ein Diabetes mellitus vor. Jeder Diabetiker sollte seine individuelle Nierenschwelle bestimmen (Blutzuckerhöhe, bei der erstmals eine geringe Glukosurie auftritt).

Die normale Nierenschwelle für Glukose liegt bei ca. 180 mg/dl Glukose im Blut (in der Schwangerschaft niedriger bei < 150 mg/dl \rightarrow ev. physiologische Glukosurie in der Schwangerschaft). Die physiologische Glukosurie beträgt bis 15 mg/dl. Die untere Nachweisgrenze der Teststreifen liegt bei ca. 30 mg/dl.

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

Findet sich ausnahmsweise eine Glukosurie bei Normoglykämie, so handelt es sich um einen renalen Diabetes infolge tubulärer Partialfunktionsstörung. Hereditäre Zuckerstoffwechselstörungen (Pentosurie, Laktosurie, Galaktosurie, Fruktosurie) werden durch die Spezifität der enzymatischen Bestimmungsmethode ausgeschlossen.

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

- **Oraler Glukosetoleranztest (OGTT):**

Ind: Der OGTT wird für die klinische Routine nicht empfohlen (Bedeutung bei unklaren Fällen).

Vorbedingungen:

Vermeidung eines Hungerzustandes (mindestens 3 Tage ≥ 150 g KH/d), 10 h vor dem Test nüchtern bleiben, eine febrile Erkrankung ei Frauen nicht zum Zeitpunkt der Menstruation

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

Bei Patienten mit Teilresektion des Magens oder des oberen Dünndarms sowie bei Malabsorptionssyndrom ist nur der intravenöse Glukosetoleranztest verwertbar.

Durchführung: Nach Bestimmung des NBZ trinken Erwachsene eine Testlösung mit 75 g Glukose. Blutzuckerbestimmung 120 Minuten nach der Zuckeraufnahme. Sind die Nüchternblutzuckerwerte bereits eindeutig pathologisch (s.o.), so ist der OGTT kontraindiziert.

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

- **Diagnostik des Gestationsdiabetes:**

Wegen der oft fehlenden klinischen Symptomatik Screening bei Schwangeren mit erhöhtem Diabetesrisiko in der 24. - 28. SSW. Blutzuckerbestimmung 60 Min. nach 50 g Glukose (bzw. Oligosaccharidgemisch; keine Vorbereitung erforderlich, nicht nüchtern). Bei einem Blutzucker > 140 mg/dl ($> 7,8$ mmol/l) besteht der V.a. Gestationsdiabetes, weitere Abklärung mittels standardisiertem OGTT.

- **Screeninguntersuchung auf Diabetes mellitus:**

Nüchtern-BZ für Personen > 45 J. alle 3 J. Bei Risikogruppen früher:

- Übergewicht, Bluthochdruck, Dyslipoproteinämie
- Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)
- Angehörige von Volksgruppen mit hohem Diabetesrisiko (z.B. Pima-Indianer)
- Nach Entbindung eines Kindes mit Geburtsgewicht > 4.500 g
- Nach Gestationsdiabetes in der Anamnese
- Pathologische Glukosetoleranz oder gestörte Glukose-Homöostase in der Anamnese

• **HbA_{1c}:**

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

Falsch niedrige Konzentrationen werden bei verkürzter Erythrozytenlebenszeit (z.B. hämolytische Anämie) und in der ersten Schwangerschaftshälfte gemessen.

Falsch hohe Konzentrationen können auftreten bei Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, chronischem Alkoholabusus, zweiter Schwangerschaftshälfte und Stillzeit, hochdosierter Salicylattherapie. Referenzbereich für HbA_{1c}: < 5,7 % bei Nicht-Diabetikern

≥ 6,5 % bei Diabetikern

Merke: Steigt der HbA_{1c}-Wert auf 7 % = 53 mmol/mol, erhöht sich das Infarktrisiko um 40 %; bei Werten um 8 % = 64 mmol/mol erhöht sich das Infarktrisiko um 80 % (UKPD-Studie).

Pro 1 %-Punkt-Senkung des HbA_{1c}-Wertes vermindern sich diabetische Komplikationen um 20 % (UKPD-Studie). Das Hypoglykämierisiko verdreifacht sich!

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

► **Screening auf weitere Risikofaktoren** für eine vorzeitige Arteriosklerose (Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Rauchen u.a.)

► **Test auf Mikroalbuminurie** (mindestens 1 x/Jahr bei Diabetikern)

Th.:

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

Zu 1. - DIÄT:

Beim Typ 2-Diabetes muss bereits im Stadium der Glukosetoleranzstörung die Therapie beginnen, um Gefäßkomplikationen zu verhindern! Dabei hat die Gewichtsnormalisierung höchste Priorität (Zielwert: BMI < 25). Gelingt dies, so ist eine medikamentöse Therapie oft überflüssig und die Manifestation des Diabetes kann verhindert oder wenigstens verzögert werden. Folglich ist in Hungerzeiten die Anzahl manifester Typ 2-Diabetiker am niedrigsten.

Beim meist normalgewichtigen Typ 1-Diabetiker müssen Nahrungs- und Insulinzufuhr optimal aufeinander abgestimmt werden, damit eine normoglykämische Stoffwechsellage erreicht wird: Während bei der konventionellen Insulintherapie die Mahlzeiten an ein starr vorgegebenes Insulintherapieschema angepasst werden müssen, wird bei der intensivierten Insulintherapie die Insulinzufuhr bedarfsgerecht an eine relativ frei bestimmbare Nahrungsaufnahme angepasst! (s.u.)

Täglicher Energiebedarf (in kcal):

Normalgewicht x 32 bei leichter körperlicher Arbeit (häufigster Fall)

Normalgewicht x 40 bei mittelschwerer körperlicher Arbeit

Normalgewicht x 48 bei schwerer körperlicher Arbeit

Normalgewicht (nach Broca) in kg: Körperlänge in cm - 100 (Frauen - 10 %)

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

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

1 kcal = 4,2 Kilojoule
1 g Kohlenhydrat = 4,1 kcal = 17,2 kJ
1 g Eiweiß = 4,1 kcal = 17,2 kJ
1 g Fett = 9,3 kcal = 38,9 kJ
1 g Alkohol = 7,1 kcal = 30 kJ

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

- Zusammensetzung der Kost:

- Eiweiß 10 - 15 % der Gesamtkalorien (fettarmes Fleisch, Fisch, pflanzliche Eiweiße). Bei diabetischer Nephropathie eiweißarme Diät.
- Fett: 30 % der Gesamtkalorien, davon möglichst einen hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren. Bei zusätzlicher Fettstoffwechselstörung Fettanteil an den Gesamtkalorien senken (< 25 %).

- **Kohlenhydrate:** Entsprechend dem restlichen Kalorienbedarf von 50 - 60 % → Berechnung nach Kohlenhydrateinheiten (KE) 1 KE = 10 g KH (entspricht ungefähr ½ Brötchen). Die Langerhans' Inseln sezernieren bei Gesunden für jede KE ca. 1 IE Insulin. Die Menge an KE kann aus Austausch Tabellen ermittelt werden. Bei konventioneller Insulintherapie werden die KE auf eine Haupt- und eine Zwischenmahlzeit verteilt (im Verhältnis 2 : 1), um eine Hypoglykämie zwischen 2 Hauptmahlzeiten zu vermeiden. Dies gilt nicht für die intensivierete Insulintherapie.

Ungünstig sind schnell resorbierbare Monosaccharide (Glukose) und Disaccharide (Saccharose = Rohrzucker, Laktose = Milchzucker). Erlaubte Süßstoffe sind Saccharin, Cyclamat, Aspartam. Zuckeraustauschstoffe (Fruktose, Xylit) durchlaufen insulinunabhängig die Glykolyse und wirken daher nur gering glykämisch. Aber auch Fruktose sollte sparsam verwendet werden, da es sich ungünstiger auf die Blutfette, auf die Entwicklung einer Leberverfettung und das Körpergewicht auswirkt als andere Zucker.

Die maximal zulässige Kohlenhydratmenge (Kohlenhydrattoleranz) entspricht der Tagesmenge an Kohlenhydraten, bei der es zu keiner wesentlichen Glukosurie kommt und die Blutzuckerwerte 2 h nach einer Mahlzeit ≤ 140 mg/dl bleiben.

- Reichlich faserreiche Quellballaststoffe führen zu einer Verzögerung der Kohlenhydratresorption und Senkung der Blutzuckerwerte beim Typ 2-Diabetiker.
- Alkohol nur gelegentlich bis max. 20 g, immer zusammen mit Kohlenhydraten (Alkohol hemmt Glukoneogenese in der Leber → Hypoglykämiegefahr).

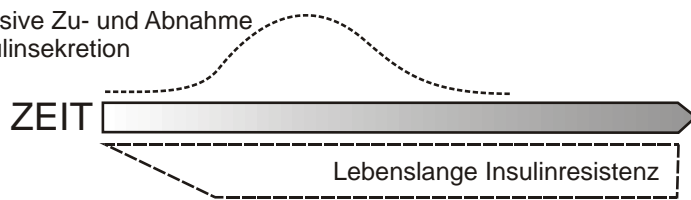
zu 3.:

■ THERAPIE DES TYP 1-DIABETES:

INSULINZUFUHR - Diät - körperliche Aktivität - Schulung

■ PHASENGERECHTE STUFENTHERAPIE DES TYP 2-DIABETES

Progressive Zu- und Abnahme der Insulinsekretion



1. GEWICHTSNORMALISIERUNG – Diabetesdiät – körperliche Aktivität – Schulung - Metformin

Merke: Interventionsstudien haben gezeigt, dass die Manifestation des Typ 2-Diabetes durch Gewichtsnormalisierung und regelmäßige körperliche Aktivität aufgehalten werden kann!

Ein orales Antidiabetikum (OAD): Metformin ist bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern das Mittel der Wahl.

2. Metformin + 2. OAD bzw. Inkretinmimetikum

3. OAD / Insulin-Kombinationstherapie

- Basalinsulin + OAD: Mit einem Sekundärversagen der SH-Therapie (= Erschöpfung der B-Zellen) ist nach durchschnittlich 10 J. zu rechnen, dann Kombination von OAD und Injektion eines Intermediärinsulins am Abend (Bedtime-Insulin).
- Basalinsulin + Bolusinsulin + OAD: Bei Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion werden SH wirkungslos → konventionelle oder intensivierete Insulintherapie.

Medikamente:

Orale Antidiabetika (OAD):

Insulinotrope und nicht-insulinotrope Medikamente:

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

■ **Biguanide: Metformin**

Wi.: - Verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm

- Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
- Verstärkte Glukoseaufnahme in die Muskulatur } extrapankreatische Effekte
- Diskreter appetitsenkender Effekt (→ ev. Gewichtsabnahme)

Unter Zusammenschau dieser Wirkungen gilt Metformin leitliniengerecht (unter Voraussetzung fehlender Kontraindikationen) als First-line-drug in der Therapie des adipösen Typ 2-Diabetikers.

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

Nebeneffekt: Reduzierte Krebsmortalität (2 Studien)

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

KI: Niereninsuffizienz!, dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen, Zustände, die zu einer Gewebshypoxie prädisponieren, konsumierende Erkrankungen, Reduktionskost, Fasten, akute schwere Erkrankungen, Schwangerschaft, vor und nach Operationen, 48 h vor und nach Pyelografie mit Röntgenkontrastmitteln (Laktatazidose-Gefahr!), Alkoholismus; hohes Lebensalter ist eine relative KI u.a.

Dos: 1 - 2 x 500 – 1.000 mg/d nach den Mahlzeiten; mit kleinster Dosis beginnen und langsam steigern.

■ **α-Glukosidasehemmer:** Acarbose (Glucobay®), Miglitol (Diastabol®)

Wi.: Kompetitive Hemmung der Glukoamylase, Saccharase, Maltase in der Dünndarmmukosa. Die postprandialen Blutzuckerspitzen werden abgeflacht. Die ungespaltenen Kohlenhydrate stimulieren im unteren Dünndarm das Enterohormon GLP-1 (Glukagon like peptide). Dieses sensibilisiert die β-Zellen auf Glukosereize. Ähnliche Effekte wie mit α-Glukosidasehemmern lassen sich auch mit einer ballaststoffreichen Diät erzielen.

NW: Nach höheren Dosen können Symptome einer Kohlenhydratmalabsorption auftreten (Flatulenz, Meteorismus, Bauchschmerzen, Diarrhö), Leberenzymerrhöhung u.a.

KI: Schwangerschaft, Alter < 18 J., schwere Niereninsuffizienz, chronische Darmerkrankungen

Dos: Einschleichend dosieren: Initial 50 mg/d zu Beginn einer Mahlzeit. Bei Verträglichkeit Dosis langsam steigern auf max. 3 x 50 mg/d (höhere Dosen machen mehr NW).

■ **Glitazone:**

Glitazone verbessern als „Insulin-sensitizer“ die Empfindlichkeit der peripheren Zellen für Insulin (Verminderung der Insulinresistenz).

Wegen verschiedener Risiken (Leberschäden unter Troglitazon, kardiovaskuläres Risiko bei Rosiglitazon, Verdacht auf Gefährdung durch Harnblasenkrebs bei Pioglitazon) spielt diese Medikamentengruppe zur Zeit keine praktische Rolle.

■ **Insulinsekretagoga (insulinotrope Substanzen):**

1. **Sulfonylharnstoffe (SH):**

Wi.: Stimulation der Insulinsekretion durch erhöhte Ansprechbarkeit der β-Zellen auf Glukose. Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibenclamid vor (UKPDS).

Ind: Typ 2-Diabetes mit noch ausreichender Eigeninsulinbildung - sofern eine Diätbehandlung allein (Gewichtsnormalisierung!) nicht genügt (Stufe 3 des Therapiestufenplanes).

Beachte: Die Mehrzahl der Diabetiker hat zu dem Zeitpunkt, wenn sich der Diabetes manifestiert, noch überhöhte Insulinspiegel im Blut. Sulfonylharnstoffe führen hier zwar zur Normoglykämie; das metabolische Syndrom und die B-Zell-Apoptose verschlimmern sich aber durch die zusätzliche Hyperinsulinämie! Daher sind Gewichtsnormalisierung und körperliche Aktivität unverzichtbare Basis der Therapie! Beim übergewichtigen Typ 2-Diabetes wird zuerst mit Metformin therapiert.

KI: - Typ 1-Diabetes

- Schwangerschaft (Umstellung auf Insulin)
- Schwere Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz
- Diabetische Stoffwechselentgleisungen (Präkoma/Coma, Azidose/Ketoazidose)
- Unübersichtliche Situationen (z.B. Unfälle, Operationen)
- Diabetische Gangrän
- Sulfonylharnstoffallergie

- NW:** - Hypoglykämie - Urs:
- Überdosierung
 - Mangelhafte Nahrungsaufnahme
 - Körperliche Anstrengung
 - Alkoholkonsum
 - Niereninsuffizienz (verzögerte renale Elimination)
- Gastrointestinale Störungen
 - Allergische Reaktionen (Sulfonamidallergie)
 - Selten Blutbildveränderungen (Agranulozytose, hämolytische Anämie)

Wechselwirkung von Sulfonylharnstoffen mit anderen Stoffen:

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

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

Präparatebeispiele:

- Glibenclamid wirkt am stärksten blutzuckersenkend. Verminderung des Risikos mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen (UKPD-Studie)
Dos: 1,75 - 10,5 mg/d
- Glimepirid (Amaryl®): Gibt man als Einmaldosis unmittelbar vor dem Frühstück.
Dos: 1 - 3 (6) mg/d

Man beginnt bei allen SH einschleichend mit der geringsten Dosis. Dabei ist auf die Gefahr nächtlicher Hypoglykämien zu achten! In den ersten 4 Wochen sind engmaschige Blutzuckerkontrollen erforderlich, da sich nach 2 - 3 Wochen die Stoffwechsellage oft bessert und dann ev. Dosisreduktionen angezeigt sein können! Bei maximaler Dosierung von Glibenclamid gibt man morgens 2/3 und abends 1/3 der Dosis. Eine Gabe am Mittag ist nicht sinnvoll, da die Inselzellen nach morgendlicher Einnahme von Sulfonylharnstoffen noch ausreichend stimuliert sind. Regelmäßige Blutzuckerkontrollen sind notwendig; bei Gewichtsreduktion Dosisreduzierung. Vorsicht bei älteren Patienten mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme! Bereits bei leichter Nierenfunktionseinschränkung ist mit einer deutlich verlängerten Wirkungsdauer mit der Gefahr protrahierter Hypoglykämien zu rechnen → bei Hypoglykämien niereninsuffizienter Patienten unter SH engmaschige Beobachtung über mehrere Tage und ev. Wechsel auf andere Antidiabetika.

2. Sulfonylharnstoffanaloge: Glinide: Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Repaglinide (NovoNorm®), Nateglinide (Starlix®)

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

Ind: Typ 2-Diabetes, Stufe 3: Alternative zu SH (vor allem bei Niereninsuffizienz)

Kl: Ähnlich wie bei SH. Repaglinide in Kombination mit Gemfibrocil.

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

WW: Bei Repaglinide keine Kombination mit Gemfibrocil (s.o.). Sorgfalt bei Kombination mit Medikamenten, die mit CYP_{3A4} interferieren (z.B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol).

Dos: z.B. Repaglinide (NovoNorm®) 0,5 - 2,0 mg vor jeder Mahlzeit; mit niedrigster Dosis beginnen!

Versagen der SH-Therapie:

Primärversager der SH:

Rel. seltenes Vorkommen bei Insulinmangeldiabetes = spät manifestierte Typ 1-Diabetiker

Sekundärversager der SH:

a) Vermeintliche (reversible) Sekundärversager:

- "Diätversager": Übergewichtige Typ 2-Diabetiker, bei denen die Möglichkeiten der Diät nicht ausgeschöpft sind.
- Vorübergehende Verschlechterungen der Glukosehomöostase durch Stresssituationen oder Infekte

b) Echte Sekundärversager bei optimaler Diät- und Gewichtsnormalisierung:

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

Th.: Kombinationstherapie OAD + Insulin:

► Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)

- Fortführung der Therapie mit OAD
- Zusätzliche Gabe eines Verzögerungsinsulins (NPH-Insulin oder Langzeit-Analog-Insulin) in möglichst niedriger Dosis vor dem Schlafengehen. Man beginnt mit kleiner Dosis (6 IE) und steigert bei Bedarf sehr langsam und in kleinen Schritten. Meist kommt man mit 8 - 16 IE aus! Der NBZ sollte im Normbereich liegen und dient als Kontrolle der richtigen Dosis.

Vorteile:

- Man benötigt nur 1/3 der Insulindosis, die bei Monotherapie mit Insulin erforderlich wäre.
- Man erreicht eine relativ gute Einstellung mit einer Insulingabe.
- Falls unter BOT die HbA_{1c}-Werte zu hoch liegen, kann man zusätzlich zu BOT (s.o.) 1 x täglich ein kurz wirksames Insulin(analogon) zum Frühstück oder zur Hauptmahlzeit hinzuzufügen = BOT-plus.

► Prandiale oder supplementäre Insulintherapie (SIT):

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

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

Vorteil: Bessere Kontrolle der postprandialen Blutzuckerexkursionen

GLP-1-basierte Therapie:

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

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

► DPP-4-Inhibitoren (Gliptine): Sitagliptin (Januvia®), Xelvia®), Vildagliptin (Galvus®), Saxagliptin (Onglyza®). Andere DPP4-Hemmer (z. B. Alogliptin, Linagliptin) befinden sich in Zulassungsstudien.

Wi: Hemmung der DPP-4, die für den Abbau des Glukagon-like-Peptid 1 verantwortlich ist. Dadurch steigt der Spiegel von GLP-1, das die Insulinsekretion stimuliert und die Glukagonsekretion hemmt. Da die Inkretinwirkung glukoseabhängig ist, sollen Hypoglykämien allenfalls selten auftreten. Langzeitdaten fehlen noch.

NW: Sind insgesamt selten → gastrointestinale und hepatische Störungen, Pankreatitis, nur selten Hypoglykämie u.a.

Ind: Typ 2-Diabetes, in Ergänzung zu Metformin und/oder SH, falls diese allein unzureichend wirken. Für Sitagliptin besteht auch die Zulassung einer Kombination mit Insulin.

Kl: Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz

Dos: Sitagliptin: 1 x 100 mg/d; Vildagliptin: 2 x 50 mg/d; Saxagliptin 1 x 5 mg/d

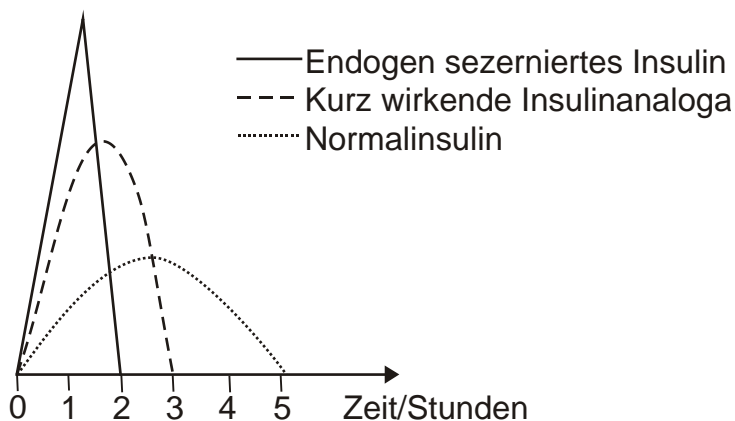
- **Inkretinmimetika:** Exenatide (Byetta®, Bydureon®), Liraglutide (Victoza®), Lixisenatid
Wi.: Inkretinmimetika sind GLP-1-Analoga, die mit hoher Affinität an den GLP-1-Rezeptoren binden und durch DPP-4 nicht inaktiviert werden. Sie bewirken eine Steigerung der Insulinsekretion und Hemmung der Glukagonsekretion. Da die Insulinsekretion nur bei erhöhtem Glukosespiegel gesteigert wird, sollen keine Hypoglykämien auftreten. Langzeitdaten fehlen noch.
Ind.: Typ 2-Diabetes in Kombination mit Metformin (und/oder SH), wenn diese allein unzureichend wirken.
NW.: Häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; sehr selten Pankreatitis; Ak-Bildung gegen Exenatide mit gel. Wirkungsverminderung u.a.
Kl.: Pankreatitis u.a. (→ Herstellerangaben)
Dos.: Byetta®: Initial 2 x 5 µg/d s.c. ca. 30 Minuten vor den Hauptmahlzeiten. Dosiserhöhung nach 4 Wochen möglich auf 2 x 10 µg/d s.c. Bydureon® wird nur 1 x/Woche gespritzt. Liraglutid wirkt über 24 h und braucht nur 1 x/d s.c. gegeben werden: Einschleichende Dosissteigerung 0,6 → 1,2 (→ ggf. 1,8 mg/d).

INSULIN

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

Bei Patienten mit Insulinmangeldiabetes ist das C-Peptid erniedrigt.

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



Wirkungsmechanismen des Insulins:

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

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

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

Die Insulinsekretion lässt sich in zwei Komponenten einteilen:

1. Eine basale Insulinsekretion sowie
2. mahlzeitenabhängige Insulinausschüttungen.

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

Indikationen für eine Insulintherapie:

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

Insulinpräparate:

Zum Einsatz kommen Humaninsuline und Insulinanaloga.

Insulin steht in Deutschland in zwei verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Als **U40** (40 IE/ml) für die konventionelle Injektion mit der Insulinspritze und als **U100** (100 IE/ml) in Patronen für Insulinpumpen und Injektionshilfen (Pen). **Cave:** Für die Injektion muss die passend kalibrierte Spritze verwendet werden. U40-Insulinspritzen werden in Deutschland nur noch von Braun® angeboten.

1. Kurz wirkende Insuline:

- a) Normalinsulin (früherer Name: Altinsulin): Wirkeintritt nach 30 - 60 Min.; Wirkdauer ca. 5 h

- Insuman® Rapid
- Actrapid® HM
- Huminsulin®

Ind: - Bei Stoffwechselentgleisungen und bei Ersteinstellung
- Zur intermittierenden Therapie (z.B. perioperativ)
- Zur intensivierten konventionellen Therapie (ICT) und zur Insulinpumpentherapie

Applikation: Subkutan, bei der Komotherapie intravenös

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

- b) Kurz wirkende Insulinanaloga: Variation der Aminosäuresequenz verhindert subkutane Hexamerbildung, dadurch raschere Resorption. Wirkeintritt nach ca. 10 Min., Wirkdauer ca. 3,5 h

- Insulin-Lispro (Humalog®)
- Insulin-Aspart (Novorapid®)
- Insulin-Glulisin (Apidra®)

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

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

Kl: Magenentleerungsstörungen, z.B. bei ADN mit Gastroparese (→ Hypoglykämiegefahr!) u.a.

2. Verzögerungsinsuline:

Durch Kombination von Insulin mit Protamin, (Zink, Surfen → in Deutschland nicht mehr üblich) erhält man Insulinpräparate mit längerer Wirkdauer.

Applikation: Subkutan; Verzögerungsinsuline dürfen nicht intravenös gegeben werden!

- a) Trübe NPH-Insuline (Neutrale-Protamin-Hagedorn-Insuline), die durch Schwenken in Suspension gebracht werden müssen

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

Beispiele für Humaninsuline:

- Insuman® Basal
- Huminsulin® Basal

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

- b) Klare lang wirkende Insulinanaloga (Schwenken nicht notwendig):

Glargin (Lantus®), Detemir (Levemir®)

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

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

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

Spritz-Essabstand bei Normalinsulin ca. 30 Minuten (Insulinanaloga ohne Spritz-Ess-Abstand); Applikation s.c.

Beispiele:

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

Merke:

1. Intermediär- und Langzeitinsuline werden auch Verzögerungsinsulin genannt. Sie dürfen nicht i.v. gegeben werden!
2. Alle Intermediär und NPH-Insuline müssen mindestens 10-mal geschwenkt werden, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erhalten. Nur ca. 10 - 20 % der Patienten schwenken jedoch ausreichend mit der Folge einer stark schwankenden Insulinapplikation (ca. 10 - 200 %)
3. Insulinanaloga sind rel. teure, klare Kunstinsuline, die keiner Durchmischung bedürfen. Klinisch relevante Vorteile oder Nachteile gegenüber den Humaninsulinen sind in Endpunktstudien nicht evidenzbasiert belegt.

NW/KI einer Insulintherapie:

1. Hypoglykämie

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

Beachte: Bei der Umstellung von tierischem auf Humaninsulin ist mit einem um 10 - 20 % verminderten Insulinbedarf zu rechnen (Hypoglykämiegefahr!).

2. Lipodystrophie des Fettgewebes an den Injektionsstellen

Pro: Systematischer Wechsel der Injektionsstellen (ganzer Bauchbereich und Oberschenkel seitlich - nicht am Oberarm)

3. Ak-bedingte Komplikationen sind bei Verwendung von Humaninsulin extrem selten.

4. Insulinresistenz:

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

- Übergewicht (am häufigsten)
- Hypertriglyzeridämie
- Infektionen, Fieber (häufig)
- Vermehrung kontrainsulinärer Hormone (s.o.)
- Stress / Trauma
- Ketoazidose (Prä-/Coma diabeticum)
- Ak gegen Insulin (bei Verwendung von Humaninsulin extrem selten)

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

A) Konventionelle Insulintherapie (CT)

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

Morgens: Mischinsulin - mittags: Normalinsulin - abends: Mischinsulin

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

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

Beachte: Morgendliche Hyperglykämie kann 3 Ursachen haben:

1. Eine einmalige morgendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins hat eine zu kurze Wirkungsdauer, so dass nachts und bes. morgens der Blutzucker ansteigt.
Th.: Eine 2. Insulingabe am Abend (Morgen-/Abendrelation: 2 - 3 zu 1).
2. Somogyi-Effekt: Der Patient bekommt eine zu hohe abendliche Insulindosis: Dadurch kommt es zu nächtlicher Hypoglykämie (nächtliche Blutzuckerbestimmung gegen 3 - 4 Uhr) und zu reaktiver morgendlicher Hyperglykämie.
Patienten, die zu nächtlichen Hypoglykämien neigen, sollten nicht mit einem Blutzucker < 120 mg/dl schlafen gehen. Denn bis 3 Uhr nachts fällt er um 30 - 40 mg/dl und erholt sich erst danach wieder spontan bis zum frühen Morgen. Liegen Patienten um 23 h unter diesem Wert, sollten sie ein oder zwei KE essen. Eine nächtliche Messung um 3 h ist nur erforderlich, wenn eine Hypoglykämie erwartet wird. Zum Beispiel, wenn die Patienten sehr viel Sport getrieben haben oder nach Alkoholkonsum.
Th.: Verringerung der abendlichen Insulindosis!
3. Dawn-Phänomen: Trotz konstanter Insulinzufuhr kommt es bei einigen Patienten am frühen Morgen (nach 6 Uhr) zu einem Blutzuckeranstieg. Ursache ist ein erhöhter Insulinbedarf in der 2. Nachthälfte, bedingt durch vermehrte nächtliche Wachstumshormon(GH)-Sekretion (bes. Typ 1-Diabetes).
Di./Th.: BZ-Kontrollen in der Nacht (z.B. 22 / 2 / 4 Uhr) und Anpassung der abendlichen Insulindosis (Intermediär- oder Langzeitinsulin) oder Einsatz einer Insulinpumpe → Einstellung einer erhöhten Basalrate in den frühen Morgenstunden.

Ergänzungen:

• Neueinstellung eines schlecht eingestellten Diabetes:

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

• Bei schwieriger Einstellung mit Gefahr der Hypoglykämie (über die der Patient belehrt werden muss → **Cave:** Autofahren!) sollte Traubenzucker griffbereit sein. Angehörige sollen für den Fall eines hypoglykämischen Schocks mit der Notfallbehandlung vertraut sein (1 mg Glukagon i.m. oder s.c.).

• Bei länger dauernder außergewöhnlicher Muskelarbeit (z.B. Sport am Wochenende) sinkt der Insulinbedarf, oft über die Zeit der Muskelanstrengung hinaus, sodass an dem entsprechenden (und ev. auch nachfolgenden) Tag nur eine reduzierte Insulindosis (z.B. 50 %) gespritzt werden sollte.

B) Intensivierte Insulintherapie

Basis-/Boluskonzept:

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

a) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT):

Der basale Insulinbedarf wird durch mindestens zweimalige Injektion eines Intermediärinsulins (ev. einmalige Gabe eines Langzeitinsulins) abgedeckt. Bei regelmäßigem Tagesablauf genügt manchmal auch eine einzige abendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins. Die abendliche Injektion richtet sich nach dem Tagesablauf des Patienten und dem nächtlichen Blutzuckerlauf. Sie erfolgt bei Gabe von NPH-Insulin in der Regel zwischen 22 - 24 Uhr.

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

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

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

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

Beispiele für Injektionsschemata der ICT (N = Normalinsulin, V = Verzögerungsinsulin)

Frühstück	Mittagessen	Abendessen	zur Nacht (23 h)
N	N	N	V
N + V	N	N	V
N + V		N	V
N	N + V	N	V

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

b) Insulinpumpentherapie:

Hierbei wird ausschließlich Normalinsulin oder schnell wirksames Analoginsulin verwendet. Mittels externer Pumpe erfolgt eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII). Die Basalrate ist bei modernen Geräten für jede Stunde getrennt programmierbar, sodass z.B. einem Dawn-Phänomen optimal gegengesteuert werden kann. Der Patient ruft zusätzlich zu den Mahlzeiten - abhängig vom präprandialen Blutzuckermesswert und der gewünschten Nahrungsmenge - Bolusinsulingaben über das Insulindosiergerät ab. Hierbei handelt es sich um Insulinpumpen ohne automatischen Glukosesensor (die Blutzuckerbestimmung erfolgt manuell durch den Patienten) = "open-loop-system". Optimal wären Insulinpumpen mit kontinuierlich arbeitendem Glukosesensor (z. B. Ulmer "Zuckeruhr"), über den die Insulinzufuhr gesteuert wird = feedback-regulierte Pumpen = "closed-loop-system". Unter einer Insulinpumpentherapie ist der Insulinbedarf meist niedriger!

Ko.: 1. Lokale Infektionen

2. Entgleisung ins Koma bei blockiertem Insulinfluss

3. Hypoglykämiegefahr bei ungenügender Blutzuckerselbstkontrolle

Ind.: - Schwangerschaft

- Ausgeprägtes Dawn-Phänomen

- Drohende Spätkomplikationen des Diabetes u.a.

Voraussetzungen für eine intensivierte Insulintherapie:

- Kooperative Patienten mit der Fähigkeit, therapeutisch zu entscheiden

- Intensive Diabetesschulung

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

- Betreuung der Patienten durch diabeteserfahrene Ärzte

Vorteile der Behandlung:

- Optimale Stoffwechselführung

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

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

Behandlungsziel:

Prophylaxe diabetischer Spätkomplikationen durch Anstreben einer nahezu normoglykämischen Stoffwechsellage:

1. • BZ nüchtern und präprandial 80 - 110 mg/dl (4,4 - 6,1 mmol/l)

BZ postprandial \leq 140 mg/dl (\leq 7,8 mmol/l)

BZ-Selbstkontrollen durch den geschulten Patienten

• Urin glukosefrei

• Azeton negativ

• Albuminurie $<$ 20 mg/l

2. Vermeidung hypoglykämischer Reaktionen!

3. Normalisierung von Körpergewicht und Blutfetten → Zielwerte:

LDL-Cholesterin $<$ 100 mg/dl ($<$ 2,6 mmol/l)

HDL-Cholesterin $>$ 45 mg/dl ($>$ 1,1 mmol/l)

Triglyzeride $<$ 150 mg/dl ($<$ 1,7 mmol/l)

4. Normalisierung des Glykierungs-Langzeitparameters HbA_{1c} (Kontrolle alle 3 Monate)

Behandlungsziel:

- Typ 1-Diabetiker: Normnahe BZ-Einstellung mit Normalisierung des HbA_{1c} $<$ 6,5 % zur Prophylaxe diabetischer Spätkomplikationen

- Typ 2-Diabetiker: Zielbereich des HbA_{1c} bis 6,5 %. Tiefere Werte zeigen keinen Benefit, jedoch erhöhte Hypoglykämiegefährdung!

Interpretation von Blutglukose und HbA_{1c}:

• Normale Blutglukose, hohes HbA_{1c}:

- Vortäuschung einer guten Stoffwechsellage durch Diätdisziplin nur vor der ambulanten Kontrolle

- Bei instabiler Stoffwechsellage deuten hohe HbA_{1c}-Werte trotz normaler Blutglukose auf Stoffwechseldekompensation in den vergangenen Wochen hin.

• Erhöhte Blutglukose, befriedigende HbA_{1c}-Werte: Nur vorübergehender Blutglukoseanstieg (z.B. stressbedingt hohe Glukose beim Arztbesuch) bei sonst befriedigender Einstellung

• Normale Blutglukose und HbA_{1c}-Werte: Gute Stoffwechsellage in den letzten 4 - 8 Wochen

• Erhöhte Blutglukose und HbA_{1c}-Werte: Schlechte Stoffwechsellage in den letzten 4 - 8 Wochen

5. Ausschalten ev. weiterer Risikofaktoren einer vorzeitigen Arteriosklerose:

- Rauchverbot
- Blutdrucknormalisierung bei Hypertonie: RR-Zielwerte: 130 - 139/80 - 85 mm Hg (Europäische Gesellschaft für Hypertonie - ESH)

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

6. Regelmäßige Untersuchungen zur Erfassung ev. Spätkomplikationen (Protokollieren im Gesundheitspass):

- Kontrolle auf (Mikro-)Albuminurie, Harnstoff, Kreatinin i.S.
- Inspektion der Füße durch den Arzt
- Patientenschulung zur Prophylaxe von Fußkomplikationen (Selbstinspektion der Füße, fachgerechte Fußpflege und Schuhe, Schutz vor Verletzungen u.a.)
- Pulsstatus, neurologischer Status
- Augenärztliche Untersuchungen mit Ophthalmoskopie in Mydriasis, ev. Fluoreszenzangiografie

7. Frühzeitige Prävention und Therapie von Komplikationen:

Basis: Optimale Blutzuckereinstellung und Behandlung/Beseitigung anderer Gefäßrisikofaktoren

► Diabetisches Fußsyndrom (DFS)

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

Therapiepunkte:

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

Häufigkeit von Bakterien in chronischen Wunden beim DFS: Staph. aureus (50 %) allein oder kombiniert mit Enterobacter (40 %), Streptokokken (30 %), Staph. epidermidis (25 %) u.a. Nach Abnahme von Material für Kultur ungezielte Initialtherapie und ev. Korrektur nach Antibiogramm.

Merke: Ungeeignetes Schuhwerk ist die häufigste Ursache für Druckstellen/Ulzerationen/Nekrosen. Keine Amputation vor angiologischem + diabetologischem Konsil! Durch Revaskularisationstherapie in gefäßchirurgischen Zentren lässt sich die hohe Zahl von Majoramputationen (= Amputation oberhalb des Sprunggelenkes) vermindern!

Prq: Ohne gute Prävention und Therapie hohes Amputationsrisiko. Nach Amputation versterben 50 % der Patienten innerhalb von 3 Jahren (an den Folgeschäden des Diabetes mellitus).

► Diabetische Retinopathie - Jährliche augenärztliche Untersuchung in Mydriasis!

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

Merke: Eine intensivierte Insulintherapie bei Typ 1-Diabetikern kann das Risiko einer diabetischen Retinopathie um ca. 75 % senken (DCCT-Studie). Der HbA_{1c} sollte nicht zu schnell gesenkt werden.

► Diabetisches Makulaödem (kann in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten): Fokale Laserkoagulation, intravitreale Injektion von Glukokortikosteroiden oder VEGF-Antagonisten (= off label use)

► Diabetische Polyneuropathie:

- Als einziger kausaler Faktor der Prävention und Therapie gilt eine normnahe BZ-Einstellung! Anzustreben ist ein HbA_{1c} < 6,5 – 7%.
- Pharmakologisch werden zur Symptomlinderung unterschiedliche Substanzen empfohlen: Antidepressiva (z. B. Amitriptylin oder Duloxetin), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Pregabalin), Antioxidantien (z.B. α-Liponsäure) und Analgetika.

► ADN mit Gastroparese: Metoclopramid wirkt nach wenigen Wochen oft nicht mehr. Dann kann eine sog. Erythromycin-Kur (Motilin-analoger-Effekt) durchgeführt werden, die aber oft auch nur kurzfristige Besserung verschafft. Auf postprandiale Hypoglykämien bei der Insulintherapie achten → ev. Spritz-Ess-Abstand anpassen und ggf. erst nach der Nahrungsaufnahme spritzen! Bei therapieresistenter Gastroparese ev. Implantation eines Magen-Schrittmachers.

- ▶ **Diabetische Nephropathie (DN):** Jährliches Screening auf Mikro- bzw. Makroalbuminurie!
 - Blutdruck auf tiefnormale Werte einstellen! (siehe oben), bevorzugt mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern, die renoprotektiv wirken.
 - Meidung nephrotoxischer Substanzen
 - Bei persistierender Proteinurie: Proteinrestriktion (0,8 g/kg KG/d), bevorzugt Fisch und pflanzliches Eiweiß, kochsalzarme Ernährung (NaCl Zufuhr auf 6 g/d begrenzen).

▶ **Erektile Dysfunktion:**

- Urologische Anamnese + Diagnostik (Ausschluss eines Testosteronmangels und einer Hyperprolaktinämie; Medikamentenanamnese; SKAT-Test, arterielle + venöse Gefäßdiagnostik)
- Therapieoptionen:
 - Phosphodiesterase-5-Inhibitoren: Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®), Tadalafil (Cialis®)
NW: z.B. Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Blutdruckabfall, insbes. bei Kombination mit Nitraten, Molsidomin oder Alphablockern; selten Sehstörungen bis Erblindung u.a.
KI: KHK, Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall; gleichzeitige Therapie mit Nitraten oder Molsidomin; arterielle Hypotonie, Herzinsuffizienz u.a.
 - MUSE (medikamentöses urethrales System zur Erektion) unter Verwendung von Prostaglandin E1-Analoga, z.B. Alprostadil ist für den Patienten angenehmer als die Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT).
 - Vakuumpumpe bei zu raschem venösen Abstrom

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

- Intensive Kooperation zwischen Internisten und Gynäkologen
- Ausführliche Schulung der Patientinnen
- Wenn Behandlung mit Diät alleine nicht möglich, intensivierte konventionelle Insulintherapie oder Insulinpumpe. Orale Antidiabetika kontraindiziert. Bei bekanntem Diabetes Optimierung der Stoffwechseleinstellung bereits vor Konzeption.

Behandlungsziele: Präprandialer Blutzucker 60 - 90 mg/dl, 1 h postprandial < 140 mg/dl, 2 h postprandial < 120 mg/dl, vor dem Schlafen 90 - 120 mg/dl, nachts zwischen 2 - 4 Uhr > 60mg/dl, mittlerer Blutzucker 85 - 105mg/dl, normaler HbA_{1c}. Bei optimaler Einstellung ist die Kindersterblichkeit mit der bei Nichtdiabetikern vergleichbar (< 1 %).

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

Beachte eine Veränderung der Insulinempfindlichkeit in der Schwangerschaft:

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

▶ **Diabetes und operative Eingriffe:**

- Konstellation: Insulinpatient:

Präoperative Minimalforderung: Kreislauf stabil, Wasser- und Elektrolythaushalt ausgeglichen, Isohydrie, Blutzucker < 200 mg/dl.

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

Alternative: Bedarfsgerechte Insulinzufuhr durch Einsatz von Insulinpumpen.

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

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

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

- Konstellation: Typ 2-Diabetes/Patient mit oralen Antidiabetika eingestellt:

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

Kleine und mittlere Op.: Infusion mit 5 % Glukose (Zugabe erforderlicher Elektrolyte), Blutzucker stündlich kontrollieren.

BZ < 200 mg/dl → Op.

BZ > 200 mg/dl → Insulinzufuhr (s.o.)

SH mit erster postoperativer Mahlzeit, BZ-Kontrollen

Große Op.: Umstellung auf Insulin präoperativ

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

► **Pankreastransplantation:**

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

Verfahren: Simultane Pankreas-/Nierentransplantation (SPK), alleinige Pankreastransplantation (PTA) oder Pankreastransplantation nach erfolgter Nierentransplantation (PAK)

Das Pankreas wird heterotop transplantiert und entweder systemisch (Vena cava) oder portalvenös sowie exokrin enteral oder zystisch drainiert.

Immunsuppression nach verschiedenen Protokollen

Prg: 10-J-Überleben von pankreas- und nierentransplantierten Diabetikern ist um 60 % höher als bei alleiniger Nierentransplantation. Lebenserwartung des diabetischen Dialysepatienten steigt von 8 J. auf 23 J. nach erfolgreicher Transplantation. SPK ist die kosteneffektivste Therapieoption.

Voraussetzungen:

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

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

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

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

- Entwicklung eines künstlichen endokrinen Pankreas = "Closed-Loop-System", bestehend aus kontinuierlich arbeitendem Glukosesensor, Mikrocomputer und Insulinpumpe (z.B. Ulmer "Zuckeruhr"). Dabei erfolgt eine glukosekontrollierte (feed back-regulierte) Insulinzufuhr.
- Gentherapie des Typ 1-Diabetes (Umprogrammieren von Leberzellen zur Insulinproduktion)

Prg: Während die Komaletalität beim Diabetes von > 60 % (um 1900) auf etwa 1 % abgesunken ist (Insulin, orale Antidiabetika), wird heute das Schicksal des Diabetikers durch das Ausmaß der Gefäßschäden bestimmt: Gefäßbedingte Todesursachen beim Diabetes mellitus betragen heute fast 80 %! Daher sollte jeder Diabetiker mit einem weiteren Risikofaktor (z.B. Hypertonie) prophylaktisch ASS (100 mg/d) erhalten. LDL-Cholesterin mit CSE-Hemmern auf 100 mg/dl (bei sehr hohem Risiko auf 70 mg/dl) absenken.

Bei frühzeitiger optimaler Therapie von Diabetes und Hypertonie ist die Prognose günstig; bei unbefriedigender Diabetesführung sind Lebenserwartung und -qualität reduziert.

Die Prognose des Typ 2-Diabetes kann entscheidend verbessert werden, wenn es gelingt, rechtzeitig das Gewicht zu normalisieren!

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

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

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

- Primärprävention (Zielgruppe: Hohes genetisches Risiko, noch keine Ak): Durch Gabe von Vitamin D wurde in Finnland das Risiko für Typ 1-Diabetes um 80 % gesenkt.
- Sekundärprävention → Zielgruppe: Ak+, aber noch kein manifester Diabetes mellitus (bisher ohne Erfolg)

COMA DIABETICUM = HYPERGLYKÄMISCHES KOMA [E14.01]

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

Auslösende Faktoren:

Absoluter oder relativer Insulinmangel

▶ Fehlende exogene Insulinzufuhr:

- Erstmanifestation eines bisher unerkannten Diabetes
- Unterlassene Injektion; Unterbrechen der Insulinzufuhr bei Insulinpumpen
- Tabletten statt Insulin (bei Insulinbedürftigkeit)

▶ Ungenügende exogene Insulinzufuhr:

- Ungenügende Dosis verordnet
- Technische Fehler bei der Abmessung und Injektion

▶ Erhöhter Insulinbedarf:

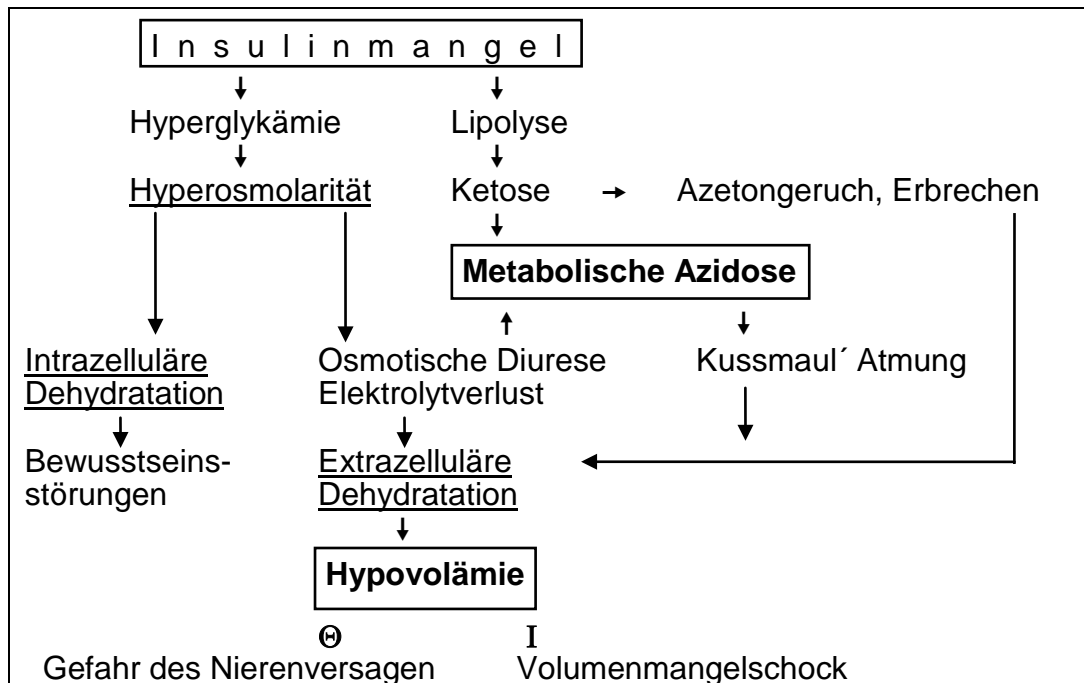
- Infekt (Pneumonie, Harnwegsinfekt u.a.)
- Diätfehler
- Operation, Unfall, Gravidität
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Herzinfarkt
- Hyperthyreose
- Therapie mit Saluretika, Kortikosteroiden

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

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

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

Pathogenese des ketoazidotischen Komats:



• Pathogenese des hyperosmolaren Komats:

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

KL.: 3 Klinische Formen der diabetischen Dekompensation:

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

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

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

	Hyperosmolares Koma (typisch für Typ 2-Diabetes)	Ketoazidotisches Koma (typisch für Typ 1-Diabetes)
Präkoma	<ul style="list-style-type: none"> - Appetitlosigkeit, Erbrechen - Durst, Polydipsie, Polyurie - Schwäche, Tachypnoe - Zeichen der Exsikkose mit Kollapsneigung (am stärksten beim hyperosmolaren Koma) 	
	Schleichender Beginn!	Ev. Pseudoperitonitis (Bauchschmerzen) Ev. azidotische (große) Atmung
Koma	<ul style="list-style-type: none"> - Exsikkose und Schockentwicklung (Puls ↑, RR und ZVD ↓) - Oligo-Anurie, erlöschende Eigenreflexe - EKG: Hypokaliämiezeichen und ev. Rhythmusstörungen 	
	<u>Labor:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperglykämie - Glukosurie - Na⁺ i.S. normal oder leicht erniedrigt - K⁺ i.S. unterschiedlich: Trotz Kaliumverlust können die Serum K⁺-Werte infolge Azidose vor Beginn der Insulintherapie normal bis erhöht sein. - Hkt + Hb ↑, Leukozytose 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperglykämie > 350 mg/dl - Ketonurie: im Urinstix Aceton +++ - Ketonämie: β-Hydroxybutyrat > 5 mmol/l - Metabolische Azidose mit Standardbikarbonat 8 - 10 mmol/l - Anionenlücke durch Ketonkörper > 12 mmol/l

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

Anionenlücke (in mmol/l) = (Na⁺) - (Cl⁻) - (HCO₃⁻)
Referenzbereich: 8 - 16 mmol/l

DD: Ursachen einer Bewusstlosigkeit:

1. Toxisch:

- Exogene Vergiftungen (bes. Alkohol, Heroin, Sedativa, Psychopharmaka)
- Endogene Vergiftungen (Urämie, Coma hepaticum)

2. Kardiovaskulär:

- Kollaps
- Schock
- Adams-Stokes' Anfall, Kreislaufstillstand

3. Endokrine Störungen:

- Hypoglykämischer Schock, Coma diabeticum
- M. Addison
- Thyreotoxische Krise und myxödematöses Koma
- Hypophysäres Koma

- Hyperkalzämische Krise
- Diabetes insipidus

- 4) Zerebrale Erkrankungen (Beachte: Oft mit reaktiver Hyperglykämie!)
 Hypertonische Massenblutung, Enzephalomalazie, Subarachnoidalblutung, sub-/epidurales Hämatom, Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie, Meningitis, Enzephalitis, Sinusthrombose, generalisierter Krampfanfall u.a.
- 5) Psychisch: Hysterie
- 6) Anoxämisch: Erstickung, Hyperkapnie bei respiratorischer Globalinsuffizienz
- 7) Laktatazidotisches Koma
Urs: Schwere Hypoxie, nach Fruktoseinfusion bei Fruktoseintoleranz, sehr seltene NW einer Biguanidtherapie (Di.: Blutlaktat ↑)

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

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

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

Besteht bei dieser Differenzialdiagnose auch nur die leiseste Unsicherheit (Notfalldienst, Blutzuckerteststreifen nicht vorhanden), so darf auf keinen Fall probatorisch Insulin gegeben werden (denn das kann für den Patienten letal enden)!

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

Th.: Intensivstation

A) Allgemeinmaßnahmen:

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

B) Spezifische Therapie:

1. Therapie der Dehydratation und Hyperosmolalität:

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

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

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

2. Insulintherapie:

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

Besteht vor Insulintherapie eine Hypokaliämie (was selten der Fall ist), sollte diese zuerst ausgeglichen werden. Keine Insulintherapie ohne begleitende Volumenzufuhr (Punkt 1). Der Blutzucker sollte nicht schneller als 50 mg/dl pro Stunde und zunächst nicht < 250 mg/dl gesenkt werden (zu rasche BZ-Senkung kann zu Retinaschäden führen).
Vorteil der „low-dose“-Insulintherapie: Weniger Hypokaliämien und Hypoglykämien im Verlaufe der Behandlung sowie geringere Gefahr des Hirnödems.
Anm.: Einige Patienten benötigen höhere Dosen: Fällt unter der anfänglichen Insulindosierung der Blutzucker innerhalb von 2 h nicht ab, müssen die Dosen verdoppelt werden (um eine Insulinresistenz zu durchbrechen, sind in selteneren Fällen erheblich höhere Insulinmengen notwendig). Ist der Blutzucker auf ca. 250 mg/dl abgesunken, reduziert man die Zufuhr von Normalinsulin auf 1 - 2 IE/h, ev. bei gleichzeitiger Infusion von 5 %iger Glukoselösung.

3. Azidosekorrektur:

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

4. Elektrolytausgleich:

- Natriumsubstitution im Rahmen der Flüssigkeitssubstitution

- Kaliumsubstitution:

Ind: Nach Beginn der Insulintherapie, sobald der Blutzucker sinkt

Kl: Anurie, Hyperkaliämie

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

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

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

- Phosphatsubstitution:

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

Kl: Niereninsuffizienz

Dos: Ca. 50 mmol/24 h

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

Übergang von Komabehandlung zu oraler Nahrungsaufnahme:

Aufbau einer leichten Kost, z.B. initiale Haferschleimkost, wobei vor jeder Mahlzeit eine kleine Dosis Normalinsulin s.c. gegeben wird. Danach Neueinstellung des Diabetes.

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

Syn: Hypoglykämischer Schock, Coma hypoglycaemicum

Definition der Hypoglykämie:

Ein Grenzwert ist schwer festlegbar und orientiert sich an Nicht-Diabetikern:

Blutzucker < 50 mg/dl (< 2,77 mmol/l) ohne Symptome = asymptomatische Hypoglykämie.

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

1. Patient kann sich noch selbst helfen.

2. Patient hat so schwere Symptome, dass er Fremdhilfe braucht.

Whipple Trias: BZ < 45 mg/dl (< 2,5 mmol/l) + hypoglykämische Symptome + Verschwinden dieser Symptome unter Glukosegabe

Ät.: A) Nüchternhypoglykämie:

- Insulinome, extrapankreatische Tumoren (z.B. Leberzellkarzinom)

- Sehr selten paraneoplastische Sekretion insulinähnlicher Peptide (z.B. IGF II)

- Schwere Lebererkrankungen (verminderte Glukoneogenese und Glukoseabgabe), Urämie (Substratmangel für Glukoneogenese)

- Insuffizienz von NNR oder HVL (Ausfall kontrainsulinärer Hormone)
- Sehr selten β -Zellhyperplasie in den ersten Lebensjahren (Nesidioblastose) durch Mutation des Sulfonylharnstoffrezeptors
- Glykogenosen
- Renale Hypoglykämie (renaler Diabetes mellitus)
- Neugeborenenhypoglykämie bei diabetischer Mutter

B) Reaktive (postprandiale) Hypoglykämie:

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

C) Exogene Hypoglykämie:

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

Ursachen einer Hypoglykämie bei Diabetes mellitus:

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

KL.:

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

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

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

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

Di.: Bestimmung der Blutglukosekonzentration bei jedem Notfall! Hypoglykämische Symptome treten meist erst bei Werten < 50 mg/dl auf (bei Diabetikern ev. auch schon darüber).

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

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

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

Späthypoglykämien kann man objektivieren im OGTT über 5 h.

Th.: A) Kausal:

So weit möglich Beseitigung der auslösenden Ursache, ev. Asservierung einer Blutprobe zur Diagnostik

B) Symptomatisch:

Leichte Hypoglykämie (Bewusstsein noch vorhanden): 5 - 20 g Glukose = Dextrose = Traubenzucker (ev. auch Saccharose = Rohr- und Rübenzucker) oral. Oligosaccharid-Getränke (Obstsäfte, Cola) sind auch geeignet, sofern keine Therapie mit Acarbose (α -Glukosidasehemmer) erfolgt ist.

Schwere Hypoglykämie: 40 - 100 ml 40 %ige Glukose i.v. unter BZ-Kontrollen, anschließend 5 %ige Glukose per infusionem (bis Blutzucker ca. 200 mg/dl).

Glukagon:

Wenn kein venöser Zugang möglich, Patient aggressiv ist oder durch Laien erstversorgt wird: 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. (z.B. Gluca Gen Hypokit®): Steigerung der endogenen Glukoseproduktion. Glukagon wirkt nicht bei Erschöpfung der Glykogenreserve.

Nach dem Erwachen sofort Glukose oral oder i.v. weiter zuführen unter BZ-Kontrolle.

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

Therapie des Dumping-Syndroms: Siehe dort

Therapie des Insulinoms: Siehe dort

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