

124. Jahrgang/Supplement 2, 2012 www.springer.at ISSN Print 0043-5325 / ISSN Electronic 1613-7671 P. b. b. Verlassoostamt 1201 Wien / 122003287P

SpringerMedizin.at

Supplement 02/12 wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Offizielles Organ der





Gegründet 1888 in Wien



Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis Überarbeitete und erweiterte Fassung 2012

Gastherausgeber:

Österreichische Diabetes Gesellschaft Koordinator Ausschuss Leitlinien: Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi Präsident: Prim. o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Heinz Drexel

wiener klinische wochenschrift

The Middle European Journal of Medicine

124. Jahrgang 2012 Supplement 2

Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]: 1–128 © Springer-Verlag Wien 2012

"Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis"

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2012

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft

Koordinator Ausschuss Leitlinien: Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Präsident: Prim. o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Heinz Drexel

Inhaltsverzeichnis

Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose (Michael Roden)	1
Typ 2 Diabetes Mellitus - Screening und Prävention (Marietta Stadler, Rudolf Prager)	4
Lebensstil: Diagnostik und Therapie (Raimund Weitgasser, Josef Niebauer)	7
Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Grundsatz Statement (Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Heinz Drexel, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Michael Roden, Christoph Saely, Guntram Schernthaner, Edith Schober, Hermann Toplak, Thomas Wascher, Raimund Weitgasser)	10
Insulintherapie bei Diabetes mellitus (Monika Lechleitner, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher)	17
Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus. Leitlinie der österreichischen Diabetesgesellschaft 2012 (Guntram Schernthaner, Heinz Drexel, Alexander R. Rosenkranz, Gerit-Holger Schernthaner, Bruno Watschinger)	23
Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Thomas C. Wascher*, Bernhard Paulweber, Hermann Toplak, Christoph Saely, Heinz Drexel)	28
Ihrombozytenaggregationshemmer (Thomas Wascher)	31
Die diabetische Neuropathie (Monika Lechleitner*, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi)	33
Diabetischer Fuß (Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi)	39
Diabetische Nephropathie – Update 2012. Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie unter Mitarbeit von (Martin Auinger, Roland Edlinger, Friedrich Prischl, Alexandra Kautzky-Willer, Rudolf Prager, Alexander R. Rosenkranz, Michael Roden, Marcus Saemann, Martin Clodi, Guntram Schernthaner)	42
Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Michael Stur, Stefan Egger, Anton Haas, Gerhard Kieselbach, Stefan Mennel, Reinhard Michl, Michael Roden*, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich)	50
Gestationsdiabetes (GDM) (Alexandra Kautzky-Willer, Dagmar Bancher-Todesca, Arnold Pollak, Andreas Repa, Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser)	58
Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG) (Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner)	66
Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine Hofer, Edith Schober)	70
Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Joakim Huber, Michael Smeikal, Monika Lechleitner, Peter Fasching)	74
Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Karin Schindler, Bernhard Ludvik)	79
Blutzuckerselbstkontrolle (Thomas C. Wascher*)	84
Diabetesschulung bei Erwachsenen mit Diabetes (Raimund Weitgasser, Martin Clodi, Gertrud Kacerovsky-Bielesz, Peter Grafinger, Monika Lechleitner, Kinga Howorka, Bernhard Ludvik)	87
Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus (Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Peter Fasching, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner)	91
Migration und Diabetes (Kadriye Aydinkoc, Karin Schindler, Alexandra Kautzky-Willer, Bernhard Ludvik, Peter Fasching)	97
Positionspapier: Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus (Raimund Weitgasser, Heidemarie Abrahamian, Martin Clodi, Werner Fortunat, Heinz Hammer)	100
Positionspapier der ÖDG: Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Martin Clodi, Michael Resl, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Föger, Raimund Weitgasser)	104
Positionspapier: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Heidemarie Abrahamian, Alexandra Kautzky-Willer, Angelika Rießland-Seifert, Peter Fasching, Christoph Ebenbichler, Peter Hofmann, Hermann Toplak)	107
Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Peter Fasching, Joakim Huber, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Ludvik)	115
Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) (Ingrid Schütz-Fuhrmann, Edith Schober, Birgit Rami-Merhar, Marietta Stadler, Martin Bischof, Sandra Fortunat, Markus Laimer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager)	120
Leitlinien Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen (Für den Ausschuss Insulinpumpentherapie der Österreichischen Diabetesgesellschaft) (Marietta Stadler, Sandra Zlamal-Fortunat, Ingrid Schütz-Fuhrmann,	
Birgit Rami-Merhar, Edith Schober, Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager, Martin Bischof)	123

VORWORT zu den Praxisanleitungen 2012

Im Jahr 2009 wurden die Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur umfassenden Betreuung von DiabetikerInnen zuletzt überarbeitet. Das Ziel dieser Leitlinien, an welchen eine Vielzahl von DiabetologInnen Österreichs mitgearbeitet hat, ist es, eine fundierte Anleitung zur Verbesserung der Diabetesbetreuungsqualität auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zu ermöglichen. Sämtliche Themenschwerpunkte wurden überarbeitet und einige neu eingebracht. Wir haben in diesen Anleitungen für die Praxis versucht, alle brauchbare und verfügbare Evidenz aktueller Studien einfließen zu lassen. Neben Leitlinien sind auch Positionspapiere in dieser Ausgabe inkludiert. Die Evidenzgraduierungen wurden in Analogie zur Amerikanischen und Europäischen Diabetes Gesellschaft in die entsprechenden Kapitel eingefügt. Wir hoffen, mit diesen Leitlinien und Positionspapieren zu einer weiteren Verbesserung der DiabetikerInnenbetreuung in Österreich beizutragen und Ihnen eine praktisch orientierte Hilfe bei den Therapieentscheidungen zu bieten. Wir werden die Leitlinien zukünftig regelmäßig überarbeiten und auf der Homepage der ÖDG relevante Updates veröffentlichen. Es ist geplant, die nächsten publizierten Leitlinien 2015 zu veröffentlichen.

Mit freundlichen Grüßen Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi Vorsitzender des Ausschusses Leitlinien der ÖDG

Evidenz-Graduierungs-System (in Analogie zur American Diabetes Association, ADA)

Evidenzgrad	Beschreibung
A	Klare Evidenz aus gut ausgeführten Studien, prinzipiell anwendbar, RCTs mit ausreichender Power: - Evidenz von gut ausgeführten, multizentrischen Studien - Evidenz von Metaanalysen, welche Qualitätsanalysen der einbezogenen Studien beinhalten Unterstützende Evidenz von gut geführten, radomisierten Studien mit ausreichender Power - Evidenz von gut ausgeführten Studien in einem oder mehreren Zentren - Evidenz von Metaanalysen, welche Qualitätsanalysen beinhalten
В	Unterstützende Evidenz aus gut ausgeführten Kohortenstudien - Evidenz von gut ausgeführten prospektiven Kohortenstudien oder Registern - Evidenz von Metaanalysen basierend auf Kohortenstudien Unterstützende Evidenz von einer gut ausgeführten Fall-Kontroll-Studie
С	Unterstützende Evidenz aus schlecht kontrollierten oder unkontrollierten Studien - Evidenz von randomisiert kontrollierten Studien mit einer oder mehreren groben oder drei oder mehreren, kleineren methodischen Schwächen - Evidenz von Observationsstudien mit einem hohen Bias-Risiko - Evidenz aus Fall-Serien oder Case-Reports Widersprüchliche Datenlage mit Daten, welche die Empfehlung unterstützen
E	Expertenkonsensus oder klinische Erfahrung

DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2011, S12

Diabetes Mellitus - Anleitungen für die Praxis

Herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Der Ausschuss Leitlinien*:

Abrahamian Heidemarie

Clodi Martin (Vorsitz und Koordination)

Drexel Heinz

Fasching Peter

Hoppichler Friedrich

Kautzky-Willer Alexandra

Lechleitner Monika

Ludvik Bernhard

Prager Rudolf

Roden Michael

Sälv Christoph

Schernthaner Guntram

Schober Edith

Toplak Hermann

Wascher Thomas C.

Weitgasser Raimund

Unter Mitarbeit von*:

Auinger Martin

Aydinkoc-Tuzcu Kadriye

Bancher-Todesca Dagmar

Bischof Martin

Ebenbichler Christoph

Edlinger Roland

Egger Stefan

Föger Bernhard

Fortunat Werner

Francesconi Mario

Fröhlich-Reiterer Elke

Grafinger Peter

Haas Anton

Hammer Heinz

Hofer Sabine

Hofmann Peter

Howorka Kinga

Huber Joakim

Kacerovsky-Bielesz Gertrud

Kieselbach Gerhard

Laimer Marcus

Mennel Stefan

Michl Reinhard

Niebauer Josef

Paulweber Bernhard

Pollak Arnold

Prischl Friedrich

Rami-Merhar Birgit

Repa Andreas

Resl Michael

Riessland-Seifert Angelika Rosenkranz Alexander R.

Saemann Marcus

Schernthaner Gerit-Holger

Schindler Karin

Schütz-Fuhrmann Ingrid

Smeikal Michael

Stadler Marietta

Stolba Ulrike

Stur Michael

Watschinger Bruno Wedrich Andreas

Zlamal-Fortunat Sandra

^{*} In alphabetischer Reihenfolge.

Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:1-3 DOI 10.1007/s00508-012-0269-z

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose

Michael Roden

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis

Summary Diabetes mellitus comprises of a group of heterogeneous disorders, which have an increase in blood glucose concentrations in common. The current classifications for diabetes mellitus type 1-4 are described and the main features of type 1 and type 2 diabetes are compared to allow for better discrimination between these diabetes types. Furthermore, the criteria for the correct biochemical diagnosis during fasting and oral glucose tolerance tests as well as the use of hemoglobin A1c (HbA1c) are summarized. These data form the basis of the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the clinical praxis of diabetes treatment.

Zusammenfassung Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von heterogenen Erkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung der Blutglukose ist. Die gegenwärtigen Klassifikationen von Diabetes mellitus Typ 1-4 werden beschrieben und die wesentlichen Merkmale von Typ 1 und Typ 2 Diabetes werden zur bessern Unterscheidung dieser Diabetestypen gegenübergestellt. Darüber hinaus werden die Kriterien für die korrekte biochemische Diagnose unter Nüchtern-Bedingungen und im oralen Glukosetoleranz-Test sowie die Anwendung des Hämoglobin A1c (HbA1c) zusammengefasst. Diese Daten bilden die Grundlage der Empfehlungen der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft für die klinische Praxis der Diabetesbehandlung.

Für den Ausschuss Leitlinien

M. Roden (🖂)

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

E-Mail: Michael.roden@ddz.uni-duesseldorf.de

Definition

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung des Blutglukosespiegels, die Hyperglykämie, ist. Schwere Hyperglykämie führt von klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, anders unerklärbarer Gewichtsverlust über Sehstörungen und Infektanfälligkeit bis hin zu Ketoazidose oder nicht-ketoazidotischem hyperosmolarem Syndrom mit Gefahr des Komas. Chronische Hyperglykämie führt zu Störungen der Sekretion und/oder Wirkung von Insulin und assoziiert mit Langzeitschäden und Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße).

Klassifikation

Insulinabhängigkeit (z. B.: insulin (in)dependent diabetes mellitus, IDDM, NIDDM) stellt keine Klassifikation dar. Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen [1, 2]:

- 1. Typ 1 Diabetes: Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen β-Zellen mit meist absolutem Insulinmangel. LADA (latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen) ist durch das Auftreten im Erwachsenenalter und den langsameren Verlust der Insulinsekretion gekennzeichnet.
- 2. Typ 2 Diabetes: Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit zunächst meist relativem Insulinmangel (typischerweise Störung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion). Die Funktionsstörungen sind schon lange vor der klinischen Manifestation des Diabetes allein oder im Rahmen eines metabolischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für makrovaskuläre Folgen vorhanden. Tabelle 1 listet Hinweise zur klinischen Differentialdiagnose zum Typ 1 Diabetes.



Tab.	1.	Differentialdiagnostische	Überlegungen	(10	Krite-
rien)					

Kriterium	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes
Häufigkeit	Selten, < 10 % der Diabetes-Fälle	Häufig, – 90 % der Diabe- tes-Fälle
Manifestationsalter	Meist Jüngere, < 40 a (Ausnahme: LADA)	Meist Ältere > 40 a, zunehmend frühere Manifestation
Körpergewicht	Meist normalge- wichtig	Meist übergewichtig, adipös
Symptome	Häufig	Seltener
Ketoazidose-Neigung	Ausgeprägt	Fehlend oder nur gering
Familiäre Häufung	Gering	Typisch
Plasma C-Peptid	Meist niedrig bis fehlend	Meist normal bis erhöht
Inselzell-Antikörper	85–95 % + (GAD, ICA, IA-2, IAA)	-
HLA-Assoziation	+ (HLA-DR/DQ)	-
Insulintherapie	sofort erforderlich	Oft erst nach längerem Verlauf

- 3. Andere spezifische Diabetes-Formen: Ursachen wie Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B.: Pankreatitis, Traumen, Operationen, Tumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), endokriner Organe (z. B.: Cushing-Syndrom, Akromegalie), medikamentöschemisch (z. B.: Glukokortikoide, α-Interferon), genetische Defekte der Insulinsekretion (z. B.: Formen des Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY) und der Insulinwirkung (z. B.: Lipoatropher Diabetes), andere genetische Syndrome (z. B.: Down, Klinefelter, Turner Syndrome), Infektionen (z. B.: kongenitale Röteln) und seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes (z. B.: "Stiff-man" Syndrom).
- 4. Gestationsdiabetes (GDM): erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene/diagnostizierte Glukosetoleranzstörung, die die Erstmanifestation eines Typ 1, Typ 2 Diabetes oder anderer Diabetes-Typen einschließt (siehe ÖDG-Leitlinien-Gestationsdiabetes).

Diagnose

Die Diagnose des Diabetes erfolgt anhand von Nüchtern-Glukose, oralem Glukosetoleranz-Test (OGTT) oder Hämoglobin A1c (HbA1c). Die Hyperglykämie entwickelt sich kontinuierlich und die Störungen von Nüchternund postprandialer Glykämie weisen unterschiedliche Zeitverläufe auf. Die etablierten Grenzwerte sind daher nicht in kompletter Übereinstimmung in der Identifizierung von Patienten mit Diabetes, des weiteren unterliegen alle Tests einer Variabilität, so dass Testwiederholung oder Bestätigung eine Testresultates durch einen anderen Test – außer bei Vorleigen klassischer klinischer Symptome – immer erforderlich ist.

Tab. 2. Standard Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Diabetes-Risikos

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetes-Risiko ^a
Nicht-Nüchtern ("Random- Glucose")	≥ 200 mg/dl + Klassi- sche Symptome ^c ODER ≥ 200 mg/dl an 2 Tage ^b	-
Nüchtern- Glukose (venö- ses Plasma)	≥126 mg/dl an 2 Tagen ^b	≥ 100 mg/dl, aber ≤ 125 mg/ dl (Abnorme Nüchternglukose, "impaired fasting glucose", IFG)
2-h Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)	≥200 mg/dl an 2 Tagen ^b	Glukose ≥ 140 mg/dl, aber ≤199 mg/dl (Gestörte Gluko- setoleranz, "impaired glucose tolerance", IGT)
HbA1c	≥6,5 % (48 mmol/mol) an 2 Tagen ^b	≥ 5,7 % (39 mmol/mol), aber ≤ 6,4 % (46 mmol/mol) ^d

^aEin erhöhtes Diabetes-Risiko kann auch ohne Nachweis von Störungen der Glykämie bestehen und lässt sich mittels definierter Risiko-Tests erheben (s. ÖDG-Leitlinien Prävention)

bSind 2 unterschiedliche Tests positiv, ist die Diagnose Diabetes gegeben, sodass auf die Testwiederholung verzichtet werden kann. Ergeben unterschiedliche Tests unterschiedliche Ergebnisse, dann ist der Test mit erhöhtem Ergebnis zu wiederholen

^eBei Vorliegen von Hyperglykämie und klassischen Symptome ist die Diagnose ohne Testwiederholung gegeben, da z. B.: bei Erstmanifestation des Typ-1 Diabetes, das HbA1c normal sein kann

Weiterführende Diagnostik mittel Nüchtern-Glukose oder OGTT ist erforderlich

Nüchtern-Glukose und OGTT

Die Diagnose wird unabhängig von Alter und Geschlecht durch Messung mehrfach erhöhter Blut-Glukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt (Tab. 2). Bei klinischem Verdacht und widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose mittels OGTT gestellt. Als "normal" gelten derzeit Nüchtern-Glukose-Werte im venösen Plasma von <100 mg/dl (<5,6 mmol/l), obwohl niedrigere Werte das Vorliegen von Glukosestoffwechselstörung und Folgeschäden nicht ausschließen. Grundlage für die Wahl der Grenzwerte liegt in der überwiegend kontinuierlichen Beziehung zwischen höheren Blut-Glukose-Werten (nüchtern und 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung) und der Zunahme des Risikos für Folgeschäden.

Voraussetzungen zur Glukosebestimmung sind:

- ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen oder Tests;
- vorzugsweise Bestimmung im venösen Plasma (Zusatz von Lithium-Heparin oder besser EDTA+Natrium-Fluorid). Serumproben sind nur zu verwenden, wenn ein Glykolysehemmstoff zugesetzt wurde;
- keine Bestimmung mit Blutglukosemessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet werden, durchgeführt werden:
- "Nüchtern" bedeutet Zeit von ≥8 h ohne Kalorienaufnahme;
- Bei der Durchführung ist auf die mögliche Verfälschung der Diagnose durch interkurrente Erkrankun-



- gen (z. B.: Infektionen, Dehydratation, gastrointestinale Krankheiten) oder Medikamenten-Einnahme (z. B.: Glukokortikoide) zu achten;
- Für die Diagnose des GDM gelten andere als die in Tabelle 2 gelisteten Kriterien (siehe ÖDG-Leitlinien zu Gestationsdiabetes).

HbA1c

Die bereits in den ÖDG-Leitlinien 2009 erwähnte Möglichkeit, erhöhte HbA1c-Werte zur Diagnose des Diabetes mellitus heranzuziehen, wird nunmehr in Übereinstimmung mit den entsprechenden Empfehlungen anderer Fachgesellschaften in die Standard-Diagnosekriterien übernommen [3, 4]. Demgemäß kann ein Diabetes mellitus anhand der HbA1c-Grenzwerte ≥6,5 % diagnostiziert werden (Tab. 2). Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA1c-Werten von >6,5 %. Für HbA1c-Werte von 5,7 % bis einschließlich 6,4 % ist ein erhöhtes Diabetes-Risiko anzunehmen, so dass eine Abklärung mittels Nüchtern-Glukose und OGTT empfohlen wird. Allerdings ist ein Risiko für Diabetes mellitus auch bei niedrigeren HbA1c-Werten nicht auszuschließen. Des weiteren kann das HbA1c kann aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft unter folgenden Umständen nicht zur Diagnose des Diabetes mellitus eingesetzt werden:

- Hämoglobinopathien: z. B.: HbS, HbE, HbF, HbC, HbD
- Veränderung der Erythrozyten-Lebensdauer: z. B: hämolytische und Eisenmangel-Anämien, Anämiebehandlung, Leber- und Nieren-Erkrankungen, Alter)
- Modifikation des Hb: z. B.: Urämie (karbamyliertes Hb), Azetylsalizylsäure (azetyliertes Hb)
- Hemmung der Glykierung: z. B.: Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E
- · Schwangerschaft

Zur besseren Vergleichbarkeit der Methoden zur Bestimmung des HbA1c empfehlen die Österreichische Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und die ÖDG, ab 01.01.2012 ausschließlich Methoden zu verwenden, die nach dem neuen Standard der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) referenziert sind [5]. Diese Werte sollen, um Verwechslungen zu vermeiden, nach dem IFCC Standard in mmol/mol ausgegeben werden. Die Umrechnung in den HbA1c-Wert in Prozent nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) bzw. nach der DCCT ist wie folgt:

HbA1c in Prozent=(0.09148*HbA1c in mmol/mol) +2.152 Ein DCCT-HbA1c-Wert von 6,5 % entspricht somit einem IFCC-HbA1c von 48 mmol/mol.

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien

Indikationen: Risikogruppen (siehe ÖDG-Leitlinien-Screening und Prävention), ältere Patienten (aber nicht routinemäßig) gestörte Nüchternglukose

Durchführung: ≥ 3-tägig Kohlenhydrat-reiche (≥ 150 g/ Tag) Ernährung

10-16 Stunden Nahrungs- und Alkohol-Karenz vor dem Test

Durchführung am Morgen im Liegen/Sitzen (kein Rauchen vor/während des Tests)

Glukosebestimmung (Zeitpunkt 0 min)

Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalente Menge Stärke) in 250-350 ml Wasser (Kinder: 1,75 g/kg bis maximal 75 g Glukose) innerhalb 5 min

Glukosebestimmung (Zeitpunkt 60 min nach Glukoseaufnahme): nur bei Abklärung des Gestationsdiabetes Glukosebestimmung (Zeitpunkt 120 min nach Glukoseaufnahme)

Kontraindikationen: interkurrente Erkrankungen, St. p. Magen-Darm-Resektion, Resorptionsstörungen, nachgewiesener Diabetes mellitus.

Einflußfaktoren: Längeres Fasten, Kohlenhydrat-Mangelernährung können auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen kann. Eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoide, Adrenalin (Epinephrin), Phenytoin und Furosemid können die Glukosetoleranz verschlechtern.

Interessensk onflikt

M.R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilli, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda

Literatur

- Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs. 2011;6 Suppl 2:107-10. (Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)).
- American Diabetes Association. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care. 2012; 32 Suppl 1:11-63.
- 3. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1327-34.
- Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93:299–309.
- Hübl W, Haushofer A, Weitgasser R. Gemeinsame Empfehlungen der ÖGLMKC und der ÖDG zur Referenzierung der HBA1C Bestimmung nach dem IFCC Standard ÖGLMKC. ÖDG; 2011. www.oedg.org/1105_empfehlung.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:4-6 DOI 10.1007/s00508-012-0271-5

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Typ 2 Diabetes Mellitus - Screening und Prävention

Marietta Stadler, Rudolf Prager

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Type 2 Diabetes mellitus—screening and prevention

Summary The prevalence of diabetes is increasing in westernized countries. In addition, about half of all patients suffering from diabetes are not diagnosed. The current article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the screening and prevention of type 2 diabetes, based on currently available evidence.

Keywords: Screening- prevention- type 2 diabetes

Zusammenfassung Die weltweite Diabetesprävalanz nimmt deutlich zu, wobei es eine hohe Dunkelziffer von Patienten gibt, deren Diabetes noch nicht diagnostiziert wurde. Der folgende Artikel beinhaltet die auf der derzeitigen Evidenzlage basierenden Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft für Screening und Prävention von Typ 2 Diabetes mellitus.

Schlüsselwörter: Screening- Praevention- Typ 2 Diabetes

Epidemiologie des Typ 2 Diabetes Mellitus

Die weltweite Prävalenz von Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) bei Erwachsenen wurde im Jahr 2000 auf 151 Mio. geschätzt, wobei eine Zunahme um 46 % auf 221 Mio. bis 2010 und 300 Mio. bis zum Jahr 2025 angenommen wurde [1, 2]. In Österreich wird gemäß einer

Erhebung der Statistik Austria die Diabetesprävalenz auf etwa 6 % geschätzt (Stastik Austia, Gesundheitsbefragung 2006/2007). Ausgehend von epidemiologischen Studien sind jedoch etwa die Hälfte der Typ 2 Diabetiker noch nicht als solche diagnostiziert [3], haben aber bereits erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und periphere arterielle Verschlußkrankheit [4, 5]. Angesichts der drohenden Diabetes-Pandemie mit deren gesundheitlichen und sozioökonomischen Konsequenzen sind effiziente Strategien zu Prävention und Früherkennung des T2DM erforderlich.

Risikofaktoren für T2DM

Ursachen des T2DM sind hauptsächlich auf Lebensstil-bedingte Faktoren wie **Bewegungsmangel** und **hyperkalorische, fettreiche Ernährung** sowie auf eine **genetische Disposition** zurückzuführen. Das Risiko, einen T2DM zu entwickeln, steigt mit **Lebensalter**, Übergewicht und Bewegungsarmut an. Nachkommen oder Geschwister von Typ 2 Diabetikern, sowie Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes), weisen ebenfalls erhöhtes T2DM-Risiko auf [6].

Patienten mit metabolischem Syndrom (Insulinresistenzsyndrom) mit den Teilkomponenten Glukosestoffwechselstörung (IGT), Adipositas, Dyslipidämie und/oder arterielle Hypertonie stellen die Hauptrisikogruppe für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes dar, und sind deshalb auch die primäre Zielgruppe für Screening und Diabetesprävention.

T2DM Screening und Prävention – aktuelle Empfehlungen

Systematisches Screening auf T2DM

Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko sollten identifiziert und systematisch auf das Vorliegen von T2DM, oder Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz; IGT und/oder

Für den Ausschuss Leitlinien

M. Stadler $(\boxtimes) \cdot R$. Prager

3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien. Österreich

E-Mail: rudolf.prager@wienkav.at

Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

Tab. 1. Kriterien für Diabetesscreening bei asymptomatischen Erwachsenen (Bei Alter≥45 Jahre). (Adaptiert nach [6])

Unabhängig vom Alter bei Übergewicht (BMI≥25 kg/m²) und einem oder mehreren zusätzlichen Risikofakoren

Physische Inaktivität

Verwandte ersten Grades mit Diabetes

Arterielle Hypertonie (≥140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)

HDL Cholesterin Männer < 35 mg/dl und/oder Triglyceride > 250 mg/dl

Polycystisches Ovarialsyndrom, Geburt eines Kindes mit > 4,5 kg Körpergewicht, oder vorangegangenem Schwangerschaftsdiabetes

IFG oder IGT zu einem früheren Zeitpunkt, HbA1c ≥5,7

Kardio- oder cerebrovaskuläre Erkrankung

Hoch-Risikopopulation (Asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft)

Akanthosis nigricans

BMI Body mass index, IFG gestörte Nüchternglukose, IGT gestörte Glukosetoleranz

gestörte Nüchternglukose; IFG) gescreent werden (Empfehlungsgrad B).

Die Nüchternplasmaglukose (alternativ HbA1c oder oraler Glukosetoleranztest) sollte ab dem Lebensalter von 45 Jahren in 3-jährigem Abstand kontrolliert werden (E). Wenn zusätzlich einer der in Tab. 1 aufgelisteten weiteren Risikofaktoren vorliegt, soll häufiger und auch bei jüngeren Personen gescreent werden [6]. Bei einem Nüchternblutzucker >100 mg/dl sollte ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt werden [6] (Empfehlungsgrad B).

Lebensstilmodifikation

Lebensstilmodifikation mit gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität kann nicht nur Entstehen von T2DM verhindern oder verzögern, sondern wirkt sich insgesamt günstig auf das kardiovaskuläre Risiko und die Lebensqualität aus. Die Diabetes Prevention-Study (DPS) [7] und das Diabetes Prevention-Program (DPP) [8] dokumentieren bei Patienten mit IGT eine 58 %ige relative Risikoreduktion für das Auftreten von T2DM durch Lebensstilmodifikation.

Daher ist es wichtig, bei Personen mit erhöhtem T2DM-Risiko – selbst wenn noch keine manifeste Glukosestoff-wechselstörung vorliegt – Bewusstsein für die Bedeutung von Gewichtsreduktion und regelmäßiger körperlicher Aktivität zu schaffen. Zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Dyslipidämie) sollen rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Wird beim Screening Prädiabetes festgestellt, sollte eine Lebensstil-Intervention in Form von strukturierter Beratung zu Ernährung und Bewegung und regelmäßigen Follow-ups vorgenommen werden, um eine Körpergewichtsabnahme von ca. 7 % und 150 min/Woche körperliche Aktivität zu erzielen (Empfehlungsgrad B). Bei besonders hohem Diabetesrisiko (IFG, IGT, oder

einem HbA1c>5,7 %, insbesondere jene mit Adipositas>35 kg/m², Alter<60 Jahrem oder mit vorangegangenem Gestationsdiabetes) kann auch die Gabe von Metformin erwägt werden [6], (Empfehlungsgrad A).

Ernährung

Grundsätzlich sollte die Ernährung auf Basis einer gesunden Mischkost erfolgen, die fettarm, kohlenhydrat- und ballaststoffreich ist. Weniger als 30 % des Tagensenergiebedarfs soll durch Fett, weniger als 10 % durch gesättigte Fettsäuren gedeckt werden. Übergewichtige sollen Gewichtsreduktion von ca. 5–10 % des Körpergewichtes durch kalorienreduzierte Diät und körperliche Aktivität erreichen. Bei arterieller Hypertonie sollte die Nahrung kochsalzarm, bei Hyperlipidämie cholesterin- und fettarm und bei Hyperurikämie purinarm sein [6].

Körperliche Aktivität

Gemäß den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sollten Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko, ebenso wie Patienten mit Prädiabetes oder manifestem T2DM, zu regelmäßiger moderater körperliche Aktivität (30 min/Tag, bzw. 150 min/Woche) motiviert werden [6].

Abschließend sei die enorme Bedeutung von Screening und Prävention bei T2DM, einer Erkrankung mit rapid steigender Inzidenz, hervorgehoben. Lebensstilmodifikation mit Diät und körperlicher Aktivität ist die effektivste Maßnahme zur Prävention des T2DM.

Interessenskonflikt

M.S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

R.P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

Literatur

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21:1414–31.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001;414:782-7.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003;46:182-9.



- Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, O'Donnell ET, Fulmer J. The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. Arch Intern Med. 1993;153:1360-6.
- Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. Diabetes Care. 1999;22:1262-5.
- 6. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343–50.
- 8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393–403.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:7-9 DOI 10.1007/s00508-012-0275-1

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Lebensstil: Diagnostik und Therapie

Raimund Weitgasser, Josef Niebauer

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Life-style modification

Summary Diabetes education, nutritional advice, exercise recommendations and training for smoking cessation comprise the mainstay of diabetes treatment before starting drug therapy. Prevention as well as treatment of diabetes mellitus is positively influenced by life-style modification. In addition, cardiovascular risk factors can be reduced by such measures. This guideline gives in brief recommendations towards the approach to lifestyle modification based on current evidence.

Keywords: life-style modification, diabetes education, nutrition, exercise, smoking cessation

Zusammenfassung Diabetesschulung, Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen sowie Raucherberatung zum Rauchstopp bilden die Grundlage für eine Lebensstilbehandlung vor Einleitung einer medikamentösen Therapie. Sowohl die Prävention als auch die Behandlung des manifesten Diabetes werden durch Lebensstilmaßnahmen positiv beeinflusst. Im Weiteren können kardiovaskuläre Risikofaktoren damit verringert werden. Diese Leitlinie gibt in Kurzfassung Empfehlungen für eine möglichst optimale Lebenssilmodifikation basierend auf der derzeit bestehenden Evidenz.

R. Weitgasser (\boxtimes)

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg, Salzburg, Österreich

E-Mail: r.weitgasser@salk.at

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg -Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Universitätsinstitut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Schlüsselwörter: Lebensstilmodifikation, Diabetesschulung, Ernährung, Bewegung, Rauchstopp

Ernährungsempfehlung

Die tägliche Zufuhr von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß soll dem individuellen Stoffwechselziel und den Vorlieben des Patienten angepasst werden (LoE 2+, Grade C). Bei Übergewicht ist eine Gewichtsreduktion vorrangig, welche durch eine kalorienreduzierte kohlenhydratarme Ernährung, fettarme Ernährung, oder Mediterrane Kost erreichbar ist. Weiters ist die Berücksichtigung des Glykämischen Index bzw. der Glykämischen Last und die Vermeidung mit Zucker versetzter Getränke zur Prävention von Übergewicht und Typ 2 Diabetes sinnvoll. Die Zufuhr gesättigter Fettsäuren soll unter 7 % liegen, Trans-Fette sollen weitgehend gemieden werden (LoE 2++, Grade B). Der Ballaststoffanteil soll>20 g/1000 kcal betragen und neben Obst und Gemüse durch Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte zugeführt werden (LoE 1++, Grade A).

Bewegungsempfehlung

Die Intensität der körperlichen Bewegung richtet sich nach der in einer maximalen Ergometrie erzielten maximalen Herzfrequenz. Das Training soll an 3-7 Tagen pro Woche stattfinden, wobei zwischen den Trainingstagen nicht mehr als zwei Tage ohne Training sein sollten. Moderates Training sollte für 30-60 min pro Training und insgesamt mindestens 150 min pro Woche bei einer Intensität mit 60-70 % der maximalen Herzfrequenz erfolgen. Anstelle dessen oder zusätzlich dazu wird intensives Training mit einer Intensität von>70 % der maximalen Herzfrequenz für mindestens 90 min/Woche empfohlen (LoE 1++, Grade A).

Zusätzlich sollte 3x/Woche Krafttraining aller großen Muskelgruppen durchgeführt werden. Dabei ist es beim Hypertrophietraining (Maximalkrafttraining) das Ziel große Muskelgruppen mit bis zu 3 Sätzen von 8-10 Wiederholungen zu trainieren. Das jeweilige Gewicht wird



so gewählt, dass bis zur Erschöpfung 8–10 Wiederholungen möglich sind (LoE 1++, Grade A).

Alternativ kann Kraftausdauertraining erfolgen, bei dem ebenfalls die großen Muskelgruppen mit bis zu 3 Sätzen, allerdings mit einem Gewicht, welches bis zur Erschöpfung 30–40mal bewegt werden kann, trainiert werden.

Sobald beim Hypertrophie- bzw. Kraftausdauertraining die Wiederholungszahl überschritten wird, muss das Gewicht derart erhöht werden, dass nur noch 8 bzw. 30 Wiederholungen möglich sind (LoE 1++, Grade A).

Lebensstil-Anamnese

Folgende Informationen sind unabdingbarer Bestandteil der Diagnostik und sollten unbedingt erhoben werden:

- Ernährungsanamnese
- Bewegungsanamnese
- Rauchanamnese
- Alkoholanamnese
- Beruf
- Hobbies
- · Familiäre Situation

Laborparameter: HbA1c, Blutzuckertagesprofil (Nüchtern, vor den Hauptmahlzeiten sowie 2 Stunden postprandial), Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin, Blutdruck, BMI, Bauchumfang.

Ziele der Intervention

BMI	<25 kg/m ²	Optimal
	<27 kg/m ²	Ausreichend
Bauchumfang	Männer < 102 cm	
	Frauen < 88 cm	
Nikotin	Stop	
Bewegung	$37\times$ pro Woche 30–60 min Ausdauertraining	
	(insgesamt mindestens 150 min)	
	Zusätzlich Krafttraining aller großen Mus- kelgruppen mit bis zu 3 Sätzen von 8–10 Wiederholungen mit schwerem bzw. 30–40 Wiederholungen mit leichterem Gewicht	

Bezüglich Blutzucker, Lipiden und Blutdruck: siehe spezifische Leitlinien.

Indikation zur medikamentösen Therapie

Wenn nach einem Zeitraum von 3-6 Monaten die oben angeführten Therapieziele nicht erreicht werden können sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. In Hinblick auf Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker oder Thrombozytenaggregationshemmer siehe dazu spezifische Leitlinien.

Evidenzlage

Basis sind die jährlich aktualisierten Empfehlungen der American Diabetes Association [1], die Global Guidelines for Type 2 Diabetes der International Diabetes Federation 2005 [2] und die Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [3].

Evidenz für den Lebensstil (Ernährung/körperliche Bewegung) als Risikofaktor für die Entstehung des Diabetes mellitus und das Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen ergibt sich aus großen epidemiologischen Untersuchungen wie dem Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), der Nurses Health Study, und der Look AHEAD Studie [4–6] (LoE 1++, Grade A).

Die Evidenz zu den Ernährungsempfehlungen basiert auf Untersuchungen in Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus zusammengefasst in einem Technical Review und einem Systematic Review der American Diabetes Association [7, 8]. Metaanalysen für den Effekt der Gewichtsreduktion und Studien zur Art der Ernährung (kohlenhydratarm, fettarm, mediterran) ergänzen diese [9-12]. Vergleichbares gilt für die Bewegung/körperliche Aktivität [13-16]. Dabei wird – insbesondere für ältere Patienten – der Vorteil einer Kombination aus Ausdauerund Krafttraining betont [17] (LoE 1++, Grade A).

Lebensstilberatung/Schulung ist mit einer eindeutigen Verbesserung von HbA1c, Blutdruck und LDL-Cholesterin bei Diabetes-Patienten assoziiert [18] (LoE 2++, Grade B).

Evidenz für die Verbesserung der Stoffwechsellage sowie die Prävention des Typ 2 Diabetes stammen aus dem Diabetes Prevention Program (DPP), der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), der XENDOS-Study und Meta-Analysen zur Prävention des Typ 2 Diabetes [19–25] (LoE 1++, Grade A).

Grundsatz Statement

Schulung, Ernährungsberatung, Bewegungsberatung, Raucherberatung stehen am Anfang der Therapiemaßnahmen für Patienten mit Typ 2 Diabetes.

Sowohl die Prävention als auch die Behandlung des Typ 2 Diabetes kann durch Lebensstilmodifikation eindeutig positiv beeinflusst werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren können reduziert werden (LoE 1++, Grade A).

Interessenskonflikt

R.W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.



J. N. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Menarini, Merck Sharp&Dohme, Takeda.

Literatur

- ADA Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- 2. IDF Clinical Guideline Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes lifestyle management. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. S. 22–5.
- 3. Kemmer FW, Halle M, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. Diabetes, Sport und Bewegung/ DDG Praxisleitlinie. Diabetol Stoffwechs. 2008;3(Suppl 2):S191-4.
- 4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993;16:434-44.
- 5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345:790-7.
- Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170:1566-75.
- 7. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). Diabetes Care. 2002;25:148–98.
- 8. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes (A systematic review of the literature, 2010). Diabetes Care. 2012;35:434-45.
- 9. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. J Am Diet Assoc. 2007;107:1755–67.
- Ben-Avraham S, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Shai I. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). Diabetes Res Clin Pract. 2009;86(Suppl 1):S41-8.
- Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial. Diabetes Care. 2010;34:14-19.
- Hauner H, Bechtold A, Boening H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Schulze M, Strohm D, Wolfram G, Germen Nutrition Society. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. Ann Nutr Metab. 2012;60(Suppl 1):1-58.
- 13. Sigal RJ, Kenny GP, Wassermann DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes (Consensus Statement). Diabetes Care. 2006;29:1433-8.

- 14. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2011;34:1228-37.
- 15. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Hofer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P Cardiovascular secondary prevention and rehabilitation in clinical practice. Core components, standards and outcome measures for referral, implementation and delivery. A policy statement from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Prev Cardiolog. 2012 Juni 20.
- 16. Egger A, Niederseer D, Diem G, Finkenzeller T, Steidle E, Ledl-Kurkowski E, Forstner R, Pirich C, Patsch W, Weitgasser R, Niebauer J. Different types of resistance training in patients with type 2 diabetes mellitus: Effects on glycemic control, muscle mass and strength. Eur J Prev Cardiolog. 2012 epub May 25.
- 17. Funnell MM, Nwankwo R, Gillard ML, Anderson RM, Tang TS. Implementing an empowerment-based diabetes self-management education program. Diabetes Educ. 2005;31:53-61.
- 18. Morrison F, Shubina M, Turchin A. Lifestyle counseling in routine care and long-term glucose, blood pressure, and cholesterol control in patients with diabetes. Diabetes Care. 2012;35:334-41.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2003;346:393-403.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343–50.
- 21. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;368:1673–9.
- 22. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27:155-61.
- 23. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:2780-6.
- Dong JY, Zhang L, Zhang YH, Qin LQ. Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Br J Nutr. 2011;106:1649-54.
- Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, Jokelainen J, Peltonen M, Oksa H, Tuomilehto J, Uusitupa M, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). Diabetes Care. 2010;33:2146–51.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:10–16 DOI 10.1007/s00508-012-0263-5

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Grundsatz Statement

Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Heinz Drexel, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Michael Roden, Christoph Saely, Guntram Schernthaner, Edith Schober, Hermann Toplak, Thomas Wascher, Raimund Weitgasser

Online publiziert: 21. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Antihyperglycemic Treatment Guidelines for diabetes mellius type 2

Summary

Hyperglycemia significantly contributes to micro- and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus. While lifestyle interventions remain cornerstones of disease prevention and treatment, most patients with type 2 diabetes will eventually require pharmacotherapy for glycemic control. The definition of individual targets in regard of optimal therapeutic efficacy and high therapeutic safety is of great importance. In this guide-

M. Clodi (⊠)

Interne Abteilung mit Endokrinologie und Stoffwechsel, Gastroenterologie, Rheumatologie und Intensivmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich E-Mail: martin.clodi@meduniwien.ac.at

H. Abrahamian

Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe, Wien, Österreich

H. Drexel \cdot C. Saely

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

P. Fasching

5. Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

F. Hoppichler

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Salzburg, Österreich

A. Kautzky-Willer \cdot B. Ludvik

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

M. Lechleitner

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

line we present the best and most current evidence-based clinical practice data for healthcare professionals.

Zusammenfassung

Die Hyperglykämie ist wesentlich an der Entstehung mikro- als auch makrovaskulärer Spätkomplikationen bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten beteiligt. Während Lebensstilmaßnahmen die Eckpfeiler jeder Diabetestherapie bleiben, benötigen im Verlauf die meisten PatientInnen mit Typ 2 Diabetes eine medikamentöse Therapie. Bei der Definition individueller Behandlungsziele stellen die Therapiesicherheit bzw. die Effektivität der Therapie die wichtigsten Faktoren dar. In

R. Prager

3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing der Stadt Wien und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

M. Roden

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

G. Schernthaner

1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien, Wien, Österreich

E. Schober

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

H. Toplak

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

T. Wascher

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg, Salzburg, Österreich



dieser Leitlinie haben wir die rezenten evidenzbasierten Daten für die klinische Praxis zusammengestellt.

Einleitung

Die Hyperglykämie der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei, und ist Co-Faktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen.

Das primäre Ziel einer antihyperglykämische Therapie ist daher, neben dem Vermeiden von akuten Komplikationen der Hyperglykämie, die Prävention vaskulärer Komplikationen. Im weiteren stellen Symptomfreiheit, insbesondere Erhaltung der Vigilanz, sowie Komaprophylaxe nachgeordnete Therapieziele dar.

Der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Mikroangiopathie ist im Vergleich zur Makroangiopathie stärker ausgeprägt und nicht linear. Damit ist eine Prävention durch verbesserte Blutzuckereinstellung im Bereich der Mikroangiopathie leichter zu erreichen.

Therapieziele

Zu den allgemeinen Zielen der Therapie zählen

- Vermeiden von Akutkomplikationen,
- Vermeiden von Spätkomplikationen,
- Symptomfreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität,
- Basis jeder Diabetestherapie ist eine lebenslange Lebenstilintervention.

Für die antihyperglykämische Therapie gelten unten angeführte Zielwerte. Als Mittel der ersten Wahl sollte Metformin eingesetzt werden. Bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin kann eine Therapie wie in Tab. 3 dargestellt begonnen

Sollte bei einer Monotherapie mit einem Medikament der Zielwert nicht erreicht werden, muss eine Therapiemodifikation durchgeführt werden. Möglichkeiten hierfür sind in den Tab. 1, 2 und 3 zum Teil in Analogie zu dem neuen ADA/EASD Position Statement dargestellt [1]. Welche Kombinationen (insbesondere Triplekombinationen) zu bevorzugen sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund fehlender Daten noch nicht beantwortet werden.

Zielwerte (Abb. 1)

Das HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar. Postprandiale Glukose und Nüchternglukose stellen weitere Richtgrößen dar.

Entsprechend der aktuell verfügbaren Datenlage sollten die HbA1c -Zielwerte möglichst individuell an den

Tab. 1. Duale Therapie mit Metformin							
Metformin+							
Duale Therapie SU Pioglitazon DPP-4-H GLP-1-Ra Insulin							

Tab. 2. Triple Therapie mit Metformin						
Metformin	1+					
Triple-	SU+	Pioglitazon+	DPP-4-H+	GLP-1-Ra+	Insulin+	
Therapie	Pioglitazon oder	SU oder	SU oder	SU oder	Pioglitazon oder	
	DDP-4-H oder	DDP-4-H oder	Pioglitazon oder	Pioglitazon oder	DPP-4-H oder	
	Insulin oder	Insulin oder	Insulin	Insulin	GLP-1-Ra oder SU	
	GLP-1-Ra	GLP-1-Ra				
Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden						

ab. 3. Therapie bei Mettormin – Unvertraglichkeit und/ oder Kontraindikation					
Mono- therapie	SU	Pioglitazon	DPP-4-H	GLP-1-Ra	Insulin
Duale Therapie	SU+	Pioglitazon+	DPP-4-H+	GLP-1- Ra+	Insulin+
	Pioglitazon oder	SU oder	SU oder	SU oder	Pioglitazon oder
	DPP-4-H oder	DPP-4-H oder	Pioglitazon oder	Pioglitazon oder	DPP-4-H oder
	GLP-1-Ra oder	GLP-1-Ra oder	Insulin	Insulin	GLP-1-Ra
	Insulin	Insulin			
Triple- Therapie	SU+2 weitere	Pioglitazon + 2 weitere	DPP- 4-H+2 weitere	GLP-1- Ra+2 weitere	Insulin + 2 weitere
	Pioglitazon oder	SU oder	SU oder	SU oder	Pioglitazon oder
	DPP-4-H oder	DPP-4-H oder	Pioglitazon oder	Pioglitazon oder	DPP-4-H oder
	Insulin oder	Insulin oder	Insulin	Insulin	GLP-1-Ra oder SU
	GLP-1-Ra	GLP-1-Ra			

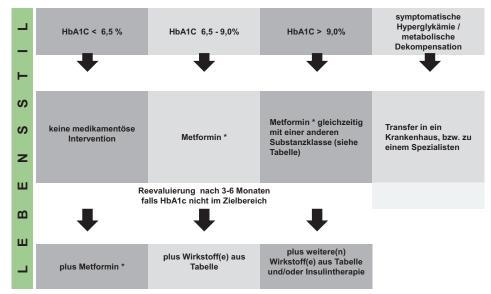
DPP-4-Hemmer und GLP-1 Rezeptoragonisten sollten nicht kombiniert Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden

jeweiligen Patienten in einem Bereich zwischen 6,5-8,0 % angepasst werden.

Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keiner relevanten kardiovaskulären Komorbidität ist ein HbA1c-Wert zwischen 6,0 und 6,5 % anzustreben.

Kann dieses Therapieziel nicht komplikationslos, und ohne große Gefahr für Hypoglykämien erreicht werden, so ist auch ein HbA1c- Zielwert von 7 % zumindest für die Reduktion von mikrovaskulären Spätkomplikationen als ausreichend zu betrachten.

Abb. 1 Leitlinie ÖDG 2012. Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus 2



*Bei Metformin KI / Unverträglichkeit siehe Tabelle 3

Gerade Patienten mit mehreren, schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten profitieren entsprechend der verfügbaren Datenlage kaum von einer strikten Blutzuckerkontrolle. In diesem Patientenkollektiv sind HbA1c- Zielwerte bis zu 8 % als ausreichend zu bewerten, nötigenfalls bis 9,0 %.

Neben dem HbA1c stellen die Nüchtern- und die prandiale Glukose sekundäre Richtgrößen dar. Dementsprechend sollte die Nüchternglukose unter 130 mg/dl (ideal <110 mg/dl) liegen bzw. die postprandiale Glukose (2 Stunden nach einer Mahlzeit) <180 mg/dl sein.

Orale Antidiabetika

Metformin: Metformin wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)-Glukoseproduktion, nachfolgend tritt Verbesserung der hepatischen und periphere Insulinsensitivität ein.

In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA1c-Reduktion von ca. 1,5 % bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30-40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit 2-mal 500 bis 850 mg pro Tag begonnen und sollte langsam bis zu einer Tagesdosis von 2.000 mg gesteigert werden (maximale Tagesdosis 3.000 mg/die). Generell ist auch bei geriatrischen, übergewichtigen Patienten eine initiale Therapie mit Metformin zu empfehlen. Der appetithemmende und damit gewichtsreduzierende Effekt von Metformin kann aber gerade beim geriatrischen Patienten aufgrund der Gefahr einer Malnutrition unerwünscht sein (s. Geriatrieleitlinie). Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60 ml/min), schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, Malnutrition, eine dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder andere hypoxische Situationen. Entsprechend den aktuell gültigen Nice-Guidelines aus Großbritannien kann Metformin bis zu einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² verabreicht werden. Obwohl dieser Grenzwert in Österreich derzeit nicht zugelassen ist, sprechen immer mehr Daten für die prinzipielle Sicherheit von Metformin selbst bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen), wie auch bei Diarrhoe und Exsikkose sollte Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden.

Auch perioperativ und vor Verabreichung eines Röntgenkonstrastmittels sollte Metformin wegen ventueller Verschlechterung der Nierenfunktion pausiert werden.

Pioglitazon: Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPARy und über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu. Pioglitazon kommt neben Kombinationstherapien auch in der Monotherapie bei übergewichtigen oder adipösen Patienten zum Einsatz, die durch Lebensstilmaßnahmen unzureichend therapiert sind, und bei denen eine Unverträglichkeit (oder KI) gegenüber Metformin besteht. In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA1c Wert um etwa 1,5 %. Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme, und verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention.

Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet.



Alpha-Glucosidase Inhibitoren: Diese Substanzklasse, deren wichtigster Vertreter Acarbose ist, bewirkt über eine Hemmung der intestinalen Kohlenhydratverdauung eine Reduktion vor allem der postprandialen Blutzuckerwerte um 50-60 mg/dl und des HbA1c Werts um 1,0 %. Acarbose kann sowohl als Monotherapie als auch als Therapieergänzung eingesetzt werden. Entsprechend einer Metaanalyse reduziert Acarbose das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (HR 0,65 CI 0,48-0,88; p=0.0120). Nebenwirkungen dieser Therapie (Blähungen und Bauchschmerzen) können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden.

Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA1c-Reduktion um 1,5 %. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählen das erhöhte Hypoglykämierisiko und für die älteren Präparate die Gewichtszunahme. Für Gliclazid gibt es eine große randomisierte Outcome Studie, die eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse zeigen konnte (ADVANCE [2]). Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen.

Glinide: Glinide (Repaglinide) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzerdauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Die HbA1c-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0 %. Diese Präparate sind unmittelbar präprandial einzunehmen.

Gliptine: Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieneigung und sind gewichtsneutral. Auf Grund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär) oder Sulfonylharnstoffen oder aber in Tripelkombination eingesetzt. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeigene HbA1c Senkung von ca. 0,8 % beobachtet. Primäre Nebenwirkungen sind ein leicht erhöhtes Auftreten von Harnwegsinfekten sowie von Nasopharyngitiden.

GLP-1-Rezeptor Agonisten: Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) - Rezeptor Agonisten (Exenatid, Liraglutid) führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung, sowie Auslösung eines Sättigungseffekts. Sie müssen subcutan verabreicht werden. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieneigung und eine in Studien beobachtete Gewichtsreduktionfestzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo.

Insuline

Generell stellt die Basalinsulintherapie eine einfache und gleichzeitig auch sichere Möglichkeit für den Einstieg in eine Insulintherapie dar. Kann unter dieser Therapie das individuell festgelegte Therapieziel nicht erreicht werden, so sollte je nach Wünschen und Bedürfnissen des Patienten eine Intensivierung der Therapie mit Hilfe eines zusätzlich verabreichten, prandialen Insulins oder mittels Mischinsulin erfolgen (s. Leitlinie Insulintherapie).

Formen der Insulintherapie

Mögliche Formen der Insulintherapie sind:

Basisinsulin: 1 × tägliche Applikation eines NPH Insulins (bedtime) oder eines langwirksamen Analogons.

Prandiales Insulin: Applikation von Normalinsulin oder eines schnellwirksamen Analogons zu den Mahlzeiten.

Mischinsulin: 1-3 × tägliche Applikation einer Fixmischung (Humaninsulin oder Analogon).

Intensivierte Insulintherapie: Getrennte Applikation von Basalinsulin und prandialem Insulin (Kohlenhydrat berechnet) unter Verwendung von humanem Insulin oder Insulinanaloga.

Siehe Tab.1, 2 und 3 zu möglichen Kombinationen von Insulin und oralen Antidiabetika.

Treat to Target

Zentraler Parameter für den erfolgreichen Einsatz von Insulin ist die Verwendung von zielgerichteten Behandlungsalgorithmen. Unabdingbare Basis dafür sind die strukturierte Blutzuckerselbstkontrolle des Patienten sowie Zielvereinbarungen und Schulung.

Substanzabhängig sind einige Wirkstoffe bei Nierenfunktionsstörung anzupassen (s. Leitlinie).

Neue Therapien

SGLT2 Inhibitoren

Der Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glucose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Ein SGLT2 Inhibitor bewirkt daher eine kontrollierte moderate Glucosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Der Hauptvertreter, dieser oral anzuwendenden Medikamentenklasse ist Dapagliflozin. Die europäische Zulassung wurde im November 2012 erteilt. Prinzipiell können SGLT-2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden. Dapagliflozin sollte jedoch nicht mit mit



Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin*	$\downarrow\downarrow$	Nein	Gewichtsneutralität, Re- duktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, betischer Reihenfolge)	der für den einzelnen	Patienten auf Basis der unten angeführte	n Vor- und Nachteile am besten geeig	net ist (Wirkstoffe in alpha-
Alpha-Glucosidase- Inhibitoren	\	Nein	Verbesserte postpran- diale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	\downarrow bis $\downarrow\downarrow$	Nein	Verbesserte postpran- diale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	Noch keine Langzeitdaten
GLP – 1 Rezeptor Agonisten	$\downarrow\downarrow$	Nein	Gewichtsreduktion	Noch keine Langzeitdaten (Nausea, Müdigkeit)
Insulin	$\downarrow\downarrow\downarrow$	Ja	Keine Dosisobergrenze viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga				
Sulfonylharnstoffe	↓ ↓	Ja Gliclazid < Glimepirid	Rascher Wirkeintritt vor allem verbesserte, post- prandiale Blutzucker- kontrolle	mögliche Gewichtszunahme
Glinide	\downarrow bis $\downarrow\downarrow$	Ja	Verbesserte postprandia- le BZ Kontrolle	Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Pioglitazon	$\downarrow\downarrow$	Nein	Reduktion makrovasku- lärer Ereignisse	Gewichtszunahme, peri- phere Ödeme, Frakturen bei Frauen

Pioglitazon eingesetzt werden. Bei Zulassungen weiterer Substanzen aus dieser Klasse beachten sie bitte die Produktinformation!

Evidenzlage

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Auftreten mikround makrovaskulärer Komplikationen ist absolut gesichert.

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensivierte Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät, dann aber ebenfalls Insulin und Sulfonylharnstoffen, ausschließlich im Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen überlegen ist wobei eine Verbesserung des HbA1c um 0,9 % erreicht wurde. Weder Insulin noch Sulfonylharnstoffe zeigten spezifische negative kardiovaskuläre Eigenschaften [3].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als first-Line Therapie bei übergewichtigen Patienten dar [4]. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Die Follow up Untersuchung der UKPDS Population belegt, dass durch intensivierte Therapie langfristig nicht nur diabetesspezifische Komplikationen reduziert werden können sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [5]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines "metabolischen Gedächtnisses" bei frisch manifestierten Patienten mit Typ-2 Diabetes nahe.

UKPDS [5], ADVANCE [2], ACCORD [6] und VADT [7] legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle, erreicht durch intensivierte Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung erreicht werden sollte und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrecht erhalten werden sollte. Bei Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis oder längerer Diabetesdauer kann wahrscheinlich grundsätzlich ein höheres HbA1c akzeptiert werden.

Diese Interpretation wird auch durch eine rezente Metaanalyse prospektiver Endpunktstudien unterstützt

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention inkonklusiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine positive Endpunktstudie [9] die für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt [10] oder Schlaganfall [11] deutliche Vorteile zeigt. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt diese möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften [12].



In der BARI2D Studie konnte gezeigt werden, dass bei Typ-2 Diabetikern mit koronare Herzkrankheit und längerer Diabetesdauer kein Unterschied zwischen einer primär Metformin/Glitazon basierten Therapie und einer Insulin/Sulfonylharnstoff basierten Therapie im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen besteht [13].

Eine post-hoc Metaanalyse zeigt, dass eine Behandlung mit Acarbose möglicherweise zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (insbesondere Myokardinfarkten) führen kann [14].

Die ORIGIN-Studie konnte bei rezent an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte unter einer Basalinsulintherapie mittels Glargin im Vergleich zur Standard-Therapie zeigen. Interessanter Weise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme nur gering ausgeprägt [15].

Für andere Substanzgruppen (Glitazone, Glinide, Gliptine, GLP-1-Analoga) sowie für die Kombination von 2 oder 3 oralen Antidiabetika oder die Kombination mit Insulin liegen nach wie vor keine Evidenzen vor die über den oben angeführten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Hyperglykämie und Auftreten vaskulärer Komplikationen hinausgehen.

Diabetes und Krebs

Übergewicht, Adipositas und der Diabetes selbst sind wichtige Risikofaktoren für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Neuerdings gibt es Beobachtungsdaten, die medikamentöse Diabetestherapie in Zusammenhang mit Malignomen bringen. Diese sind mit aller Vorsicht zu betrachten, da sie großteils nicht aus randomisierten, prospektiven Studien stammen. So zeigte sich im Gegensatz zu früheren Beobachtungen in der Origin Studie kein erhöhtes Karzinomrisiko für Insulin Glargin. Theoretische Risiken müssen in jedem Fall gegen den Nutzen einer adäquaten Stoffwechseleinstellung abgewogen werden. Metformin scheint möglicherweise sogar protektiv zu wirken.

Interessenskonflikt

M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

H. D. es besteht kein Interessenskonflikt.

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich kein Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

F. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: As-tra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Merck, Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

A. K.-W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol- Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Takeda.

B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure.

R. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

M. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

C. H. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier, Takeda, Genzyme.

G. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli



Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

- E. S. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.
- H. T. hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Certmedica, Germania Phamazeutika, Johnson&Johnson Medical, Eli Lillly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Omron Germany, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Takeda, Vivus.
- T. C. W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

Literatur

- 1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55:1577-96.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).
 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:837-53.

- 4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:854-65.
- 5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545–59.
- 7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129–39.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373:1765-72.
- 9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279–89.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1772–80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events 04). Stroke. 2007;38:865-73.
- 12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007; 298:1180-8.
- 13. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med.2009;360:2503–15.
- 14. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J. 2004;25:10-6.
- 15. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367:319–28.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:17–22 DOI 10.1007/s00508-012-0266-2

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Insulintherapie bei Diabetes mellitus

Monika Lechleitner, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Insulin therapy of diabetes

Summary Hyperglycemia contributes to morbidity and mortality in patients with diabetes. Thus, reaching treatment targets with regard to control of glycemia is a central goal in the therapy of diabetic patients. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the practical use of insulin according to current scientific evidence and clinical studies.

M. Lechleitner (⊠)

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

E-Mail: monika.lechleitner@tilak.at

M. Roden

Institut für Klinische Diabetologie,

Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ, Düsseldorf, Deutschland

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg, Salzburg, Österreich

B. Ludvik · A. Kautzky-Willer

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

P. Fasching

5. Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

F. Hoppichler

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Salzburg, Österreich

G. Schernthaner

1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien, Wien, Österreich

R. Prager

3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing der Stadt Wien und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

T. C. Wascher

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

Keywords: insulin therapy, regimen, dosage

Zusammenfassung Die vorliegende Leitlinien nimmt Bezug auf die praktische Umsetzung der Insulintherapie bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Die unterschiedlichen Formen der Insulintherapie, sowie die Berechnung und Anpassung des Insulinbedarfs werden dargestellt.

Schlüsselwörter: Insulintherapie, Formen, Dosisanpassung

Grundsatzstatement

Eine Indikation zur Insulintherapie bei **Typ 2 Diabetes** besteht, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika bestehen (siehe Leitlinie antihyperglykämische Therapie). Eine vorübergehende Insulintherapie kann bei Typ 2 Diabetes darüber hinaus bei schweren Begleiterkrankungen oder perioperativ angezeigt sein [1]. Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung der Insulintherapie ist eine entsprechende Schulung des Patienten. Da derzeit keine Endpunktstudien über den Vorteil einer bestimmten Form der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes vorliegen, bezieht sich die Therapiewahl auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten [1].

Die Insulintherapie bei **Typ 1 Diabetes** ist eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie. Die Betreuung des Typ 1 Diabetikers soll grundsätzlich an einem diabetologischen Zentrum bzw. bei einem Arzt mit entsprechender Schwerpunktausbildung erfolgen [1, 2].

Die **Therapieziele** sind die Prävention diabetesbedingter Einschränkungen der Lebensqualität, das Vermeiden von metabolischen Entgleisungen (schwere Hypoglykämien und Hyperglykämie mit Ketoazidose) und die Prävention mikro- und makroangiopathischer Komplikationen [1, 2].

Als Surrogatparameter für die Therapieziele gelten das Blutzuckertagesprofil und der HbA1c Wert. Entspre-



chend den grundlegenden Ergebnissen der DCCT/EDIC-Studie lässt sich beim **Typ 1 Diabetiker** mit der Senkung des HbA1c Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen signifikant reduzieren [3, 4, 5]. Anhaltend günstige Effekte der intensivierten Blutzuckerkontrolle zeigten sich in den Langzeitauswertungen der DCCT/EDIC Studie hinsichtlich mikro- [6, 7, 8] und makrovaskulärer Spätkomplikationen [9].

Da ein Schwellenwert des HbA1c-Wertes unter dem kein Risiko mehr besteht, nicht nachweisbar ist, sind die HbA1c-Werte unter Vermeidung schwerer Hypoglykämien so niedrig wie möglich zu halten [1, 2]. Auswertungen der EURODIAB IDDM Studie zeigten auf, dass schwere Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes zu einer Verlängerung der QTc-Zeit und damit zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen führen können [10].

Für Typ 2 Diabetes wurde in der UKPDS bestätigt, dass eine HbA1c-Senkung um 0,9 % in der intensiv behandelten Gruppe gegenüber der Standardtherapiegruppe zu einer Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte führt [11, 12]. Weitere Interventionsstudien bei Typ 2 Diabetes, wie das Veterans Affairs Diabetes Trial, zeigten im intensiv antihyperglykämisch behandelten Studienarm (HbA1c: 6,9 %) gegenüber der Standardtherapie eine Reduktion der Albuminurie, nicht jedoch der Retinopathie und Neuropathie [13]. Auch in der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) Studie wurde im intensiv behandelten Arm (HbA1c-Ziel: <6.5 %) eine Reduktion der Albuminurie, nicht jedoch der Neuropathie oder Retinopathie erreicht [14]. In der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Studie fand sich unter strikter glykämischer Kontrolle eine niedriger Rate und geringere Progression mikrovaskulärer Komplikationen im Vergleich zur Standardtherapie [15]. Im strikt antihyperglykämisch behandelten Studienarm war jedoch eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität zu beobachten. Folgeanalysen kamen zum Ergebnis, dass die höchste Mortalität für Patienten im intensiv behandelten Arm dann zu beobachten war, wenn hohe HbA1c Werte weiter bestanden und damit ein Nicht-Erreichen der Zielwerte vorlag [1]. Unter strikter glykämischer Kontrolle - wie auch unter Standardtherapie - war das Mortalitätsrisiko bei Auftreten schwerer Hypoglykämien erhöht. In der VADT Studie führte eine striktere Therapieform (HbA1c Ziel) zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten ohne klinisch manifeste Atherosklerose, nicht jedoch bei Patienten mit bekannter Atherosklerose. Diese Ergebnisse der Interventionsstudien bei Typ 2 Diabetes unterstützen ein differenziertes Vorgehen bei der Festlegung der antihyperglykämischen Zielwerte und werden in den Consensus Empfehlungen der ADA und EASD einbezogen [16,17]. Eine aggressive antihyperglykämische Therapie (HbA1≤6,0 %) wird dementsprechend für Patienten mit langer Diabetesdauer (>15 Jahre), höherem Lebensalter (>70 Jahre), manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und Ko-Morbiditäten nicht empfohlen [16, 17, 18].

Blutzuckerzielwerte

Zur Anpassung der Insulintherapie und Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf den Patienten ist die Kontrolle der Glukosewerte durch den Diabetiker selbst eine grundlegende Voraussetzung (siehe Leitlinie Blutzuckerselbstkontrolle). Als Therapieziele bei Typ 1 Diabetes gelten im Rahmen der Selbstkontrollen Glukosewerte von 80 und 110 mg/dL nüchtern bzw. vor den Mahlzeiten, und vor dem Schlafengehen 110-130 mg/dL. Die postprandialen Blutglukose-Werte (Bestimmung 2 h nach Einnahme einer Mahlzeit) sollten unter 140 mg/dL liegen [1]. Die postprandialen Glukosewerte sind eine Funktion der Insulinkinetik, des Spritz-Ess-Abstandes, der Resorptionsgeschwindigkeit, sowie der Zusammensetzung und des Umfangs der Mahlzeit. Die Bestimmung eines 6-Punkte-Blutglukosetagesprofils alle 2 Wochen ist empfehlenswert.

Nächtliche Glukosekontrollen (ca. 2.00–4.00 Uhr) sind bei Verdacht oder bei bekannter Neigung zu nächtlichen Hypoglykämien erforderlich und sollten darüber hinaus regelmäßig, je nach Stabilität der Stoffwechseleinstellung, alle 4–8 Wochen vorgenommen werden.

Der Einsatz eines Glukosesensors ermöglicht eine noch genauere Erfassung der Glukoseschwankungen, eine exaktere Anpassung der Insulintherapie und eine verbesserte glykämische Kontrolle [19].

Insulinbedarf

Der individuelle Insulinbedarf bei Typ 1 Diabetes leitet sich bei einem absoluten Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt bei normaler beta-Zellfunktion als basale Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich mit ca. 1,0 E/h und diskontinuierlich entsprechend der Nahrungszufuhr. Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselgesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g. Für die Zufuhr von Protein bzw. Fett ist die Insulinfreisetzung wesentlich niedriger und dementsprechend beim Typ 1 Diabetes zur Berechnung des Insulinbedarfs in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim Erwachsenen Typ 1 Diabetiker beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der Anteil des prandialen Insulins ca. 50-60 % der Gesamttagesdosis, der Anteil des basalen Insulins dementsprechend ca. 40-50 %. Das basale Insulin ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand.

Bei der **individuellen Anpassung der Insulindosis** ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der jeweiligen Insulinsensitivität des Patienten abhängig ist. Die vom Stoffwechselgesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung beim Diabetes-Patienten gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinsensitivität. Bei einem nur teilweisen Betazellverlust reduziert die verbliebene Insulinrestsekretionsrate den täglichen Insulinbedarf des Patienten, während bei Insulinre-



Tab. 1. Insuline – Wirkkinetik							
Insulin	Wirkungsbeginn	Wirkmaximum (Peak, h)	Wirkdauer (h)				
Normalinsulin	30 min	2–5	6–8				
Kurzwirksame Insulinaloga	5–10 min	0,5–2,0	3–4				
NPH-Insulin	30-60 min	2–5	8-12				
Langwirksame Insulinanaloga	30–60 min	Flache Wirkkurve	20–24				

Tab. 2. Insulinpräparate						
	Sanofi-Aventis	Lilly	Novo			
Kurzwirksame Insuline	Insuman rapid	Huminsulin Lilly normal	Actrapid			
Kurzwirksame Insulinanaloga	Apidra (Glulisin)	Humalog (Lispro)	NovoRapid (Aspart)			
Langwirksa- me Insuline	Insuman basal	Huminsulin Lilly basal	Insulatard			
Lanwirksame Insulinanaloga	Lantus (Glargin)		Levemir (Detemir)			
Mischinsuline	Insuman Comb 15 Insuman Comb 25 Insuman Comb 50	Huminsulin Lilly Profil III	Mixtard 30			
Mischinsuline mit Insulin- analoga		Humalog Mix 25 Humalog Mix 50	NovoMix 30 NovoMix 70			

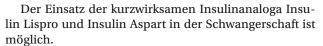
sistenz der Insulinbedarf erhöht ist. Für einen Großteil der Patienten muss die Insulindosierung deshalb individuell angepasst werden, unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Insulindefizits, der Insulinsensitivität, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Insulinpräparate, der Nahrungszufuhr und der körperlichen Aktivität.

Der Insulinbedarf bei Typ 2 Diabetes nimmt Bezug auf die Therapieform (Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika, konventionelle Insulintherapie, intensivierte Insulintherapie) und wird vom Ausmaß der individuellen Insulinsensitivität und Betazellreserve mitbestimmt.

Insuline

Zur Insulintherapie stehen in Österreich ausschließlich humanes Insulin bzw. Insulinanaloga in einer Konzentration von 100 IE pro ml zur Verfügung. Die routinemäßige Verabreichung von Insulin erfolgt subkutan mittels Injektionsspritze bzw. Pen oder durch eine Insulinpumpe.

Stoffwechselentgleisungen oder Komorbiditäten (perioperative Versorgung) können kurzfristig eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich machen. Insuline stehen als kurzwirksame, langwirksame und Mischinsuline zur klinischen Anwendung zur Verfügung (Tab. 1, Tab. 2).



Meta-Analysen konnten aufzeigen, dass der Einsatz kurz- und langwirksamer Insulinanaloga in einer reduzierten Hypoglykämierate resultiert [20, 21, 22] (Evidenz Grad B, Level 2- entsprechend Canadian Guidelines). Hinsichtlich der Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Insulinanaloga fand sich in der ORIGIN Studie für Insulin Glargin bei Typ 2 Diabetikern bzw. bei Patienten mit abnormen Nüchternblutzuckerwerten oder pathologischer Glucosetoleranz während eines Beobachtungszeitraums von 6 Jahren ein neutraler Effekt auf die kardiovaskuläre Ereignisrate [23]. Als Hauptnebenwirkungen der Insulintherapie gelten die Hypoglykämie und die Gewichtszunahme. Hinsichtlich der Diskussion zur Sicherheit von Insulinanaloga muss bei Typ 2 Diabetes [24, 25] das häufig erhöhte Tumorrisiko in Folge von Übergewicht, körperlicher Inaktivität und höherem Lebensalter berücksichtigt werden [22]. Das Vermeiden hoher Insulindosierungen und die Umsetzung von Tumor-Vorsorgeuntersuchungen sind empfehlenswert.

Formen der Insulintherapie

Konventionelle Insulintherapie

Die konventionelle Insulintherapie ist durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten charakterisiert. Bei dieser Therapieform werden meist fixe Mischinsuline verwendet, die 2-mal täglich verabreicht werden. Diese Form der Insulintherapie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur vorübergehend bzw. in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Bei Typ 2 Diabetes beträgt die durchschnittliche Insulintagesdosis 0,5-1,0 E/kg KG, rund 2/3 der Tagesdosis werden am Morgen und 1/3 am Abend verabreicht. Mischinsuline von NPH-Insulin mit kurzwirksamen Insulinanaloga werden ein- bis dreimal täglich verabreicht und ermöglichen ein Weglassen des Spritz-Ess-Abstandes. Titrationsschemata erleichtern die Anpassung der Insulindosis an die aktuelle Situation [16, 17, 26].

Intensivierte Insulintherapie

Bei dieser Therapieform erfolgt eine getrennte Substitution des basalen und prandialen Insulinbedarfs (Basis-Bolus-Therapie) mit einer Anpassung der Insulindosierung entsprechend der Nahrungszufuhr und der aktuellen Blutzuckerwerte durch den Diabetiker selbst (funktionelle Insulintherapie). Die funktionelle Insulintherapie stellt somit eine auf dem physiologischen Insulinsekretionsmuster beruhende bedarfsgerechte Insulinsubstitution dar, sie hat sich als Standardtherapie in der Behandlung des Typ 1 Diabetes durchgesetzt (Canadian Diabetes Association – Evidenzgrad A, Level



1A). Die Verabreichung des täglichen Insulinbedarfs erfolgt als basales, prandiales und Korrektur-Insulin. Der Insulintagesbedarf liegt bei normalgewichtigen Patienten mit neu-diagnostiziertem Typ 1 Diabetes bei 0,3–1 E/kg Körpergewicht.

Die Basalinsulinsubstitution macht ca. 50 % der Tagesinsulindosis aus, wobei der physiologische Insulinbedarf bei gesunden Probanden im Fastenzustand ca 1 IE/ Stunde beträgt. Vor allem in den frühen Morgenstunden ("dawn"), aber auch am Abend ("dusk") steigt der Insulinbedarf bei Erwachsenen leicht auf ca. 1,2–1,4 IE/ Stunde an. Die Anpassung der Dosis des Basalinsulins kann anhand von 24 stündigen oder zwei halbe Fasttagen ermittelt werden. Für die Substitution stehen NPH-Insuline (Insulatard, Insuman basal) und langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir) zur Verfügung. NPH-Insulin wird zur Hälfte morgens und abends verabreicht.

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Humaninsulin) oder kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Glulisin, Lispro) verabreicht. Die Dosierung des prandialen Insulins (1,0-1,5 IE/BE) ergibt sich aus der Menge der zugeführten Kohlenhydrate, tageszeitlichen Schwankungen (am Morgen höhere Dosis) sowie der Anpassung an die Glukosezielwerte. Weitere Korrekturen mit Anpassung an die individuellen Gegebenheiten erfolgen anhand der Glukose-Tagesprofile (Korrekturinsulin). Die Korrekturen im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen entsprechend der Grundregel, dass 1 IE kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40 mg/dL senkt. Angestrebt wird, unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten, eine möglichst normnahe, d. h. den Werten von Menschen ohne Diabetes entsprechende, glykämische Kontrolle. Eine flexible Anpassung der Dosis an die aktuelle Insulinsensitivität ist stets erforderlich (Sportausübung, Infekte, Dehydratation).

Insulinpumpentherapie, kontinuierliche subcutane Insulintherapie

Bei dieser Form der Insulintherapie kommen ausschließlich kurzwirksame Insuline bzw. kurzwirksame Insulinanaloga zum Einsatz. Die Software der neuen Insulinpumpengeneration gestattet die Eingabe und damit Auswahl unterschiedlicher Basalraten und auch Bolusvarianten. Voraussetzung zur Insulinpumpentherapie ist von Seiten die Bereitschaft des Diabetikers zu dieser Therapieform, eine entsprechende Schulung und technisches Verständnis. Die Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie bzw. die erforderliche laufende Betreuung sollte durch ein dafür spezialisiertes Zentrum und durch ein erfahrenes Team erfolgen. Indikationen zur Insulinpumpentherapie sind ein ausgeprägtes Dawn-Phänomen, ein stark schwankender oder sehr niedriger Tagesinsulinbedarf, die Optimierung der glykämischen Kontrolle bei geplanter Schwangerschaft bzw. die Insulintherapie bei Schwangerschaft, eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, sowie eine progrediente schmerzhafte Neuropathie. Die Vorteile sind die Möglichkeit zur guten Anpassung des vor allem basalen Insulinbedarfs, die Konstanz der Insulinabsorption, die rasche Absenkbarkeit der Basalrate bei körperlicher Belastung (z. B. Sport) und allgemein die Flexibilität [27] (siehe Leitlinie Insulinpumpentherapie).

Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika

Bei Typ 2 Diabetes besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Insulin (siehe Leitlinie antihyperglykämische Therapie bei Typ 2 Diabetes). Die Wahl der Therapieform wird von der Erhöhung des Nüchtern- bzw. postprandialen Blutzuckers mitbestimmt. Als Einstieg in die Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes erfolgt in der klinischen Praxis häufig eine Erweiterung der Therapie mit oralen Antidiabetika durch ein abendlich verabreichtes Basisinsulin (NPH-Insulin bzw. langwirksames Insulinanalogon) [16, 17, 18]. Einzelstudien und Meta-Analysen konnten aufzeigen, dass die Kombination von oralen Antidiabetika und Insulin bei Typ 2 Diabetes zu einer bis zu 40 %igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt [28, 29]. Die Kombination mit Metformin bewirkt eine geringere Gewichtszunahme unter Insulintherapie.

Die Erweiterung einer initialen Therapie mit Metformin durch Basisinsulin wird als eine Möglichkeit der Kombinationstherapie im aktuellen Consensus der EASD und ADA empfohlen [16, 17]. Als weitere Alternativen bzw. Erweiterungen in der Kombination von Basisinsulin mit oralen Antidiabetika werden neben Metformin Sulfonylharnstoffderivate, Glitazone, DPP-4 Hemmer und GLP-1 Analoga angeführt [16, 17].

Bei vorwiegend postprandialer Hyperglykämie kann die Therapie mit Insulinsensitizern (Metformin, Pioglitazon) durch die prandiale Gabe von kurzwirksamen Insulinen bzw. kurzwirkamen Insulinanaloga erweitert werden [30].

Die Beibehaltung von Metformin wird bei jeder Form der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes im Sinne einer Reduktion der Insulinresistenz und der gewichtsneutralen Wirkung empfohlen [31]. Auch eine Kombination mit Pioglitazon oder einem Gliptin kann zur Reduktion hoher Insulintagesdosen sinnvoll sein.

Während für Typ 1 Diabetiker in der DCCT der Vorteil einer intensivierten Insulintherapie hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der Reduktion der Spätkomplikationsrate bestätigt werden konnte [1], liegen bislang für Typ 2 Diabetiker keine publizierten Studiendaten über den Vorteil einer bestimmten Insulintherapieform auf die Spätkomplikationsrate vor.

Interessenkonflikt

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda



- M. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda
- R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda
- B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeituka, GlaxoSmithKline Phrma, Johnson&Johnson Medical Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merch Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Rochem sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure
- P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda

Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich KEIN Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

- F. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen /Honorate erhalten: Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda
- A. K.-W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitlgieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharam, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis
- G. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofiaventis, Servier, Takeda
- R. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda

T. C. W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda

Literatur

- 1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care 2012, (Suppl 1:11-63).
- Cheng A, Hanna A, Kader T, Richardson S. Insulin therapy in type 1 diabetes. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2008;46-52.
- 3. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563-69.
- 5. Danemann D. Type 1 diabetes. Lancet 2006;367:847-58.
- De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. Arch Intern Med 2011;171:412-20.
- Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, Low PA, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM, Albrers JW: DCCT/EDIC Research Group. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. Curr Diab Rep 2010;10:276-82.
- 8. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD: DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. Diabetes 2010;59:1244–53.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund Yu, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643–53.
- 10. Gruden G, Giunti S, Barutta F, Chaturvedi N, Witte DR, Tricarico M, Fuller JH, Perin P, Bruno G. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycaemia attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. Diabetes Care 2012;35:125-7.
- 11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–52.
- 12. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–89.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–39.
- 14. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.



- 16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycämia in type 2 diabetes: a patient-centerd approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012.
- 18. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
- Klonoff DC, Buckingham B, Christiiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, Wolpert H. Continuous glucose monitoring: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2968-79.
- Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:1337-44.
- 21. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogies versus NPH-insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;18:CD005613.
- 22. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins fort the treatment of type 2 diabetes. Exp Opin Pharmacother 2010;11:2027-35.

- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012.
- 24. Smith U, Gale EM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? Diabetologia 2009.
- 25. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargin and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. Diabetologia 2012;55:51-62
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-1747
- Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? Nat Rev Endocrinol 2012;18.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Ruiten GEHM. Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes. Cochrane Database 2004:CD003418.
- 29. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrbach JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated outcomes after initiation of insulin therapy. Endocr Pract 2011;17:563-7.
- 30. Donner T, Munoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol 2012;97.
- 31. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012;344:e1771



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:23–27 DOI 10.1007/s00508-012-0270-6

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

Leitlinie der österreichischen Diabetesgesellschaft 2012

Guntram Schernthaner, Heinz Drexel, Alexander R. Rosenkranz, Gerit-Holger Schernthaner, Bruno Watschinger

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Antihypertensive therapy in diabetes mellitus – 2012 guidelines of the Austrian diabetes association

Abstract Blood pressure lowering is one of the most important interventions for reducing the vascular complications and mortality in patients with diabetes mellitus. Recent studies indicate that the optimal blood pressure level might be in the range between 130-135 mmHg systolic and 80 mmHg diastolic. Lower blood pressure levels (e.g. 120/80 mmHg) can further reduce the risk for stroke and diabetic nephropathy, but are associated with increased cardiovascular mortality. In particular very low blood pressure levels (<120 mmHg) should be avoided in patients with coronary heart disease or peripheral arterial disease. Most patients with diabetes mellitus need antihypertensive combination therapies, whereby ACE-inhibitors or Angiotensin-II receptor antagonists should be first line drugs.

Keywords: Diabetes mellitus, Blood pressure lowering, Antihypertensive therapy, Myocardial infarction, Stroke, Diabetic nephropathy

G. Schernthaner (\boxtimes)

 ${\bf 1.\ Medizinische\ Abteilung,\ Krankenanstalt\ Rudolfstiftung,\ Wien,\ \"{O}sterreich}$

E-Mail: guntram.schernthaner@meduniwien.ac.at

H. Drexel

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

A. R. Rosenkranz

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, Graz, Österreich

G.-H. Schernthaner

Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

B. Watschinger

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich Zusammenfassug Die Blutdrucksenkung ist einer der wichtigsten Maßnahmen um die vaskulären Komplikationen und die Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus zu senken. Rezente Studien zeigen, dass die optimalen Blutdruckzielwerte zwischen 130-135 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch liegen dürften. Niedrigere Blutdruckzielwerte (z. B. 120/80 mmHg) können zwar das Risiko für Schlaganfall und diabetische Nephroopathie weiter senken, sind aber mit einer erhöhten Kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Sehr niedrige Blutdruckwerte (<120 mmHg) sollten insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit unbedingt vermieden werden. Der Großteil der Patienten mit Diabetes und Hypertonie benötigt eine antihypertensive Kombinationstherapie, wobei ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II Receptor Blocker in der first-line Therapie eingesetzt werden sollen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, Blutdrucksenkung, Antihypertensive Therapie

Epidemiologie

Die Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten mit Diabetes mellitus und ein erhöhter Blutdruck > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch findet sich in Abhängigkeit von Diabetesdauer und Ausmaß der Adipositas in 50-60 % aller Patienten [1]. Häufig geht die Hypertonie dem Diabetes zeitlich voraus und findet sich dabei assoziiert mit anderen Komponenten des Insulinresistenzsyndroms. Patienten mit Hypertonie haben ein 2,2 fach erhöhtes Risiko innerhalb von 5 Jahren einen Diabetes zu entwickeln. Im Vergleich zu nichtdiabetischen Patienten findet man insbesondere bei älteren Diabetespatienten häufig eine isolierte systolische Hypertonie. Das häufige Fehlen einer physiologischen Nachtabsenkung ("Dipping") geht mit einer Mikroalbuminurie bzw. Linksventrikelhypertrophie ein-



her und ist ein ungünstigster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.

In epidemiologischen Studien fand sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von makrovaskulären Komplikationen wie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sowie mikrovaskulären Komplikationen (diabetische Nephropathie und diabetische Retinopathie) und den erhobenen Blutdruckwerten [1]. Da in epidemiologischen Analysen das niedrigste Risiko bei Blutdruckwerten von 120/80 mmHg beobachtet wurde [2, 3], ging man von der Annahme aus, dass möglichst niedrige Blutdruckwerte mittels antihypertensiver Therapiemaßnahmen erzielt werden sollten. In der IDNT-Studie [4] wurde eindrucksvoll gezeigt, dass das renale Überleben bis unter 120 mmHg besser ist, dass allerdings die Mortalität bei < 121 mmHg systolisch dramatisch wieder ansteigt (J-Curve).

Zielblutdruck

Bis 2007 wurde in allen Guidelines ein systolischer Zielblutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus unabhängig vom Alter <130 mmHg gefordert [5, 6], wobei für Patienten mit diabetischer Nephropathie sogar Zielwerte unter 120/75 mmHg empfohlen wurden, obwohl Evidenz-basierte Interventionsstudien für diese Zielwerte nie vorlagen. Diese niedrigen Zielblutdrucke hatte man empfohlen, da man aus epidemiologischen Studien ableitete, dass die Risikoreduktion für verschiedene Endorganschäden mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung korrelieren würden, d. h. je niedriger der Blutdruck, desto niedriger das Risiko. Rezente Interventionsstudien haben allerdings diese Annahme nicht bestätigt, sodass Experten heute Blutdruckzielwerte von 130–135/80 mmHg empfehlen [7–10].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass differente Blutdruckzielwerte unterschiedliche Effekte auf Endorganschäden ausüben [4, 11]. Während möglichst niedrige Blutdruckwerte z. B. 120/80 mmHg für die Schlaganfallprävention [11] und für die Progression der diabetischen Nephropathie [4] sehr günstig sind, werden kardiovaskuläre Ereignisse dadurch nicht gesenkt. Unter besonders niedrigen Blutdruckwerten (sowohl systolisch als auch diastolisch) wurden sogar signifikant vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, sodass von niedrigeren Zielwerten als 130-135/80 prinzipiell abzuraten ist. In der ROADMAP-Studie [12] wurde mittels einer aggressiven Blutdrucksenkung (Zielblutdruck <130/80 mmHg) das Auftreten einer Mikroalbuminurie zwar signifikant verzögert, gleichzeitig stiegen aber die fatalen kardiovaskulären Ereignisse signifikant an, wobei dies auf vermehrte kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten mit präexistenter KHK zurückzuführen war.

Medikamentöse Therapie

In Übereinstimmung mit allen internationalen Guidelines [7, 13] werden für die Initialtherapie von Patienten mit Diabetes und Hypertonie immer Therapieregime empfohlen, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) enthalten. Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung können prinzipiell alle Antihypertensiva (Diuretika, Kalziumantagonisten, Beta-Blocker) in der Kombinationstherapie empfohlen werden, für die positive kardiovaskuläre Endpunktstudien vorliegen.

Früher Einsatz von antihypertensiven Kombinationstherapien

Bei Diabetespatienten ist es besonders schwierig die Blutdruckzielwerte zu erreichen, sodass bei der Mehrzahl aller Diabetespatienten eine antihypertensive Kombinationstherapie erforderlich ist [14]. In kontrollierten Interventionsstudien gelang es allerdings trotz Einsatz von 3-4 Antihypertensiva in den meisten Fällen nicht die Blutdruck-zielwerte bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie zu erreichen [14]. Noch ungünstiger war es wenn Patienten mit diabetischer Nephropathie in Studien inkludiert wurden [14].

Lange Zeit wurden Kombinationstherapien von ACE-Inhibitoren oder ARB mit niedrigdosierten Diuretika favorisiert. In der ACCOMPLISH-Studie [15] wurde allerdings bei 6.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes und Hypertonie nachgewiesen, dass bei gleichen Blutdruckzielwerten (135/80 mmHg) die Kombination von ACE-Inhibitoren mit Kalziumantagonisten der Kombination von ACE-Inhibitoren und Diuretika deutlich überlegen war. Die Überlegenheit könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass die Halbwertszeit von Amlodipin wesentlich länger ist als jene von Hydrochlorothiazid. Da Diabetespatienten häufig - insbesondere wenn sie mit Insulin behandelt sind - eine vermehrte Wasserretention aufweisen, ist eine zusätzliche Therapie mit niedrigdosierten Diuretika im Sinne einer Dreifachkombination häufig sinnvoll.

Antihypertensive Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz

Eine internationale Expertengruppe hat vor kurzem für KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evidenzbasierte Richtlinien für die antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten mit chronischer Nierenerkrankung oder Makroalbuminurie festgelegt, die vor kurzem publiziert wurden [16]. Für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus ohne erhöhte Albuminausscheidung wurden Blutdruck-Zielwerte <140/90 mmHg empfohlen. Bei Patienten, die zusätzlich eine erhöhte Albuminausscheidung aufweisen, wurden Zielwerte von <130/80 mmHg empfohlen. ARB oder ACE-Hemmer sollten in der first line-Thera-



pie eingesetzt werden, wenn eine Mikroalbuminurie (>300 mg/24 h) vorliegt und eine blutdrucksenkende Therapie erforderlich ist. Unabhängig vom Blutdruck sollten ARBs oder ACE-Hemmer bei all jenen Patienten verwendet werden, die eine erhöhte Albuminausscheidung aufweisen. Die Blutdruckzielwerte müssten allerdings entsprechend dem Alter, dem Pulsdruck, einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung, Risiko der Progression der Nierenerkrankung sowie Abwesenheit oder Vorliegen einer diabetischen Retinopathie individualisiert werden [16].

In den letzten Jahren hatte man versucht durch eine Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Progression der Albuminurie besser zu beeinflussen als mit einer Monotherapie mittels ACE-Hemmer, ARB oder Renininhibitoren. Bei diesen Studien (ONTARGET, ALTITUDE) zeigte sich zwar eine stärkere Reduktion der Albuminurie durch die duale Blockade, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie schwere Nebenwirkungen (unter anderem Hypotonie und Hyperkaliämie) wurden allerdings unter dieser Kombinationstherapie signifikant häufiger beobachtet [17-19]. Aufgrund dieser Daten empfehlen die rezenten KDIGO-Guidelines, eine duale Blockade mittels ACE-inhibitoren und ARB oder ARB plus Renininhibitoren bei Diabetespatienten mit chronischer Nierenerkrankung bzw. Albuminurie nicht mehr einzusetzen [16]. Auch bei diesen Studien waren wahrscheinlich RR-Werte deutlich unter 130 mmHg systolisch für das Auftreten von schwerwiegenden Ereignissen, sowie dem schlechteren Outcome bei Patienten mit zusätzlicher KHK verantwortlich.

Extrem niedrige Blutdruckwerte sollten bei Patienten mit KHK und PAVK vermieden werden

Im Blutdruckarm der ACCORD-Studie wurden 4.700 Patienten mit Typ 2 Diabetes entweder einer intensivierten Therapie (systolischer Blutdruck <120 mmHg) oder einem Standardtherapiearm (systolischer Blutdruck <140 mmHg) zugeordnet [11]. Nach ca. 5 Jahren betrugen die Blutdruckwerte 119 mmHg versus 133 mmHg. Durch die intensivierte Therapiestrategie konnte die Ereignisrate an Schlaganfällen um ca. 47 % gesenkt werden, während die Mortalität nicht beeinflusst wurde. Die intensivierte Therapie war allerdings mit schwerwiegenden Rhythmusstörungen, Hyperkaliämie, Arrhythmie und Hypotension assoziiert, sodass die intensivierte Therapie für diese Patienten nicht länger empfohlen werden kann. In der Studie von Cooper-DeHoff et al. fand sich bei Patienten mit Diabetes und koronarer Herzerkrankung unter einer intensivierten Blutdrucksenkung eine Zunahme der Gesamtmortalität [20]; bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten <110 mmHg war die Mortalität im Vergleich zu Patienten mit systolischen Blutdruck-Werten von 125-130 mmHg signifikant erhöht. Auch in der VADT-Studie fand sich eine signifikante Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse, wenn die diastolischen Blutdruck-Werte <70 mmHg Hg abgesenkt wurden [21].

Diabetespatienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) haben eine weitaus schlechtere Prognose als Diabetespatienten nach Herzinfarkt oder Schlaganfall, wie in der PROactive-Studie nachgewiesen werden konnte [22]. Noch 2007 wurde für PAVK-Patienten generell Blutdruckzielwerte <130/80 mmHg gefordert [23], obwohl dafür keine Evidenz aus Studien vorlag. In der posthoc Analyse der INVEST-Studie [24] wurde das besonders hohe Risiko der PAVK-Patienten (Diabetesanteil 41 %) bestätigt. Bei insgesamt 2699 Patienten mit PAVK (1106 Patienten mit Typ 2 Diabetes) zeigte sich nach einer Studiendauer von 2.6 Jahren ein enger Zusammenhang zwischen den Blutdruckwerten und dem primären Endpunkt (Gesamtmortaliät, nichtfataler Herzinfarkt und nichtfataler Schlaganfall). Der beste Outcome (niedrigste Hazard Ratio (HR) für den primären Outcome) fand sich bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 135-145 mmHg und diastolischen Werten zwischen 60-90 mmHg. Bei niedrigeren systolischen Blutdruckwerten stieg die HR bis auf 1,7 (systolischer Blutdruck um 110 mmHg) an, bei Blutdruckwerten um 180 mmHg lag die HR sogar bei 2,5 [24].

Der Einsatz von β -Blockern bei Patienten mit PAVK wird in der Literatur kontroversiell diskutiert [25]. In den post-hoc Daten der INVEST-Studie [24] fand sich allerdings kein Hinweis, dass bei PAVK-Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus durch den Einsatz von β -Blockern die Ischämie-oder die Amputationsrate verschlechtert wird.

Metaanalysen 2011

Rezente Metaanalysen ergaben weiteren Aufschluss [26, 27]. Bangalore et al. haben alle randomisiert-kontrollierten Studien zusammengefasst, die den Einfluss der intensivierten Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz analysiert haben [26]. Diese Metaanalyse ergab keinen Hinweis, dass die früher empfohlenen Blutdruckzielwerte <130 mmHg forciert werden sollten, da die intensivierte Blutdrucksenkung im Vergleich zur Standardblutdrucksenkung keinen Einfluss auf die makrovaskulären und mikrovaskulären Komplikationen ausübte. In einer weiteren Metaanalyse von Reboldi et al. wurde an insgesamt 74.000 Patienten mit Diabetes in 31 randomisierten Studien analysiert [27], ob unterschiedliche Blutdruckzielwerte für diese Patienten eine Bedeutung haben. Die intensivierten Therapiestrategien senkten das Schlaganfallrisiko um 9 % und das Herzinfarktrisiko um 11 %. Patienten mit besonders strikter Blutdrucksenkung zeigten eine Senkung des Schlaganfallrisikos von 31 %, während das Herzinfarktrisiko nicht signifikant gesenkt wurde. In einer Meta-Regressionsanalyse [27] fand sich eine signifikante Schlaganfallrisikosenkung um 13 % für jede 5 mmHg Senkung des systolischen Blutdrucks und um 11 % für jede 2 mmHg Senkung des diastolischen Blutdrucks. Im Gegensatz dazu konnte das, quantitativ weitaus bedeutendste, Herzinfarktrisiko durch die



Blutdrucksenkung nicht beinflusst werden. Zusammenfassend kann aufgrund der derzeitigen Datenlage bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie kein einheitlicher Blutdruckzielwert für alle Endorganschäden empfohlen werden [8-10, 26, 27]. Während die diabetische Nephropathie und das Schlaganfallrisiko von sehr strikten Blutdruck-Zielwerten profitieren dürften, ist dies für Patienten mit kardialer Erkrankung sicherlich nicht der Fall. Die meisten Experten empfehlen derzeit eine Senkung des Blutdrucks auf 130-135/80 mmHg. Neue Studien zeigen dass insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig bestehender KHK das Blutdruckziel nicht <130 mmHg systolisch liegen sollte. Da allerdings sehr viele Diabetespatienten diese Blutdruckzielwerte trotz Einsatz mehrerer Antihypertensiva bei weitem nicht erreichen, ist im klinischen Alltag die Angst vor zu niedrigen Blutdruckwerten wahrscheinlich wesentlich unbedeutender als das Bemühen systolische Blutdruckwerte < 140 mmHg zu erreichen.

Interessenskonflikt

- G. S. hat keinen Interessenskonflikt.
 - H. D. es besteht kein Interessenskonflikt.
- A. R. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Novartis, Servier, Takeda.
- G.-H. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squib, Menarini, Takeda.
- B. W. Honorare für Vorträge oder Advisory-Board Teilnahmen: Sandoz, Takeda, Kwizda, MSD, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Merck, Novartis, Menarini.

Literatur

- 1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet. 2012;380:601-10.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care. 1993;16:434–44.
- 3. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321:412-93.
- 4. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol. 2005;16:3027–37.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28:1462–536.

- Wang J, Geiss LS, Cheng YJ, et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988-2008. Diabetes Care. 2011;34:1579-81.
- 7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009;27:2121-58.
- 8. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? Circulation. 2011;123:2776-8.
- 9. Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. J Clin Hypertens. 2012;14:97–102.
- 10. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Pros and cons of aggressive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10:156-61.
- 11. ACCORD study group, Cushman W, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575–85.
- 12. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al., ROADMAP trial investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011; 364:907–17.
- 13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 2012;35:(Suppl.1) S11-63.
- Schernthaner G, Schernthaner GH. Hypertension and diabetes: need for combination therapy. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D. Type 2 diabetes. Principle and practice.
 Aufl. Informa Healthcare. 2007. S. 414–36.
- Weber M, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al., ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2010;56:77-85.
- KDIGO. Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012; (Suppl. 2):337-414.
- 17. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al., ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372:547–53.
- 18. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al., ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol. 2012;59:74–83.
- 19. Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. Curr Drug Saf. 2012;7:76–85.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA. 2010;304:61-8.
- 21. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abraira C, Duckworth W, VADT study group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the veterans affairs diabetes trial. Diabetes Care. 2011;34:34–8.
- 22. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, et al. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes. Results from PROactive (PROactive 11). Atherosclerosis. 2009;202:272-81.



- 23. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007;115:2761-88.
- 24. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the international VErapamil-SR/Trandolapril study. Hypertension 2010;55:48–53.
- 25. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:66-70.
- 26. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analysis of randomized trials. Circulation. 2011;123:2779-810.
- 27. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. J Hypertens. 2011;29:1253–69.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:28–30 DOI 10.1007/s00508-012-0273-3

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Thomas C. Wascher', Bernhard Paulweber, Hermann Toplak, Christoph Saely, Heinz Drexel

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Lipids: diagnosis and therapy in type 2 diabetes

Summary Hyper- and Dyslipidemia contribute to cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients. Pharmacological therapy with statins has convincingly shown to reduce cardiovascular risk in diabetic patients. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the use of lipid-lowering drugs in diabetic patients according to current scientific evidence.

Keywords: Hyperlipidemia, Statins, Diabetes mellitus

Zusammenfassung Hyper- und Dyslipidämie tragen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität diabetischer Patienten bei. Überzeugende Daten zeigen, dass durch die medikamentöse Therapie mit Statinen das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern senken kann. Der vorliegende Artikel stellt die Behandlungsvorschläge der österreichischen Diabetesgesellschaft zum Einsatz lipidsenkender Medikamente dar.

Schlüsselwörter: Hyperlipidämie, Statine, Diabetes mellitus

*Für den Ausschuss Leitlinien

- T. C. Wascher (🖂)
- 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich E-Mail: thomas.wascher@meduni-graz.at
- B. Paulweber

Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Landeskrankenhaus Salzburg/Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

H. Toplak

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

C. Saely \cdot H. Drexel

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie/VIVIT Institut, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

Lipidstatus

Folgende Parameter sind Bestandteil einer kompletten Lipiddiagnostik und sollten unbedingt erhoben werden:

- Gesamtcholesterin
- Triglyzeride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin (kann bis zu Triglyzeriden von 350 mg/dl mit der Friedewald Formel als Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – Triglyceride/5 errechnet werden)
- Nicht-HDL Cholesterin (sollte bei Triglyceriden > 200 als Therapieziel verwendet werden).

Indikation zur medikamentösen Therapie

Nach erfolgter Lebensstilmodifikation sind folgende Lipidwerte als Indikationen für eine lipidsenkende Therapie zu sehen.

- LDL-Cholesterin: > 70 mg/dl
- Triglyzeride: >200 mg/dl
- Nicht-HDL-Cholesterin > 100 mg/dl

Therapieziele

Unter medikamentöser Lipid-senkender Therapie sollen folgende Lipidwerte angestrebt werden:

- LDL-Cholesterin: <70 mg/dl optimal >50 % Reduktion ausreichend
- Nicht-HDL-Cholesterin < 100 mg/dl optimal
 < 130 mg/dl ausreichend
- Triglyzeride: <150 mg/dl optimal 150-200 mg/dl ausreichend

Das primäre Ziel der Therapie ist das LDL-Cholesterin (Evidenzklasse A)



Ein weiteres Therapieziel stellt bei Triglyceriden>200 mg/dl das Nicht-HDL-Cholesterin dar (Evidenzklasse B).

Initiale Therapie

In den meisten Fällen wird daher ein Statin zur initialen Therapie herangezogen werden. Die initiale Auswahl ist jedenfalls aber vom Lipidstatus abhängig.

- Triglyceride>400 mg/dl nach erfolgreicher Lebensstilintervention: unabhängig vom LDL Niacin oder (gegebenenfalls und) Fibrat
- HDL<40/50 mg/dl, LDL<130 mg/dl, Triglyceride>150 mg/dl: eine initiale Therapie mit Niacin oder einem Fibrat kann in der Primärprävention erwogen werden.

Als Startdosis sollte sowohl bei Statinen mit evidenzbasierten Dosierungen (äquivalent zu 40 mg Simvastatin) begonnen werden. Eine Statintherapie sollte nach o. a. Zielwerten bzw. bis zur höchsten tolerierten Dosis gesteigert werden (Evidenzklasse A).

Möglichkeiten der Erweiterung einer Statintherapie sind bei nicht Erreichen des Therapiezieles (Evidenzklasse C):

- Ezetimibe: LDL-C ca. 15 % vom Ziel entfernt
- Niacin: HDL-C niedrig (±LDL-C ca. 12-15 % & vom Ziel entfernt, ±Triglyceride > 200 mg/dl)
- Fibrate: Triglyceride>200 mg/dl, LDL-C im Zielbereich, HDL-C annähernd normal.

Monitoring und Sicherheitslabor

Der Effekt einer eingeleiteten Therapie sollte nach 3 Monaten reevaluiert werden und als Basis einer etwaigen Therapieanpassung dienen. Bei stabiler Therapie sind Kontrollen alle 6 Monate anzustreben.

Laborchemische Nebenwirkungen (Muskel und Leber) sind sehr selten. CK, GOT, GPT, sollten jedenfalls aber nach 1 Monat und dann im Rahmen der o. a. Kontrollen gemessen werden.

Auf die Möglichkeit einer (extrem seltenen) symptomatischen Myopathie muss der Patient hingewiesen werden.

Evidenzlage

Basis der Therapieempfehlungen sind die Leitlinien der ESC/EAS [1] sowie mehrere Metaanalysen der verfügbaren Statinstudien [2–4] wobei eine davon sich spezifisch auf Patienten mit Diabetes mellitus bezieht [3]

Diese Metaanalysen belegen auch den klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL Senkung und der Reduktion des vaskulären Risikos.

Die Evidenz zur Therapie mit Fibraten stammt aus der VAHIT Studie in der eine Subgruppe von 627 Diabetikern untersucht wurde [5] sowie aus (post-hoc) Analysen der FIELDS Studie [6] und der ACCORD Studie [7]. In den beiden letzteren wurde Fenofibrat meist "on top" der Statintherapie eingesetzt.

Für die Kombination verschiedener Lipidsenker gibt es mit Ausnahme der beiden oben angeführten Studien zur Zeit ausschließlich die pathophysiologischen Grundlagen und epidemiologischen Daten als Evidenz.

Grundsatz Statement

Für jedes Ausmaß der Hyperlipidämie haben Patienten mit Typ-2 Diabetes ein gegenüber einem Nicht-Diabetiker 2- bis 4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Auf Grund dieser klaren Datenlage wurde der Typ-2 Diabetes in den rezenten Leitlinien der ESC/EAS mit dem Prädikat "sehr hohes kardiovaskuläres Risiko versehen. (Für Patienten mit Typ-1 Diabetes gelten bei Vorliegen einer zusätzlichen Zielorganerkrankung¹ idente Zielwerte)

Interessensk onflikt

T.C.W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda

B.P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda

H.T. hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der öDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Certmedica, Germania Phamazeutika, Johnson & Johnson Medical, Eli Lillly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Omron Germany, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, Vivus

C.H.S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier, Takeda, *Genzyme*

H.D. es besteht kein Interessenskonflikt

Literatur

 The Task Force for the Management of Dyslipidemias. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Herat J. 2011;32:1769–1818.



¹ wie einer Mikroalbuminurie

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular diesease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999;341:410-8.
- Keach A, Simmes RJ, Barter B, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al., Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type-2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
- 7. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in Type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:31–32 DOI 10.1007/s00508-012-0274-2

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Thrombozytenaggregationshemmer

Thomas Wascher

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Inhibition of platelet aggregation

Summary Acute atherothrombotic complications, as part of the accelerated atherosclerosis, contribute to cardiovascular morbibity and mortality in diabetic patients. Inhibition of platelet aggregation can reduce the risk for acute atherothrombosis. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the use of antiplatelet drugs in diabetic patients according to current scientific evidence.

Keywords: Platelets anti platelet drugs, acute atherothrombosis, diabetes mellitus

Zusammenfassung Akute atherothrombotische Komplikationen tragen, im Rahmen der beschleunigten Atherosklerose, zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität diabetischer Patienten bei. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation kann das Risiko für das Auftreten akuter atherothrombotische Komplikationen reduzieren. Der vorliegende Artikel stellt die Behandlungsvorschläge der österreichischen Diabetesgesellschaft zum Einsatz von Hemmern der Thrombozytenaggregation dar.

Schlüsselwörter: Thrombozyten, Aggregationshemmer, akute Atherothrombose, Diabetes mellitus

Verfügbare Substanzen

Acetylsalicylsäure (50–200 mg/Tag) Clopidogrel (75 mg/Tag)

für den Ausschuss Leitlinien

T. Wascher (⊠)

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

E-Mail: thomas.wascher@meduni-graz.at

Indikation zur Therapie

Die vorhandene Datenlage legt nahe, dass in der Primärprävention jeder Diabetiker ab dem 40. Lebensjahr mit zumindest 2 weiteren Risikofaktoren oder aber ab dem 50. Lebensjahr mit zumindest einem weiteren Risikofaktor behandelt werden sollte (Evidenzklasse C).

In der Sekundärprävention sollte unabhängig vom Alter jeder Diabetiker behandelt werden (Evidenzklasse A).

Therapieformen

Clopidogrel sollte als first-line Therapie nur bei Patienten zum Einsatz kommen die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure aufweisen (Evidenzklasse E).

Nach einem akuten Koronarsyndrom oder einem ischämischen Insult sowie einer Stent-Implantation ist eine passagere Therapie mit Clopidogrel (gegebenenfalls in Kombination mit Acetylsalicylsäure) indiziert (Evidenzklasse A).

Bei rezidivierenden atherothrombotischen Ereignissen unter einer Therapie mit Acetylsalicylsäure kann eine Umstellung auf Clopidogrel erwogen werden (Evidenzklasse E).

Dosis

Auf Basis der Analysen der ATTC sollte die Acetylsalicylsäuredosis zwischen 75 und 162 mg/Tag liegen.

Blutungskomplikationen

Grundsätzlich muss dem möglichen Nutzen der Therapie die Rate an Blutungskomplikationen gegenübergestellt werden. Diese liegen für den hämorrhagischen Insult bei 1/10.000 Patientenjahre und für gastrointestinale Blutungen bei 3/10.000 Patientenjahre.



Magenschutz

In Anlehnung an den Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie sollten folgende Risikogruppen routinemäßig zu Acetylsalicylsäure einen Magenschutz erhalten:

- 1. Alter > 65 Jahre
- 2. Ulkusanamnese
- 3. Kombinationstherapie mit NSAR, Cortison, Antikoagulanzien, anderen Thrombozytenaggregationshemmern

Evidenzlage

Eine Meta-Analyse der ATTC aus dem Jahr 2002 zeigt, dass Diabetiker bei erhöhtem Risiko im gleichen Ausmaß von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure profitieren wie nicht-Diabetiker [1].

Generell legt die Literatur geschlechtsspezifische Effekte von Aspirin nahe. Bei Männern scheint eher der Myokardinfarkt, bei Freuen der Schlaganfall in seiner Häufigkeit beeinflusst [2] (Evidenzklasse A).

Zwei rezente Studien an Typ-2 Diabetikern [3, 4] konnten zwar keinen signifikanten Effekt für Aspirin in der Primärprävention bei Diabetikern zeigen müssen jedoch auf Grund der Studiengröße als underpowered angesehen werden.

Die letzte verfügbare Meta-Analyse (auf Basis individueller Einzeldaten) bestätigt ältere Analysen [1] hinsichtlich der Tatsache, dass Diabetiker mit hohem Risiko in der Primärprävention bei hohem Risiko im gleichen Ausmaß profitieren wie Nicht-Diabetiker (Evidenzklasse A).

Eine Therapie mit bis zu 600 mg Acetylsalicylsäure täglich führt nicht zu einem häufigeren Auftreten von Retina- oder Glaskörperblutungen.

Grundsatz-Statement

Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation reduziert kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein 3- bis 6-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Interessenskonflikt

T. C. W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

Literatur

- The antithrombotic trialists collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71–86.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006 Jan 18;295(3):306–13.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Nov 12;300(18):2134-41.
- 4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R., Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008 Oct 16;337:a1840.
- The antithrombotic trialists collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:33–38 DOI 10.1007/s00508-012-0267-1

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Die diabetische Neuropathie

Monika Lechleitner*, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diabetic neuropathy

Summary These are the guidelines for diagnosis and treatment of diabetic neuropathy. This diabetic late complication comprises a number of mono- and polyneuropathies, plexopathies, radiculopathies and autonomic neuropathy. The position statement summarizes characteristic clinical symptoms and techniques for diagnostic assessment of diabetic neuropathy. Recommendations for the therapeutic management of diabetic neuropathy, especially for the control of pain in sensomotoric neuropathy, are provided.

Keywords: Diabetic neuropathy

Zusammenfassung Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst Mono- und Polyneuropathieformen, die diabetische Radikulopathie und die autonome Neuropathie. Die Leitlinienempfehlungen beschreiben die klinischen Symptome und diagnostischen Möglichkeiten, sowie die Therapiemaßnahmen insbesondere bei der schmerzhaften Form der sensomotorischen Neuropathie.

Schlüsselwörter: Diabetische Neuropathie

Unter dem Begriff der diabetischen Neuropathie werden Störungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktion zusammengefasst, die in Folge des Diabetes mellitus auftreten und mit vielfältigen klinischen Symptomen einhergehen [1–3].

*Für den Ausschuss Leitlinien

M. Lechleitner (⊠)
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl,
Hochzirl, Österreich
E-Mail: monika.lechleitner@tilak.at

H. Abrahamian Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe, Wien, Österreich

M. Francesconi Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

Typische Symptome der diabetische Polyneuropathie finden sich bei zumindest 30 % aller Diabetiker, vor allem bei gezielter Befragung [1-6]. Rund 20-50 % der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen. Anzeichen einer diabetischen Neuropathie können bereits bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz bestehen. In der MONICA/KORA-Studie betrug die Prävalenz der Neuropathie 28,9 % bei Diabetikern und 13 % bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz [5]. Durch eingehendere diagnostische Maßnahmen, wie Prüfung der Sehnenreflexe, der Vibrationsempfindung, sowie Schmerz- und Temperaturdiskriminierung, werden die Fehlfunktionen und Defizite in Folge einer Neuropathie gezielt erfasst. Durch die damit auch mögliche Diagnose einer schmerzlosen nahezu symptomlosen Form der Neuropathie steigt die Häufigkeit der diabetischen Polyneuropathie bei manifesten Diabetikern auf rund 60 % an [3, 7, 8]. Symptomatische periphere Neuropathieformen werden allgemein häufiger diagnostiziert als eine autonome diabetische Neuropathie.

Die diabetische Neuropathie korreliert mit dem Lebensalter der Patienten, der Diabetesdauer, der glykämischen Kontrolle, dem Nikotinkonsum, sowie dem Auftreten weiterer mikroangiopathischer Spätkomplikationen [9-11]. In die Entwicklung der diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die großteils in Folge der Hyperglykämie auftreten [12, 13]. Dazu zählen die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion [14], oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [15], Funktionsstörungen von Struktur- und Funktionsproteinen durch die nichtenzymatische Glykierung, Störungen im Metabolismus der n-6-essentiellen Fettsäuren und Prostaglandine mit Änderung der Struktur der Nervenmembranen, sowie ein Mangel an neurotrophen Faktoren und immunologische Mechanismen mit Bildung von Antikörpern gegen neurale Strukturen [13]. Die Serumkonzentration inflammatorischer Zytokine und von Osteoprotegerin zeigte bei Patienten mit Neuropathie erhöhte Werte [16]. Differentialdiagnostisch müssen weitere Formen der Neuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin B12 Mangel, Virusinfektionen



(Neuroborreliose, HIV-Infektion), Paraproteinämien und ein paraneoplastisches Geschehen, sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie [1].

Klinisches Erscheinungsbild

Distale symmetrische sensomotorische Neuropathie

Die distale symmetrische sensible Neuropathie stellt mit bis zu 70 % die klinisch häufigste Manifestationsform dar [1, 3].

Die Patienten berichten typischerweise über Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl an den unteren und oberen Extremitäten. Die Beschwerden breiten sich strumpf- bzw. handschuhförmig von distal nach proximal aus, die Schmerzcharakteristik wird als brennend, bohrend und krampfartig beschrieben ("burning feet"), und zeigt eine Zunahme während der Nachtstunden.

Klinisch finden sich abgeschwächte oder fehlende Eigenreflexe, Sensibilitätsstörungen (Hyperästhesie bei leichter Berührung), ein herabgesetztes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie) und ein gestörtes Temperaturempfinden. Ausgeprägte Tiefensensibilitätsstörungen können zu einer Ataxie führen.

Verzögerungen der Nervenleitgeschwindigkeit und eine Amplitudenreduktion der Nervenaktionspotentiale werden durch elektrophysiologische Untersuchungen erfasst.

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie beruht vorwiegend auf Veränderungen der schmerzleitenden dünnen Nervenfasern. Die seltene akute schmerzhafte Neuropathie kann bei Therapieintensivierung eines schlecht eingestellten Diabetes auftreten. Bei einem zusätzlichen Befall der motorischen Fasern finden sich von distal nach proximal fortschreitende Paresen.

Mononeuropathie

Sowohl Hirnnerven wie auch periphere Nerven können im Rahmen der Mononeuropathie betroffen sein, mit einem Ausmaß von Muskelschwäche bis zur Parese. Die vorwiegend bei älteren Patienten zu beobachtende diabetische Ophthalmoplegie beruht auf Ausfällen im Bereich des 3., 4. und 6. Hirnnerven, führt zu Doppelbildern und orbitalen Schmerzen. Diese Form der Neuropathie zeigt jedoch eine günstige Prognose mit Reversibilität innerhalb von 4–6 Wochen.

Periphere Ausfälle werden im Bereich des N. medianus und N. peronaeus beobachtet. Auch das Risiko zur Entwicklung eines Kompressionssyndroms, wie eines Karpaltunnelsyndroms, ist beim Diabetiker erhöht.

Diabetische Radikulopathie

Diese Form der Neuropathie betrifft die segmentalen thorakalen Spinalnerven. Klinisch finden sich ein- oder doppelseitige gürtelförmige Schmerzen thorakal oder abdominal, Paresen im Bereich der Abdominalmuskulatur und Sensibilitätsausfälle.

Diabetische Amyotrophie

Diese seltene Variante der diabetischen Polyneuropathie tritt vor allem bei Diabetes mellitus Typ 2 und im fortgeschrittenen Lebensalter auf. Die diabetische Amyotrophie als unilaterale schmerzhafte Neuropathie kann sowohl den lumbosakralen Bereich, wie auch den Plexus brachialis betreffen. Die Patienten berichten über Schmerzen und deutliche Funktionseinschränkungen, wie Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen, aufgrund rasch progredienter atrophierender Paresen der Oberschenkelmuskulatur. Differentialdiagnostisch muss diese Form deshalb von orthopädischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Die Prognose der diabetischen Amyotrophie ist günstig.

Autonome Polyneuropathie

GrundsätzlichkanndieautonomeNeuropathiealleOrgansysteme betreffen. Klinisch bedeutsam sind die gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, das Fehlen von Schmerzen bei myokardialer Ischämie (stummer Myokardinfarkt), die Ruhetachykardie und orthostatische Hypotonie, sowie die gestörte Magenentleerung mit entsprechend schwieriger glykämischer Kontrolle [1, 3, 17, 18]. Das Mortalitätsrisiko für Diabetiker mit reduzierter Herzfrequenzvariabilität oder symptomatischer kardiovaskulärer autonomer Neuropathie ist für einen Zeitraum von 5–10 Jahren um das bis zu 5-Fache gesteigert [8].

Für den Patienten besonders belastend sind urologische Manifestationen der autonomen Polyneuropathie, wie die Cystopathie und die erektile Dysfunktion [17, 18].

Die diabetische Cystopathie mit einer Störung der Blasenentleerung kann Anlass für wiederholte Infekte sein, die aufgrund der Sensibilitätsstörungen kaum oder nicht wahrgenommen werden. Häufig führt erst die Blutzuckerentgleisung in Folge des Infekts zur entsprechenden klinischen Abklärung und Diagnose.

Diagnostik

Alle Patienten mit Diabetes müssen regelmäßig auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie untersucht werden (distale symmetrische Neuropathie und kardiovaskuläre Symptome in Folge der autonomen Neuropathie) [1]. Die Erstuntersuchung sollte bei Typ 2 Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Typ 1 Diabetes nach einer Diabetesdauer von 5 Jahren erfolgen. Regelmäßige Kontrollen sind in jährlichen Intervallen vorgesehen [1] (Evidenzgrad B).



Anamnese

Anamnestische Daten, die für das Vorliegen einer diabetischen sensomotorischen Neuropathie sprechen, sind symmetrische Schmerzen und Parästhesien an der unteren und seltener an den oberen Extremitäten, die vorwiegend in Ruhe und nachts auftreten. Die Symptome nehmen strumpf- bzw. handschuhförmig von distal nach proximal zu.

Die regelmäßige klinische Kontrolle auf Symptome und Fehlfunktionen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie muss die Fußinspektion beinhalten. Fehlstellungen und Belastungen des Fußskelettes, die Beurteilung des dermatologischen Status (trophische Störungen, trockene, rissige Haut, Hyperkeratosen, Mykose) und der vaskulären Situation (Temperatur, Cyanose, Fußpulse) sind dabei grundlegende Maßnahmen.

Neurologischer Basisstatus

Der neurologische Basisstatus beinhaltet die Reflexprüfung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Temperatur-diskriminierung, Beurteilung des Lagesinnes und den Stimmgabeltest [1, 19, 20]. Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung der diabetischen Neuropathie angeführt [10, 22]. Als Diagnosekriterien gelten ein Neuropathie-Defizit-Score von 6 bis 8 oder ein Neuropathie-Defizit-Score von 3 bis 5 mit einem Neuropathie Symptomen Score von 4 bis 6. Die Anwendung einer standardisierten Schmerzskala sollte zum vergleichenden Monitoring und zur Überprüfung der Wirkung einer Therapie eingesetzt werden.

Mittels **neurophysiologischer Untersuchung** (Nervenleitgeschwindigkeit, Nervenaktionspotentiale, Elektromyographie) erfolgt eine weitere Quantifizierung der Neuropathie. Neuropathie Screening Scores, wie der Michigan Score [23] oder die Rochester Diabetic Neuropathy Study Group [7], stützen sich bei der Diagnose auf das klinische Bild (neuropathische Symptome und Defizite) und elektrophysiologische Ergebnisse (pathologische NLG, quantitativ erfasste Störungen der Sensibilität, quantitativ erfasste Störungen des autonomen Nervensystems).

Autonome diabetische Polyneuropathie

Als einfache klinische Hinweise auf das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie gelten eine Verminderung der Variabilität der Herzfrequenz im Orthostaseversuch und bei Inspiration, sowie ein deutlicher Blutdruckabfall im Aufstehversuch (> 30 mm Hg) [17, 18].

Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Kausale Therapie

Optimierung der glykämischen Kontrolle

Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine Basismaßnahme sowohl in der Prävention, wie auch Behandlung der diabetischen Polyneuropathie dar [1, 24]. Die Ergebnisse der DCCT Studie konnten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 aufzeigen, dass unter intensivierter Insulintherapie und damit verbesserter glykämischer Kontrolle auch die diabetische Polyneuropathie um 60 % verringert wird [25]. Aus Analysen nach Abschluss der DCCT-Studie geht hervor, dass die prophylaktische Wirkung einer verbesserten glykämischen Kontrolle nachhaltig günstige Effekte zeigt [26].

Auch nach Pancreastransplantation wurde eine verzögerte Progression der diabetischen Polyneuropathie beschrieben [27].

Für Typ 2 Diabetiker bestätigte die UKPDS den Vorteil einer intensivierten glykämischen Kontrolle gegenüber der Standardtherapie mit einer signifikanten Reduktion aller diabetischen Endpunkte um 12 % [28]. In Bezug auf die Neuropathie fand sich erst nach einem langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren eine Reduktion der pathologischen Biothesiometriebefunde. In der 10-Jahre-Langzeitanalyse der UKPDS war ein über den Studienzeitraum hinaus anhaltend günstiger Effekt auf die mikrovaskuläre Spätkomplikationsrate zu beobachten [29].

Der Effekt einer verbesserten glykämischen Kontrolle auf die Prognose der Neuropathie ist bei langdauerndem Typ 1 und Typ 2 Diabetes weniger deutlich ersichtlich. In der Oslo- [30] und Stockholm-Studie [31], an der Typ 1 Diabetiker mit einer mittleren Diabetesdauer von 13 bzw. 17 Jahren teilnahmen, war ein langer Behandlungszeitraum notwendig, um messbare Effekte auf die Neuropathie nachzuweisen. Für Typ 2 Diabetiker in der ADVANCE [32] und dem VA-Diabetes Trial [33] fanden sich bei langer Diabetesdauer keine signifikanten Effekte einer intensivierten glykämischen Kontrolle auf die Neuropathie.

Schulung und Fußpflege

Zu den Maßnahmen, sowohl in der Prävention, wie auch der Therapie der diabetischen Neuropathie, zählen entsprechende Schulungsinhalte über die diabetische Neuropathie und das diabetische Fußsyndrom. Zumindest einmal jährlich sollte bei Diabetikern eine Screeninguntersuchung zur Erfassung der Symptome einer diabetischen Neuropathie stattfinden.

Thioctsäure

Die Thioctsäure weist antioxidative Eigenschaften auf, verbessert in tierexperimentellen Untersuchungen den nervalen Blutfluss und steigert die Synthese und Sekre-



Tab. 1. Med Statement d	dikamentöse Sch er Österr. Schmer	nmerztherapie – rzgesellschaft	Konsensus-
Substanz- klasse	Wirkmechanismus	Wirkstoff	Evidenzgrad
Antidepressiva	Trizyklische Anti- depressiva	Amitryptilin, Nor- tryptilin	la/III
	SSRI	Paroxetin, Citalo- pran	lb/lb
	SNRI	Duloxetin, Venle- faxin	la/la
Antikonvulsiva	Wechselwirkung mit L-Dopa-Trans- portsystem	Gabapentin	lb
	a2-delta-Ligand	Pregabalin	la
	Systemischer Nat- riumkanalblocker	Carbamazepin, Lamotrigine	IV/IV
	Koinat-Rezeptor- Antagonist	Topiramat	lla
Opiode	Vollsynthetisches schwach wirk- sames Opiod	Tramadol	lb
	Stark wirksames Opioid	Oxycodon	lb
Alpha-Lipon- säure	Antioxidans		la
Vitamine und		Vitamin E	IV
Spurenele- mente		Vitamin B1	IV
monto		Vitamin B6	IV
		Vitamin B 9 (Folsäure)	IV
		Vitamin B12	IV
		Kombination B1, B6, B12	IV
		Magnesium	IV

tion neuraler Wachstumsfaktoren. Die Ergebnisse der ALADIN, OPRIL und SYDNEY Studien weisen auf eine günstige Einflussnahme der Thioctsäure (alpha-Liponsäure) auf die diabetische Neuropathie hin [34–36]. Ein Vorteil der alpha-Liponsäure ist die geringe Rate an Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen.

Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Rund 20–50 % der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen. Die symtpomatische Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie umfasst Antidepressiva, Antiepileptika, wie Gabapentin und Pregabalin, sowie Analgetika (Tab. 1) [3, 24, 37]. Kombinationstherapien können die Therapieeffektivität der Einzelsubstanz erhöhen. Nur bei einem Drittel der Patienten kann durch eine Monotherapie eine mindestens 50 %ige Schmerzreduktion erreicht werden.

Bei therapierefraktären Schmerzen kann die elektrische Rückenmarkstimulation eine Behandlungsoption bieten. Physikalische Therapiemaßnahmen, einschließ-

lich der transdermalen Elektrostimulation, kommen in der symptomatischen Therapie zum Einsatz, wie auch Capsicain, eine lokal hyperämisierende Substanz.

Antidepressiva

Die schmerzhemmende Wirkung trizyklischer Antidepressiva ist unabhängig vom antidepressiven Effekt zu beobachten. Als Standardmedikation gilt Amitryptilin (Saroten, Tryptizol), wobei das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil, wie Müdigkeit, Hypotension, Mundtrockenheit, Obstipation und Reflextachykardien, eine Kontraindikation für den Einsatz bei älteren Patienten darstellt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils erscheint Nortryptilin (Notrilen) günstiger als Tryptizol. Als dualer Serotonin-Noradrenalin-Re-uptake Inhibitor ist Duloxetin für die Therapie der diabetischen Neuropathie zugelassen. Duloxetin aktiviert deszendierende inhibitorische serotoninerge und noradrenerge Bahnen im Zentralnervensystem [1, 24, 34]. Für Venlafaxin und Duolexitin liegen darüber hinaus Daten zur Verbesserung der Lebensqualität vor [24]. Die Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, leichte Übelkeit und Appetitreduktion, sind meist transient.

Antiepileptika

Für Gabapentin liegen Studienergebnisse über die Effektivität bei diabetischen Neuropathie vor mit Nachweis einer günstige Einflussnahme auf die Beschwerdesymptomatik [1, 3, 24]. Zu berücksichtigen ist die ausschließlich renale Elimination von Gabapentin, die eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich macht. Als Alternativpräparat bei inadäquatem Therapieerfolg steht Pregabalin zur Verfügung [38].

Einfache peripher wirkende und zentral wirksame Analgetika

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf einfache peripher wirksame Analgetika, wie z. B. Paracetamol, ist der Einsatz zentral wirksamer Substanzen, wie Tramadol, empfehlenswert. Bei einer Kombination mit Antidepressiva ist zu beachten, dass pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen selektiven Serotonin-Re-uptake-Hemmern und Tramadol auftreten können [34]. Stärkere neuropathische Schmerzen erfordern den Einsatz von Opioden [1, 3, 37].

Hyperämisierende Salbe (Capsaicin)

Capsaicin stimuliert afferente Nervenbahnen und führt zur Degeneration der afferenten Nerven mit Schmerzausschaltung. Die lokale Applikation kann jedoch zu heftigen lokalen Reizsymptomen führen und neurotoxische Folgeerscheinungen hervorrufen.



Symptomatische Therapie der autonomen diabetischen Polyneuropathie

Die symptomatische Therapie der autonomen Neuropathie wird durch das jeweils betroffene Organsystem bestimmt. Bei der kardialen Form mit Ruhetachkardie wird eine Therapie mit beta-Blockern empfohlen, bei diabetischer Magenentleerungsstörung Metoclopramid (Paspertin) und Erythrocin [17, 18]. Bei der erektilen Dysfunktion Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil).

Aktuelle experimentelle Aspekte in der Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Aldosereductaseinhibitoren, wie auch die Substitution von C-Peptid und neurotropen Substanzen stehen bislang nicht für die routinemäßige klinische Anwendung zur Verfügung [13, 37].

Interessenkonflikt

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

M. F. hat keinen Interessenskonflikt.

Literatur

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- 2. Ziegler D, Gries FA. Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. Diabetes Stoffwechs. 1992;1:24–8.
- 3. Callaghan BC, Cheng HAT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatment. Lancet Neurol. 2012;11:521–34.
- 4. Young MJ, Boulton AJM, MacIEOD, et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital population. Diabetologia 1993;36:150-4.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck. KORA Study Group: neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Survey S2 and S3. Pain Med. 2009;10:393-400.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boultin AJ.
 Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in
 the U.K. Diabetes Care. 2011;34:2220-4.
- Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al. The Rochester diabetic neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology 1992;42:1164–70.

- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. Neurology 1993;43:817-24.
- Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh epidemiology of diabetes complication study. Diabetes 1989;38:1456-61.
- Van de Pollyranse LV, Valk GD, Renders CM, Heine RJ, Eijk JTM. Longitudinal assessment of the development of diabetic polyneuropathies and associated risk factors. Diabetic Med. 2003;19:771–9.
- 11. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(Suppl 1):8-14.
- 12. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy. An update. Diabetologia 1999;42:773–88.
- 13. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanism as therapeutic targets. Nat Rev Neurol. 2011;7:573–83.
- 14. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RI, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. Brain 2001;124:2448-58.
- Hoeldike RD, Bryner KD, Van Dyke K. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. Clin Auton Res. 2011;21:19-28.
- Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2157–63.
- 17. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. Curr Diab Rep. 2011;3:216-27.
- 18. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freema R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26:1553-79.
- 19. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. On behalf of The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:629–38.
- Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. Phys Ther. 1996;76:68-71.
- 21. Meijer JW, Bosma E, Leprandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, Van Der Hoeven JH, Hoogenberg K. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptoms and diabetic neuropathy examination score. Diabetes Care. 2003;26:697–701.
- 22. Rahman M, Griffin SJ, Rathman W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-bases comparison of four measures. Diabet Med. 2003;20:368–374.
- 23. Feldman EL. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1994;17:1281-9.
- 24. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen JA, Del Toro DR, Feldman EL, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne DW. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine& Rehabilitation. Muscle Nerve. 2011;43:910–17.
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group.
 The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progressive of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–86.



- 26. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 years after trial. Diabetes Care. 2006;29:340–4.
- 27. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant. 2010;15:119-23.
- 28. UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and rate of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998:12:837-63.
- Holman RR, Paul SK, Bethal MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577–84.
- 30. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients. The Oslo study. Diabetologia 1994;37:579–84.
- 31. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose levels:the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-years follow up. Diabetologia 1996;31:1483–8.
- 32. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.

- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American Veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;8:129-39.
- 34. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 2):255-61.
- 35. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the Nathan 1 trial. Diabetes Care. 2011;34:2054–60.
- 36. McIlduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:377-85.
- 37. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy: update 2006. Ann N Y Acad Sci. 2006;1084:250-68.
- 38. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;8:CD007076.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:39-41 DOI 10.1007/s00508-012-0264-4

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diabetischer Fuß

Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

The diabetic foot

Zusammenfassung Die Leitlinien zum diabetischen Fuss-Syndrom nehmen Bezug auf die entsprechenden präventiven, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der umfassenden Betreuung des Diabetikers. Die diabetische Neuropathie und die periphere arterielle Verschlusserkrankung sind von grundlegender pathophysiologischer Bedeutung in der Entwicklung des diabetischen Fuss-Syndroms. Die motorische Neuropathie kann zu Deformitäten und Fehlbelastungen führen.

Schlüsselwörter: Diabetischer Fuss, Prävention, Diagnose

Summary These are the guidelines for preventive care, diagnosis and treatment of the diabetic foot syndrome. Diabetic neuropathy, peripheral vascular disease, bone deformity and altered biomechanics are foot-related risk conditions. The position statement is focused on screening methods and recommendations for clinical care for diabetics, who currently have no foot ulcers. A decision pathway is offered with respect to diagnosis and management of diabetic patients at an increased risk or manifest injuries.

Keywords: Diabetic fott, prevention, diagnosis

Für den Ausschuss Leitlinien

M. Lechleitner (\boxtimes)

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl,

Hochzirl, Österreich

E-Mail: monika.lechleitner@tilak.at

H. Abrahamian

Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe, Wien, Österreich

M. Francesconi Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

Grundsatzstatement

Das diabetische Fußsyndrom gehört zu den schwerwiegendsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus, von grundlegender pathophysiologischer Bedeutung sind die diabetische Neuropathie und die periphere arterielle Verschlusserkrankung (PAVK).

Bis zu 25 % aller Diabetiker entwickeln ulceröse Läsionen im Fußbereich, die jährliche Inzidenz wird auf 2 % geschätzt [1]. Die diabetische Fußsyndrom stellt das Hauptursache für nichttraumatische Amputationen dar. 40-60 % aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt. In den Industriestaaten beträgt die Inzidenz der Beinamputationen bei diabetischen Patienten 6-8/1000 pro Jahr. Bei 85 % dieser diabetesbezogenen Amputationen ist eine vorangehende ulceröse Läsion erhebbar.

Diagnostik

Zur Prävention eines diabetischen Fußsyndroms ist in zumindest jährlichen Intervallen, bei Auftreten einer Beschwerdesymptomatik und Risikosituationen entsprechend früher, eine Screeninguntersuchung erforderlich [2, 3]. Eine periphere diabetische sensomotorische Neuropathie ist bei mehr als 90 % der Fußulcerationen ein ursächlicher Faktor, die periphere arterielle Verschlusserkrankung bei zumindest 50 %, und häufig finden sich Überschneidungen (Abb. 1). Die motorische Neuropathie führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Flexoren und Extensoren und damit zu Deformitäten im Bereich des Fußes. Als Folge der autonomen Neuropathie findet sich eine trockene und rissige Haut, die eröffneten arterio-venösen Shunts bewirken einen warmen, häufig ödematösen Fuß.

Die diagnostischen Maßnahmen umfassen die Anamnese (Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Mehrbelastung, Auftreten von Fehlstellungen, Verletzungen, schlecht heilenden Wunden, Kältegefühl), Untersuchungen auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropa-

Diagnostisches Kriterium	Polyneuropathie	PAVK
Haut	warm, trocken, rosig, haarlos	atroph, dünn, kühl, blass- livide
Fußinspektion	trocken, Hyperkeratose, Rhagaden, Blasen Krallen, Hammerzehe Infekte plantar	Atrophie, Nekrose Zehe, Ferse Infekte akral
Neurologie	gestörte Sensibilität (Druck, Schmerz, Vibration, Temperatur)	keine oder nur diskrete Ausfälle
Schmerzen	nachts, in Ruhe	bei Belastung
Durchblutung	Fußpulse +++	Fußpulse fehlend

Abb. 1 Differentialdiagnose neuropathischer oder ischämischer Fuß

Tab. 1. [4]	Diagnostische Kriter	ien für PAVK entsprechend ABI
Normal		0,91–1,30
Leichte C	Obstruktion	0,70-0,90
Moderate	e Obstruktion	0,40-0,69
Schwere	Obstruktion	< 0,40
Schlecht	e Kompressionsfähigkeit	>1,30

Tab. 2. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms

Zustand nach Amputation

Zustand nach Ulcus im Fußbereich

Periphere Neuropathie

Muskuloskeletale Deformitäten

PAVK

Visuseinschränkungen

Nephropathie (insbesondere Dialysepatienten)

Schlechte glykämische Kontrolle

Rauchei

thie (s. Kapitel Neuropathie) [3–5], Untersuchungen auf das Vorliegen einer peripher arteriellen Verschlusser-krankung (PAVK) (Gehstrecke, Fußpulse, Knöchel-Arm-Index<0,9 – kann bei Vorliegen einer Mediasklerose verfälscht sein) (Tab. 1) [6, 7], sowie die Inspektion des Fußes (Hautveränderungen, Mykose, Nagelstruktur, orthopädische Deformierungen) und der Schuhe. Als schwerste Form einer orthopädischen Fehlstellung gilt der Charcot Fuß, bei welchem in Folge der Neuropathie und ausgeprägter össärer Veränderungen mit Gelenksmitbeteiligung eine massive Fuß-Deformität auftritt [8].

Entsprechend der Befunde erfolgt bei normalen Ergebnissen die Wiederholung der Screeningmaßnahmen nach 1 Jahr. Bei Vorliegen eines Risikofußes (Tab. 2) sind die Wiederholung von Schulungsmaßnahmen [9], die Anpassung entsprechender orthopädischer Behelfe (Entlastungseinlage, orthopädische Schuhe) und eine dermatologische Behandlung (antimykotische Therapie, ev. Behandlung durch spezialisierten Fußpfleger) angezeigt, sowie kurzfristige Kontrolluntersuchungen.

Stadium	Läsion
0	Risikofuß, keine offene Läsion
I	oberflächliche Läsion
II	Läsion bis zur Gelenkskapsel, Sehne oder Knochen
III	Läsion mit Abszess, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkskapsel
IV	begrenzte Vorfuß-oder Fersennekrose
V	Nekrose des gesamten Fußes

Abb. 2 Klassifikation des diabetischen Fußsyndrom nach Wagner

Bei einem Hochrisikofuß (diabetische Neuropathie, periphere arterielle Verschlusserkrankung, manifestes Ulcus) sollte die Zuweisung an ein Zentrum für den diabetischen Fuß erfolgen (Tab. 2, Diagramm, Abb. 2).

Zielwerte

Ziel ist als Screeningmaßnahme eine grundsätzlich jährliche Fußuntersuchung bei allen Diabetikern, bei einem erhöhten Risikobereich müssen Kontrollen in entsprechend kürzeren Intervallen erfolgen (Tab. 2) [2, 3].

Als grundlegende therapeutische Maßnahmen gelten die Optimierung der glykämischen Kontrolle und der antihypertensiven Therapie, sowie die Schulung von Patienten und Angehörigen [9]. Bei Vorliegen einer manifesten Neuropathie ist dabei insbesondere das Risiko für unerkannte Läsionen zu berücksichtigen (Vermeiden von Barfußlaufen, Vermeiden von Heizdecken, Temperaturkontrolle bei Bädern, Fußinspektion). Die Therapie der Neuropathie erfolgt entsprechend der im Kapitel diabetische Neuropathie angeführten Empfehlungen. Hinsichtlich der PAVK umfassen die diagnostischen Maßnahmen im weiteren Ultraschall- und Duplexsonographie, sowie angiographische Verfahren. Die Revaskularisation gilt als zentrales Ziel [10].

Therapieziel

Ziel ist es, durch eine Optimierung der metabolischen Kontrolle, Schulungsmaßnahmen und die Fußuntersuchung die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms zu verhindern [2, 3]. Bei Vorliegen einer PAVK ist die Revaskularisierung anzustreben [10]. Bei Neuropathie und orthopädischen Fehlstellungen ist die Behandlung in Zusammenarbeit mit dem geschulten Orthopädieschuster empfehlenswert. Bei Vorliegen von Ulcerationen muss die Therapie und diagnostische Abklärung durch einen für die Wundversorgung bei diabetischem Fuß geschulten Arzt erfolgen. Bei größeren Ulcerationen ist durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit eine Optimierung der Behandlung anzustreben [11].

Interessenkonflikt

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda

M. F. hat keinen Interessenskonflikt.

Literatur

- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. J Am Med Assoc. 2005;293:217–28.
- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metabolism Res Rev. 2012;28 Suppl 1:225–31.
- 3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 2012;2012 Suppl 1:11–63.
- Boulton AJM, Malik RAV, Arezzo JCA, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004;2004 27:1458-86.

- 5. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008;31:1679-85.
- 6. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3333-41.
- 7. Mohler ER, 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criquo MH, Hiatt WR, Hirsch AT. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. Vasc Med. 2004;9:253–60.
- Sanders LJ, Frykberg RG. Charcot neuroarthropathy of the foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, Herausgeber. Levin and O'Neals's. The diabetic foot. 6. Aufl. St. Louis: CV Mosby; 2001. S. 439-66.
- 9. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for prevention diabetic foot ulceration: a systematic review. Endocrinol Metab Clin N Am. 2002;31:633–58.
- 10. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ, et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patients with diabetes and ulceration of the foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28 Suppl 1:236-7.
- 11. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A Systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28 Suppl 1:119-41.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:42–49 DOI 10.1007/s00508-012-0262-6

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diabetische Nephropathie – Update 2012

Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie unter Mitarbeit von

Martin Auinger, Roland Edlinger, Friedrich Prischl, Alexandra Kautzky-Willer, Rudolf Prager, Alexander R. Rosenkranz, Michael Roden, Marcus Saemann, Martin Clodi, Guntram Schernthaner

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diabetic nephropathy-update 2012

Summary Diabetes mellitus is the leading single cause for renal replacement therapy. Its development and progression, however, can be ameliorated by adequate therapy. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology for the prevention and treatment of diabetic nephropathy.

Zusammenfassung Diabetische Nephropathie ist die führende Ursache der Nierenersatztherapie und die häufigste Nierenkrankheit geworden. Die Entwicklung

M. Auinger (⊠) · R. Edlinger · R. Prager

3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing der Stadt Wien, und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

E-Mail: martin.auinger@wienkav.at

F. Prischl

IV. Interne Abteilung/Bereich Nephrologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

A. Kautzky-Willer \cdot M. Clodi

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. R. Rosenkranz

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Graz, Österreich

M. Roden

Deutsches Diabeteszentrum und Klinik für Stoffwechselerkrankungen, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

M. Saemann

Klinische Abteilung für Nephrologie, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

G. Schernthaner

1.Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich und das Fortschreiten kann durch optimierte Therapie beeinflusst werden. Im vorliegenden Artikel werden die gemeinsamen Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie dargestellt.

Die diabetische Nephropathie ist in den letzten Jahren zur häufigsten Ursache terminalen Nierenversagens geworden. Strategien zur Verhinderung des Auftretens bzw. der Progression sind daher von größter Bedeutung.

In Österreich waren im Jahr 2011 27 % der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (24 % Typ 2 Diabetiker, 3 % Typ 1 Diabetiker). Gründe hierfür sind vor allem die zunehmende Prävalenz des Typ 2 Diabetes sowie auch die höhere Lebenserwartung dieser Patienten durch besseres und erfolgreicheres Management kardiovaskulärer Komplikationen.

Natürlicher Verlauf der diabetischen Nephropathie

Typ 1 Diabetes Insgesamt findet sich in ca. 30 % der Patienten 5-15 Jahre nach Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie. Ohne spezielle Intervention geht in ca. 80 % der Patienten mit persistierender Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h) diese innerhalb von 10-15 Jahren in eine Proteinurie (≥300 mg/24 h) über. Bei einem jährlichen sehr variablen Abfall der glomerulären Filtrationsrate von 2-20 ml/min entwickeln etwa 50 % der Patienten mit Proteinurie innerhalb von 10 Jahren und in 75 % innerhalb von 20 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz.

Typ 2 Diabetes Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des Diabetes mellitus, findet sich oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie. Ohne spezielle Intervention ent-

wickeln ca. 20-40 % der Patienten mit Mikroalbuminurie eine Proteinurie, die jedoch insgesamt nur in etwa 20 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet. Das Auftreten von Mikro- oder Makroalbuminurie per se geht mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen und Mortalität einher. Früher ging man von einem "klassischem Durchlaufen" aller Stadien bis zur Entwicklung terminaler Niereninsuffizienz aus und betonte die Wertigkeit der Mikroalbuminurie als Parameter der Frühdiagnostik. Mikro- oder niedrige Werte der Albuminurie sind nicht immer ein eindeutiger Beweis für eine diabetische Nephropathie, zeigen aber eine deutliche Assoziation zur endothelialen Dysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Bei vielen diabetischen Patienten mit erhöhten Nierenparametern findet sich jedoch keine Albuminurie, so dass hier primär eine mikro/makrovaskuläre Komponente, selten auch Regression der Albuminurie unter Therapie, in der Niere anzunehmen ist.

Definition der diabetischen Nephropathie

Typisch für eine diabetische Nephropathie ist eine über viele Jahre langsam zunehmende Albumin- bzw. später Proteinausscheidung im Harn ohne begleitende Hämaturie.

Weiters ist eine über viele Jahre langsam fortschreitende Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und ein damit verbundener Anstieg der Retentionsparameter zu beobachten, wobei vor allem bei Typ 1 Diabetikern bei der Erstmanifestation der Stoffwechselerkrankung eine

deutliche glomeruläre Hyperfiltration bestehen kann. Histologisch findet sich eine mesangiale Expansion, eine Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine diffuse oder (vor allem bei Typ1 Diabetes) noduläre Glomerulosklerose. Abzugrenzen von der diabetischen Nephropathie sind Patienten mit anderer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus als Begleiterkrankung sowie Patienten mit einem Posttransplantations-Diabetes (NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation) (Tab. 1).

Bestimmung der Kreatinin-Clearance und eGFR

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung ist eine Kreatinin-Clearance-Bestimmung (als Schätzmaß für die glomeruläre Filtrationsrate) angezeigt. Eine Serum-Kreatinin-Bestimmung reicht nicht aus, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht.

Die in Tab. 2 angegebenen Formeln zur Schätzung der Kreatinin-Clearance (Cockroft-Gault-Formel) bzw. der glomerulären Filtrationsrate (eGFR; MDRD und CKD-EPI Formel) sind bei akutem Nierenversagen, schwankenden Serum-Kreatinin-Werten, sehr adipösen oder mangelernährten Patienten sowie bei Vorliegen ausgeprägter Ödeme ungeeignet bzw. nicht hinreichend genau [2, 3]. Bei derartigen Fehlermöglichkeiten muss die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der 24h-Harnsammlung gemessen werden.

Die heute bevorzugt empfohlene eGFR mittels MDRD-Formel ist im Bereich zwischen 20-60 ml/min/1,73 m²

Tab. 1.	Tab. 1. Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie. (Modifiziert nach der Einteilung der National Kidney Foundation [1])			
Stadium	Definiert durch	Albumin- Ausscheidng mg/24h ^a	Kreatinin-Clearance (oder eGFR) ml/min ^b	Bemerkungen
1a	<i>Mikro</i> albuminurie, normale Nierenfunktion	30–300	≥90	Serum-Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance normal, Blutdruck ev. erhöht, Dyslipidämie.
1b	<i>Makro</i> albuminurie, normale Nierenfunktion	>300	≥90	Raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK, Retinopathie und Neuropathie
2	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz leichtgradig	>300	60–89	Kreatinin-Clearance bzw. eGFR° erniedrigt. Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Nei- gung. Mit zunehmendem KDOQI-Stadium immer raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK, Retinopathie, Neuropathie
3a 3b	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz mittelgradig	>300	45–59 30–44	Zusätzlich Auftreten von renaler Anämie. Zunehmend Störungen des Elektrolyt- und
4	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz hochgradig	>300	15–29	Säure-Basen-Haushaltes, Störungen des Kal- zium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels mit Vitamin D-Mangel, Hyperphosphatämie,
5 5d	Terminale Niereninsuffizienz		<15 ohne Nierenersatzthera- pie mit Dialyse	und sekundärem Hyperparathyreoidismus

 $\textit{cAVK} \ \text{cerebrale arterielle Verschlusskrankheit}, \textit{KHK} \ \text{Koronare Herzkrankheit}, \textit{pAVK} \ \text{periphere arterielle Verschlusskrankheit}$

^aPer definitionem muss die Albuminurie über mindestens 2–4 Wochen persistieren (siehe auch "positive Befunde" im Text) und innerhalb von 4 Wochen bestätigt werden

^bPer definitionem muss die Nierenschädigung bzw. Niereninsuffizienz über mindestens 3 Monate persistieren, siehe auch KDIGO

°Tatsächlich gemessene Kreatininclearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)



Tab. 2. Mathematische Schätzung der Kreatininclearance (als Maß für die GFR) und der glomerulären Filtrationsrate – eGFR

1) Kreatininclearance geschätzt – Formel nach Cockroft und Gault:

$$C_{Krea}$$
 ml / min = $\frac{(140 - Alter a) \times kg K\"{o}rpergewicht}{72 \times sKrea} (\times 0.85 bei Frauen)$

2) Kreatininclearance gemessen:

$$\textbf{C}_{\text{Krea}} \hspace{0.1cm} \text{ml/min/1.73m}^2 = \frac{\text{uKrea[mg/dl]} \times \text{Harnmenge[ml]}}{\text{sKrea[mg/dl]} \times \text{Sammelzeit[min]}} \times \frac{1.73 \text{m}^2}{\text{K\"OF}}$$

- 3) Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) MDRD-Formel: GFR ml/min/1.73m² KÖF = 175 × (sKrea) $^{-1.154}$ × (Alter) $^{-0.203}$ × (0,742 bei Frauen)
- 4) Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) CKD EPI Formel: GFR = 141 × min (sKrea/ κ , 1) α × max (sKrea/ κ , 1) 1,209 × 0,993 Alter × 1,018 [Frauen] × 1,159 [Schwarze]. κ ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer, α ist 0,329 für Frauen und 0,411 für Männer, min = minimum von S $_{\sigma}/\kappa$ oder 1, max = maximum von S $_{\sigma}/\kappa$ oder 1.

C_{Krea} = Kreatininclearance, sKrea = Serum-Kreatinin [mg/dl]; uKrea = Urin-Kreatinin [mg/dl]; KÖF = Körperoberfläche

Tab. 3. Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode

	Befristete	24 Stunden-	Albumin/Krea-
	Urinsammlung	Urinsammlung	tinin-Ratio
	(Nachtharn)	(mg/24 h)	(Spontanharn)
	(μg/min)		(mg/g)
Normal	<20	< 30	<30
Mikroalbuminurie	20–200	30-300	30-300
Makroalbuminurie	>200	>300	>300

validiert. Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry) Goldstandard kalibrierte Serum-Kreatinin-Bestimmung sein, die MDRD-Formel in der Tab. 2 ist an diesen neuen Standard bereits angepasst und gilt für Personen ab 18 Jahren [4]. MDRD = Modification of Diet in Renal Disease-Studie – eGFR-Kalkulator (4 Varianten) im Internet zu finden [3]. Zunehmend wird auch die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formel als Alternative in die Routine eingeführt [5]. Für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, vor allem im Stadium 2-3 genauer als die MDRD-Formel zu sein [6].

Diagnostik der diabetischen Nephropathie

Screening auf Mikroalbuminurie

Bei Typ 1 Diabetes Beginn 5 Jahre nach Diagnosestellung, bei Typ 2 Diabetes mit der Diagnosestellung (Tab. 3).

Aufgrund der Variabilität der Albuminausscheidung werden zur Diagnostik der Mikroalbuminurie mindestens zwei positive Befunde innerhalb von 2-4 Wochen gefordert.

Positive Befunde finden sich jedoch z.B. auch bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und arterieller Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung aufgrund nichtdiabetischer Pathologie verursacht. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin Ratio bzw. bei Zunahme der Proteinurie die Protein/Kreatinin Ratio im Harn zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 1.

Differentialdiagnosen der diabetischen Nephropathie

Auch bei Diabetikern sollte immer an eine mögliche andere, nicht-diabetische Ursache der Proteinurie bzw. Nierenfunktionseinschränkung gedacht werden, insbesondere wenn mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ1 Diabetes
- Fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie
- Pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere Akanthozytennachweis)
- Sehr rasche Zunahme der Albuminurie
- · Rascher Kreatininanstieg
- Abnormale Nierensonographie (z. B. Seitendifferenz)

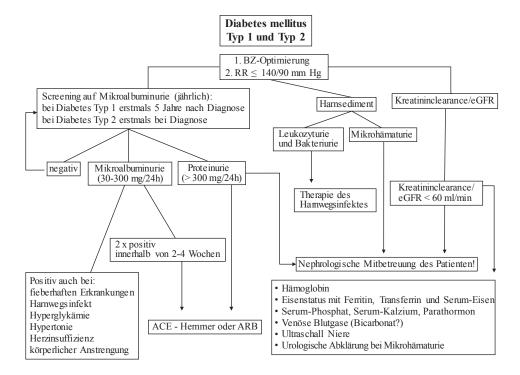
Differentialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer diabetischen Nephropathie bestehen können sind eine hypertensive Nephropathie oder eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße. Bei ausgeprägter Proteinurie sind insbesonders andere renoparenchymatöse Erkrankungen wie Glomerulonephritiden oder Amyloidose anzudenken. Bei unklaren Befunden sollte gegebenenfalls nach nephrologischer Abklärung die Indikation zur Nierenbiopsien gestellt werden.

Zu beachten ist, dass auch ohne ausgeprägte Proteinurie schon eine eingeschränkte Nierenfunktion bestehen kann. Bis zu 55 % der Patienten entwickeln in Langzeitbeobachtungen eine GFR unter 60 ml/min ohne vorangehende Mikroalbuminurie [7-9] Insbesonders Patienten mit Typ 2 Diabetes "folgen" nicht immer der "klassischen" Entwicklung einer diabetischer Nephropathie, so dass unabhängig von der Eiweißbestimmung im Harn, auch eine regelmäßige Kreatininbestimmung im Serum erfolgen sollte.

Therapeutische Gesichtspunkte bei diabetischer Nephropathie

Die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, durch Vermeidung von Zigarettenrauchen sowie Normalisierung erhöhter Eiweißzufuhr zumindest verlangsamt werden.

Abb. 1 "Flowchart" der initialen Abklärung diabetischer Nephropathie



Wegen des schon im Stadium 1a erhöhten kardiovaskulären Risikos sollte zusätzlich auf eine konsequente Behandlung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren geachtet werden. Bei morbider Adipositas ist ein chirurgisches Vorgehen mit Magenbypass zu überlegen zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich neben verschiedenen günstigen metabolischen Effekten auch eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Nierenfunktion ergeben kann.

Ab Stadium 2 ist eine nephrologische Begutachtung im Einzelfall zu empfehlen. Dabei sollte die Diagnose der diabetischen Nephropathie gesichert und mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Ab Stadium 3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen erfolgen und zusätzlich Augenmerk auf mögliche renale Folgeerkrankungen gelegt werden (siehe auch Tab. 1, ab Stadium 3a).

Ab Stadium 4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nierentransplantation (Lebendspende?), Aufnahme auf die Warteliste oder auch eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (bevorzugt bei Typ 1 Diabetes aber auch in ausgewählten Fällen bei Typ 2 Diabetes möglich) zu prüfen. Optimal wäre es, eine präemptive Transplantation (Lebend- oder post mortem Spende) durchzuführen, jedoch ist bei vielen Patienten primär Hämodialyse oder Peritonealdialyse als Ersttherapie erforderlich.

Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Transplantation) erfolgt nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen, den Patientenpräferenzen und den individuellen Lebensumständen.

Diabeteseinstellung

Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. In der Primärprävention sind niedrigere HbA1c Werte zu fordern als in fortgeschrittenen Stadien renaler Insuffizienz und Sekundärprävention. Hier hat sich in den Studien ein HbA1c "Zielkorridor" von 6,5 bis 7,5 % als sicher erwiesen, im KDOQI Stadium 5/ Dialyse von 7 bis 8 %. Unabhängig davon sollte aufgrund Vorgeschichte, Komorbidität, Hypoglykämieneigung und diabetischer Begleiterkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) insbesonders bei älteren Patienten eine individualisierte Festlegung der Therapieziele erfolgen. Die Wertigkeit des HbA1c als Parameter der Stoffwechselkontrolle wird bei fortgeschrittener renaler Insuffizienz jedoch durch veränderten Erythrozytenumsatz, Carbamylierung sowie begleitende Erythropoietintherapie beeinflusst. Hier besteht zusätzliche Bedeutung in der durchgeführten Blutzuckerselbstmessung und Protokollierung. Bei nachlassender Nierenfunktion ist besonders das erhöhte Risiko der Hypoglykämie zu berücksichtigen. Die Wahl antidiabetischer und anderer Medikamente bedarf bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhter Aufmerksamkeit, da Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen vorliegen können.

Wichtige Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

 Metformin ist wegen der erhöhten Gefahr einer Laktatazidose bei Frauen über einem Serum-Kreatinin von 1,4 mg/dl und bei Männern ab 1,5 mg/dl (entspricht einer Kreatininclearance von ca. 60 ml/min/1,73 m²)

- kontraindiziert. Zu beachten bleibt auch, dass in den pharmakologischen Richtlinien immer auf Kreatininclearance und nicht auf eGFR Bezug genommen wird.
- Unter den Sulfonylharnstoffen sollte auf die Gabe von Glibenclamid (heutzutage kaum mehr verwendet), welches vorwiegend renal eliminiert wird, wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie verzichtet werden. Bei Glimepirid und Gliclacid ist häufig eine Dosisreduktion erforderlich, der Gebrauch von Glimepirid ist aber besonders wegen der aktiven Metaboliten gefährlicher (verursacht im Einzelfall lebensbedrohliche protrahierte Hypoglykämien) als Gliclacid, das zwar auch renal ausgeschieden wird, aber keine aktiven Metaboliten hat. Lediglich bei Gliquidon (wird nur zu 5 % renal eliminiert) ist keine Dosisanpassung notwendig.
- Bei Verwendung von Gliniden ist ebenso auf eine Dosisreduktion zu achten.
- Glitazone (Pioglitazon) können unter Berücksichtigung der erhöhten Neigung zu Natrium- und Flüssigkeitsretention unter engmaschiger klinischer Kontrolle eingesetzt werden, sie sind kontraindiziert bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz und Blasenkrebsanamnese. Auch das erhöhte Frakturrisko sollte insbesondere bei gleichzeitigem sekundären Hyperparathyreoidismus und renaler Osteopathie bedacht werden.
- Glukosidasehemmer: Acarbose und Miglitol: ab einer eGFR < 30 zu vermeiden, werden renal eliminiert.
- GLP-1 Analoga: Exenatid: Dosisreduktion bei Kreatininclearance 30 bis 50 ml/min, <30 ml/min nicht empfohlen; Liraglutid: fehlende Daten bei Kreatininclearance <60 ml/min.
- DPP-4 Hemmer: Sitagliptin: Kreatininclearance<30 ml/min: 25 mg/die, 30-50 ml/min: 50 mg/die.
 Vildagliptin: Kreatininclearance<50 ml/min: 50 mg/die;
 - Saxagliptin: Kreatininclearance <50 ml/min: 2,5 mg/die; nicht empfohlen im CKD-Stadium 5D Linagliptin: keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Zu beachten bleiben auch die Kontraindikationen bei zunehmender Zahl an Kombinationspräparaten mit Metformin.
- Bei Insulinen ist auf eine mögliche Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.

Blutdruckeinstellung

Eine antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten hat das Ziel, Auftreten und Progression einer diabetischen Nephropathie sowie makrovaskuläre Komplikationen und vorzeitigen Tod zu vermeiden. Daraus ergeben sich folgende Teilaspekte: Verhinderung des Auftretens bzw. Rückbildung einer Albuminurie; Erhalt der Nierenfunktion; Verhinderung der terminalen Nie-

reninsuffizienz; Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [10].

Das Blutdruckziel für alle Diabetiker liegt in den aktuellen Leitlinien großer Gesellschaften noch bei <130/<80 mmHg, bei Patienten mit einer Proteinurie größer 1 g/Tag bei 125/75 mmHg [11]. Diese Zielwerte waren zumeist durch epidemiologische Analysen, aber nicht durch randomisierte Studien bedingt. Aufgrund neuerer Erkenntnisse und J-förmiger Mortalitätsassoziation sollte diese Empfehlung hinterfragt und Blutdruckwerte kleiner 120/70 mmHg insbesondere bei Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung vermieden werden. Durch rezente, große Studien ist eine Neubewertung der Zielwerte erforderlich, in Frühstadien diabetischer Nephropathie werden zukünftig andere Zielwerte als in Spätstadien zu diskutieren sein [12, 13]. Diese Überlegungen fließen auch erstmals in die von der European Society of Cardiology publizierten Guidelines betreffend kardiovaskuläre Erkrankungen ein [14].

Bei Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung ohne erhöhte Albuminausscheidung können daraus Empfehlungen zu höheren Zielwerten ≤140/≤90 mmHg resultieren, bei bestehender Nephropathie mit erhöhter Albuminauscheidung im KDOQI Stadium 1 bis 4 ein Beibehalten der bisherigen Empfehlungen ≤130/≤80 mmHg zur Reduktion von Proteinurie und Progression. Angiotensin Rezeporblocker (ARB) oder ACE-Hemmer sollten in der first line-Therapie eingesetzt werden, wenn eine Mikroalbuminurie (>30 mg/24 Stunden) vorliegt und eine blutdrucksenkende Therapie erforderlich ist. Die Zielblutdruckwerte sind Vorgaben, welche in jedem Falle individuell bewertet werden müssen, abhängig von kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Morbidität, Alter und Lebenserwartung. Eine genauere Definition des Zielblutdrucks auch im Vergleich zu nicht diabetischen Hypertonikern wird weitere Studien erfordern [15]. Für eine zu starke Blutdrucksenkung ist kein Nutzen für das kardiovaskuläre Risiko belegt; der bewiesene Benefit für das Schlaganfallrisiko wird durch vermehrte Nebenwirkungen und möglicherweise eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erkauft [16]. Wichtig erscheint ein kontinuierliches Erreichen des Zielblutdruckes, starke Schwankungen können nur durch häufige, regelmäßige Messungen erfasst werden.

Eine Therapie mit einem ACE-Hemmer kann die Inzidenz der Mikroalbuminurie reduzieren [17-19]. Bei Mikroalbuminurie oder manifester Nephropathie wurden vormalig ARB (beste Datenlage bei Typ 2 Diabetes) oder ACE-Hemmer (beste Datenlage bei Typ 1 Diabetes) empfohlen. In den aktuellen Guidelines der amerikanischen Diabetesgesellschaft findet sich eine gleichwertige Empfehlung der beiden Medikamentengruppen für Typ 1 und Typ 2 Diabetes und hebt damit diese historischen Unterschiede auf [20].

Allfällig sind RAS-Hemmer auch in Kombination mit Diuretika erforderlich: Thiazide oder Thiazidanaloga bis zu einem Serum-Kreatinin von 1,8 mg/dl, SchleifendiuretikabeistärkereingeschränkterNierenfunktion.

Bei Nichterreichen der Zielwerte in Kombination oder bei Unverträglichkeit der Renin-Angiotensin-System (RAS) – Blockade anstatt, sollten vorzugsweise nicht Dihydropyridin- Kalziumantagonisten eingesetzt werden [21]. Weiters sind sehr häufig Kombinationen mit allen anderen Antihypertensiva (Auswahl abhängig von weiteren Begleiterkrankungen) erforderlich um das genannte Blutdruck-Therapieziel dauerhaft zu erreichen.

In zwei rezenten Studien (ONTARGET und ALTITUDE) ist durch Kombination von ACE – Hemmern und ARB und/oder Renininhibitoren eine Reduktion der Proteinurie gezeigt worden, jedoch kam es zu einem beschleunigten Erreichen renaler Endpunkte und vermehrtem Auftreten von Hyperkaliämie, sodass die duale Blockade des RAS derzeit nicht empfohlen wird [22–24].

Zielwerte und Maßnahmen bei diabetischer Nephropathie

- RR≤140/≤90mmHgbeifehlenderEiweißausscheidung
- RR ≤130/≤80 mmHg bei Mikroalbuminurie oder Proteinurie (bei KHK nicht unter 120/70 mmHg)
- HbA1c "Zielkorridor" 6,5 bis 7,5 % (bei fortgeschrittener renaler Insuffizienz)
- HBA1c in Dialyse/Peritonealdialyse 7 bis 7,9 %
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl; bei manifester koronarer Herzkrankheit < 70 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- Triglyzeride < 150 mg/dl
- Hämoglobin 9-11 g/dl (eGFR Stadium 4-5)
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8 bis 1 g/kg Körpergewicht
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Verzicht auf Rauchen
- Reduktion erhöhter Salzzufuhr
- Exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potentiell nephrotoxischer Medikamente (z. B. nicht steroidale Antirheumatika, Antibiotika) und diagnostischer Maßnahmen wie Röntgen-Kontrastmittel-Gabe.
- Protektive Maßnahmen bei Röntgen-Kontrastmittel-Gabe: wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens (CT mit KM: bei eGFR <45 ml; bei arteriellen Angiographien eGFR <60 ml) bei Notwendigkeit auf ausreichende Hydrierung achten: z. B. Hydrierung mit 0,9 % NaCl-Lösung (1 ml/kg/h für 12 h vor bis 12 h nach Kontrastmittel-Gabe) oder alternativ mit isotoner Natriumbicarbonatlösung (3 ml/kg/h über 1 h vor und 1 ml/kg/h über 6 h nach Kontrastmittel-Gabe) [25]. Zusätzlich (wenngleich nicht endgültig in der Literatur abgesichert) N-Acetylcystein 2 × täglich 600–1200 mg oral am Tag vor und am Tag der Untersuchung. Eventuell auch Pausieren von Medikamenten zur RAS Blockade am Untersuchungstag [26].</p>
- Multifaktorielles Risikofaktor-Management (inklusive vor allem aerober körperlicher Aktivität)

- Beachten der möglichen Kumulation von Begleit-Medikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Beachten von Harnwegsinfekten (Restharn?) und adäquate Antibiotikatherapie

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

- Je nach Nephropathie-Stadium und Progression mindestens 2- bis 4x jährliche Kontrollen
- HbA1c, Lipide
- Bestimmung der Albuminurie
- Bestimmung der Retentionsparameter und Serumelektrolyte (Kreatinin, BUN, Kalium)
- Bestimmung der eGFR, bei Unklarheiten Kreatinin-Clearance
- Blutdruck-Selbstmessung mit Protokollierung, empfohlen 24 h-Blutdruckmessung

Bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min zusätzlich:

- Blutbild
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serum-Eisen
- Serum-Phosphat, Serum-Kalzium
- Parathormon, 25-OH Vitamin D
- Bestimmung der venösen Blutgase insbesonders bei eGFR < 30 ml/min (renale Azidose?)
- Cave: Hyperkaliämie beim Einsatz von RAS-blockierenden Antihypertensiva wie ACE-Hemmern, ARB, Renininhibitoren sowie auch Aldosteronantagonisten.
- Interdisziplinäre diabetologisch-nephrologische Betreuung ab eGFR < 60 ml/min (Stadium 3)
- Therapieführung durch den Nephrologen Vorbereitung auf Nierenersatztherapie oder Transplantation ab einer eGFR < 30 ml/min (Stadium 4)

Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenerkrankung ist eine umgehende nephrologische Begutachtung des Patienten zu veranlassen.

Evidenzlage

Die Basis dieses Positionspapiers stellen die Empfehlungen der American Diabetes Association und der Deutschen Diabetesgesellschaft dar [10, 20]. Diese Leitlinien werden durch die KDOQI: Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease der National Kidney Foundation sowie die Guidelines der European Society of Cardiology betreffend kardiovaskuläre Erkrankungen ergänzt [14, 27].

Die Senkung des Risikos und der Progression der diabetischen Nephropathie durch eine Verbesserung der



Blutglukoseinstellung ist sowohl für den Typ 1 als auch den Typ 2 Diabetes gut gesichert (Evidenzgrad A) [28, 29].

Die frühzeitige Etablierung einer antihypertensiven Therapie mit Hemmung des RAS kann bereits ab dem Stadium der Mikroalbuminurie die Progression der diabetischen Nephropathie verlangsamen und bei bereits vorliegender Proteinurie und Niereninsuffizienz auch das Fortschreiten bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz reduzieren [30–32]. Bei Typ 2 Diabetes ist auch eine Verhinderung/Verzögerung des Auftretens der Mikroalbuminurie durch die Therapie möglich. Für die genannten Empfehlungen gilt ebenso der Evidenzgrad A.

Interessenkonflikt

- M. A. kein Interessenkonflikt.
 - R. E. kein Interessenskonflikt.
- F. C. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Fresenius Medical Care, Gambro Hospital, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Merck Sharp & Dohme, Pharmacia, Sanova, Takeda. Kongresseinladungen: Abbott, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Fresenius Medical Care, Gambro Hospital, Genzyme, Janssen-Cilag, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Pfizer, Ratiopharm, Roche, Shire, Takeda, Wyeth-Lederle.
- A. K.-W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.
- R. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.
- A. R. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Novartis, Servier, Takeda.
- M. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.
 - M. S. kein Interessenskonflikt.
- M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.
 - G. S. kein Interessenskonflikt.

Literatur

- 1. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(Suppl 1):1–266.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
- 3. Levey AS, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med. 1999;130(6):461-70.
- Levey A, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, Van Lente F. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. J Am Soc Nephrol. 2005;16(Abstractissue):October 2005: 69A.
- 5. Levey AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.
- Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. JAMA. 2012;307(18):1976-7.
- Kramer HJ, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289(24):3273-7.
- 8. Retnakaran R, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: u.k. prospective diabetes study 74. Diabetes. 2006;55(6):1832-9.
- 9. Thomas MC, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care. 2009;32(8):1497-502.
- DDG NV, Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. DDG. 2011. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de.
- KDOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2004;43:1-290.
- 12. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575–85.
- Bangalore S, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123(24):2799-810.
- Members ATF, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur. Heart J. 2012;33(13):1635-701.
- Hochdruckliga EVD, Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie

 neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie; update.

 2011. www.hochdruckliga.de.
- 16. Nilsson PM, What Blood Pressure Goal in Type-2 Diabetes? J Hypertonie. 2011;15(4):9-14.
- Ruggenenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2004;351(19):1941-51.
- Haller H, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011;364(10):907-17.
- 19. Lewis JB, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. collaborative study group. Am. J. Kidney Dis. 1999;34(5):809–17.
- 20. ADA. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 2012;35(Supplement 1):11-63.

- 21. Bakris GL, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375(9721):1173-81.
- 22. Mann JFE, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTAR-GET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372(9638):547–53.
- 23. Redon J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol. 2012;59(1):74–83.
- 24. Watschinger B. Stellungnahme des Vorstands der ÖGH zur Doppelblockade des RAS. J Hypertonie. 2012;16(1):28.
- 25. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(23-24):742-8.
- 26. Kiski D, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(3):759-64.
- KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease.
 Am J Kidney Dis. 2007;49(2):12-154.

- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
- UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
- 30. Lewis EJ, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. N Engl J Med. 1993;329(20):1456-62.
- Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-9.
- 32. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345(12):870-8.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:50–57 DOI 10.1007/s00508-012-0272-4

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung

Michael Stur, Stefan Egger, Anton Haas, Gerhard Kieselbach, Stefan Mennel, Reinhard Michl, Michael Roden*, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diagnosis, therapy and follow up of diabetic eye disease

Summary Diabetes mellitus causes diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optic neuropathy, cataract or dysfunction of the eye muscles. The incidence of these defects correlates with disease duration and quality of the metabolic control. The recommendations of the Austrian Diabetes Association for the diagnosis, the therapeutic procedures and requirements for adequate

follow up depending on the stages of the different forms of diabetic eye disease are summarized.

Keywords: Diabetic retinopathy, Diabetic macular edema, Retinal laser photocogulation, Intravitreal therapy, Vitrectomy

Zusammenfassung Diabetes mellitus verursacht diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem, optische Neuropathie, Katarakt und Fehlfunktionen der äusseren Augenmuskeln. Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert mit der Dauer des Diabetes und mit dem Grad der metabolischen Kontrolle. Die Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft für Diagnose, Therapie und Nachkontrolle werden übersichtsweise und bezogen auf die jeweiligen Stadien der diabetischen Augenerkrankung präsentiert.

Schlüsselwörter: Diabetische Retinopathie, Diabetisches Makulaödem, Retinale Laserkoagulation, Intravitreale operative Medikamentenapplikation, Vitrektomie

*Für den Ausschuss Leitlinien

Univ.-Prof. Dr. M. Stur (⊠)

Facharzt für Augenheilkunde und Optometrie, Anton Frankgasse 5, 1180 Wien, Österreich E-Mail: michael.stur@reflex.at

S. Eggei

Universitätsklinik für Augenheilkunde, St. Johanns Spital, Salzburg, Österreich

A. Haas

Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

G. Kieselbach

Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

S. Mennel

Abteilung für Augenheilkunde, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

R. Michl

Abteilung für Augenheilkunde, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

M. Roden

Deutsches Diabeteszentrum, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

U. Stolba

Abteilung für Augenheilkunde, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

A. Wedrich

Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität, Graz, Österreich

Einleitung

Die vorliegenden Leitlinien wurde von einer Arbeitsgruppe zusammengestellt, die aus Mitgliedern der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft besteht, die sich zu dieser Mitarbeit bereit erklärt haben. Als Grundlage für diese Richtlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem Publikationen der American Academy of Ophthalmology [1-4] und der Deutschen Diabetesgesellschaft [5] verwendet. Die Empfehlungen entsprechen dem Stand der Wissenschaft vom März 2012. Es wird dem Leser empfohlen, bei Bedarf zusätzliche Informationen zu den besprochenen Themen aus der Literaturliste im Anhang und aus der seither erschienen Fachliteratur einzuholen, da ständig neue Ergebnisse laufender Studien publiziert werden. Da neue Erkenntnisse aber immer mit dem vorhandenen Wissen verglichen werden sollten, wird diese



Praxis-Leitlinie primär als Einführung in das komplexe Thema vorgelegt.

Symptome und Epidemiologie

Diabetes mellitus (DM) verursacht verschiedene Spätschäden im Bereich des Auges: diabetische Retinopathie (DRP) und Makulopathie (DMP), diabetische Optikusneuropathie, diabetische Katarakt und Paresen und Plegien der inneren und äußeren Augenmuskel. Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert einerseits mit der Diabetesdauer, andererseits mit der Qualität der metabolischen Kontrolle [6]. Die DRP ist neben dem Glaukom die wichtigste Ursache für eine vollständige Erblindung. DRP führt aber erst in fortgeschrittenen Stadien zu einer Sehverschlechterung, daher müssen regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auch bei Beschwerdefreiheit eingehalten werden, um Frühstadien der DRP rechtzeitig erkennen zu können, bevor irreversible funktionelle Defizite auftreten.

Vor der Pubertät ist eine DRP extrem selten. Während bei DM Typ 1 nach 20 Jahren Diabetesdauer bei 95 % der Patienten eine Retinopathie nachweisbar ist, wird bei Diabetes Typ 2 schon bei Diabetesdiagnose bei einem Drittel der Patienten eine Retinopathie festgestellt [7]. Eine diabetische Makulopathie ist bei Typ 1 und Typ 2 etwa gleich häufig, führt aber bei DM Typ 2 viermal so oft zu einer bleibenden Visusreduktion [8].

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen und die Progredienz einer DRP ist die chronische Hyperglykämie [9]. Weitere Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie [10], Diabetesdauer, hormonelle Umstellungen (Pubertät [11], Schwangerschaft [12]), Absenkung des HbA1c durch optimierte Therapie (Beginn einer intensivierten Insulintherapie, Umstellung von oraler auf Insulintherapie) [13], und Hyperlipidämie [14, 15]. Bei chronischer Hyperglykämie korreliert nicht die Geschwindigkeit, sondern das Ausmaß der erforderlichen Blutzuckersenkung mit einer Progredienz der DRP. Eine optimale Einstellung des Diabetes reduziert sowohl deutlich das Risiko des Auftretens einer DRP als auch die Gefahr eine Progression der DRP, wobei es keinen unteren Grenzwert für den erhöhten HBA1c gibt, ab dem kein Risiko mehr besteht, sondern eine lineare Relation zwischen erhöhtem HbA1c-Wert und DRP-Risiko [16]. Neben der chronischen Hyperglykämie [17] sind vor allem die arterielle Hypertonie [18, 19] und die renale Anämie [20] Risikofaktoren für das Auftreten eines diabetischen Makulaödems.

Stadien der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie mit Degeneration der Perizyten, gesteigerter Permeabilität der Gefäße und Kapillarokklusion und daraus resultierenden Mikroaneurysmen, Blutungen, Ödemen, Gefäßveränderungen und Vasoproliferationen [3]. Eine Prognose für die Progredienz der DRP kann auf Grund der Präsenz und der Zahl von Mikronaneurysmen oder fleckförmigen Blutungen und von Veränderungen der Venen (Venenschleifen, Perlschnurvenen) gestellt werden, während Auftreten und Anzahl von Cotton-Wool Herden ("weichen Exsudaten") nur geringe prognostische Bedeutung haben [21, 22]. IRMA sind IntraRetinale Mikrovaskuläre Anomalien als Folge retinaler Kapillarverschlüsse. Sie erscheinen ophthalmoskopisch als sichtbare Kapillarektasien mir irregulärem Muster und weisen in der Spätphase des Angiogramms eine geringere Leckage als Vasoproliferationen auf. Vasoproliferationen treten vor allem auf der Papille und entlang der großen Gefäße auf und sind auch häufig mit der Anwesenheit von Zellen (Erythrozyten) im Glaskörper hinter der Linse verbunden. Massivere Einblutungen in den Glaskörper treten bei proliferativer Retinopathie ausgelöst durch körperliche Anstrengung, Hyperglykämie, hypertone Krisen und bei Glaskörperabhebung auf [23, 24]. Glaskörperblutungen können aber auch oft bei nichtproliferativer DRP als Folge einer erschwerten hinteren Glaskörperabhebung mit Netzhautdefekt oder eines Ausrisses eines Netzhautgefäßes ("avulsed retinal vessel syndrome") auftreten [25]. Bei jeder dichten Glaskörperblutung muss daher einerseits echographisch geklärt werden, ob eine proliferative DRP oder eine andere Ursache, wie ein peripherer Netzhautdefekt und/oder eine Netzhautablösung vorliegt, ande-

Tab. 1. Vereinfachte Klassifikation der DRP als Vorschlag der "Global Diabetic Retinopathy Project Group" (2002) [3]

Stadium	Befund	intervall (Monate)	Therapie
Keine Retino- pathie	Keine sichtbaren Veränderungen	12	Optimierung der Diabeteseinstellung als Prävention der DRP
Milde nicht- proliferative Retinopathie	Nur Mikroaneurys- men	12	Optimierung der Diabeteseinstellung als Therapie der DRP
Mäßige nicht- proliferative Retinopathie	Mikroaneurysmen und andere Verände- rungen, aber weniger als schwere NPDRP	6	_4_
Schwere nicht- proliferative Retinopathie (4-2-1 Regel)	Entweder mehr als 20 Blutungen in allen vier Quadranten, oder Perlschnurvenen in 2 Quadranten, oder ausgeprägte IRMA in einem Quadrant	3	+ Optional: Volle panretinale Laserkoagulation in Risikofällen, Lockere panret. Koagulation bei DM Typ 2
Proliferative Retinopathie	Vasoproliferationen mit präretinalen Blutungen und/oder Glaskörperblutungen	3	Volle panretinale Koagulation, Vitrektomie bei GK-Blutungen, Trak- tionsamotio, massi- ver Proliferation

rerseits muss der Patient engmaschig kontrolliert werden, weil die endgültige diagnostische Abklärung und die entsprechende Therapie oft erst nach partieller oder kompletter Resorption der Blutung möglich ist. Unbehandelte Proliferationen führen zu retinovitrealen fibrovaskulären Membranen, die durch Kontraktion eine Traktionsamotio verursachen können [26]. Vasoproliferationen treten an der Iris am Pupillarsaum und im Kammerwinkel auf und können durch Verschluss des Kammerwinkels zu einem Neovaskularisationsglaukom führen [27].

Stadien der diabetischen Makulopathie

Im Bereich der Makula können Kapillarausfälle (ischämische Makulopathie), Netzhautverdickungen (diabetisches Makulaödem) und Destruktionen der Netzhaut durch massive Lipidablagerungen und fibrotische Narben auftreten (destruktive Makulopathie) [28]. Die Diagnose ischämische Makulopathie kann nur mit Hilfe eines Angiogramms gestellt werden. Da die DMP vor allem bei Hypertonie auftritt, ist eine konsequente Hypertonietherapie neben der Optimierung der Stoffwechselkontrolle schon bei mildem diabetischen Makulaödem unbedingt erforderlich [29]. Nur bei klinisch signifikantem Makulaödem (KSMÖ) ist eine intravitreale Therapie oder Laserkoagulation indiziert [30].

Wenn eine Verdickung der Netzhaut und/oder harte

Stadium	Befund	Kontrollintervall/Therapie
Mildes diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula	Kontrolle alle 3 Monate
Mäßiges diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und harte Exsudate bis zum Zentrum der Makula, dieses nicht mit- einschließend (= KSMÖ)	Fokale und/oder gitter- förmige Laserkoagula- tion, optional intravitreale Therapie
Schweres diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und harte Exsudate im Zentrum der Makula (= KSMÖ)	Intravitreale Therapie, optional Laser, Bei GK- Traktion: Vitrektomie

Exsudate vorhanden sind, wird abhängig von der Entfernung dieser Veränderungen vom Zentrum der Makula folgende Stadieneinteilung verwendet [3, 22]:

Diagnostik

Jeder Diabetiker sollte mindestens einmal jährlich augenfachärztlich untersucht werden, wobei die Untersuchung die Sehschärfe bei optimaler Korrektur, den Augendruck und eine binokuläre biomikroskopische Spaltlampen-Untersuchung des vorderen Augenabschnitts – mit besonderer Berücksichtigung der Iris – und des Augenhintergrunds bei weiter Pupille umfassen muss [31, 32]. Bei bekannter proliferativer DRP sollte vor Pupillenerweiterung die Iris und der Kammerwinkel untersucht werden, um eine Rubeosis iridis rechtzeitig zu erkennen [27]. Das Ergebnis der Untersuchung sollte

dokumentiert werden, am besten in Form eines standardisierten Untersuchungsbogens [5]. Optional kann im Rahmen der augenfachärztlichen Untersuchung auch eine Photodokumentation mit Hilfe einer digitalen Farbfundusphotographie erfolgen. Diese sollte zwei Bilder pro Auge umfassen, damit sowohl die gesamte Makula als auch die nasale mittlere Fundusperipherie erfasst werden und eine ausreichende Auflösung von mindestens 1 Megapixel pro Bild erreichen [33, 34]. Hauptvorteile einer Photodokumentation sind die Detektion auch nur vereinzelter Mikroaneurysmen und die Möglichkeit, eine Progression zu erkennen [35]. Andererseits kann die nichtstereoskopische Weitwinkel-Fundusphotographie die biomikroskopische Untersuchung nicht ersetzen, weil es möglich wäre, dass Fälle diabetischem Makulaödem oder beginnender proliferativer Retinopathie auf den Fotos übersehen werden [36, 37].

Eine Fluoreszenzangiographie kann indiziert sein, wenn bei der binokulären Spaltlampenbiomikroskopie eine Netzhautverdickung oder harte Exsudate am hinteren Pol gefunden werden oder wenn biomikroskopisch Vasoproliferationen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können [38]. Das Angiogramm sollte neben dem hinteren Pol beider Augen auch rotfreie Bilder der Makula beider Augen und eine ausreichende Dokumentation der mittleren Fundusperipherie miteinschließen, weil bei ophthalmoskopisch festgestellter schwerer DRP eine exaktere Prognose für die Progredienz an Hand des Ausmaßes von Kapillarausfällen in der mittleren Peripherie und am hinteren Pol möglich ist [39]. Im Bereich der Makula ist in der Frühphase des Angiogramms auf Vergrößerung der foveolär avaskulären Zone und auf ischämische Areale parafoveolär zu achten, während in der Spätphase vor allem Quelle und Ausmaß von Leckagen zu beurteilen ist [40].

Eine optische Kohärenztomographie (OCT) kann indiziert sein, wenn eine diabetische Makulopathie vorliegt [41, 42]. Dieser Befund kann vermutet werden, wenn schon biomikroskopisch eine Netzhautverdickung am hinteren Pol gefunden wird. Im OCT kann das Vorhandensein epiretinaler Membranen, eine Traktion der Glaskörpergrenzschicht mit intra- und subretinalen Flüssigkeitsansammlungen im Makulabereich oder ein fokales oder diffuses Makulaödem ohne Glaskörperbeteiligung gefunden werden [43, 44]. Das OCT sollte auch zur Verlaufskontrolle einer Therapie der DMP verwendet werden, weil im OCT das Ausmaß der Verdickung besser quantifiziert werden kann als mit anderen Dokumentationsmethoden [45].

Untersuchungsintervalle

Bei Vorliegen einer mäßigen oder schweren nichtproliferative DRP sind häufigere Untersuchungen erforderlich (s. Tab. 1) [46]. Außerdem sind häufigere Untersuchungen indiziert bei Schwangerschaft [12] und/oder Absenkung des HbA1c durch optimierte Therapie nach längeren Perioden chronischer Hyperglykämie [13, 47] oder nach



Kataraktoperation [48–50]. In diesen Fällen sollte alle drei Monate oder öfter kontrolliert werden.

Behandlungsziele

Vermeidung von Sehverlust und Erblindung durch rechtzeitige Einstellung von Blutzucker und Blutdruck und rechtzeitige sowie ausreichende ophthalmologische Therapie [10, 51].

Ophthalmologische Therapie

Zur Therapie der diabetischen Retinopathie stehen dem Augenarzt vier verschiedene Methoden zur Verfügung:

- 1. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation
- 2. Die fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation
- 3. Die panretinale Laserkoagulation
- 4. Die Pars plana Vitrektomie

Eine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ist bei diabetischem Makulaödem mit deutlicher Visusreduktion indiziert [52]. Das einzige derzeit zugelassene Medikament ist der Anti-VEGF-Blocker Ranibizumab (Lucentis, Novartis), die Zulassung für andere Anti-VEGF-Blocker und Steroide wird wahrscheinlich in Zukunft erfolgen. Die bisher vorliegenden Studien [53-57] zeigen, dass bei konsequent wiederholt angewendeter IVOM mit Ranibizumab der Visus anhaltend gebessert werden kann. Bei persistierendem Makulaödem besteht zusätzlich die Option einer Laserkoagulation [56, 58]. Bei pseudophaken Patienten, die auf Steroidanwendung nicht mit einer deutlichen Erhöhung des Augendrucks reagieren, kann auch eine IVOM mit Triamcinolon in Kombination mit einer Laserkoagulation nach dem ETDRS-Protokoll eine anhaltende Visusverbesserung erzielen, die Triamcinolongabe ist aber eine "off-label" Anwendung [52, 53, 56].

Eine fokale oder gitterförmige Laserkoagulation ist bei mäßigem diabetischem Makulaödem mit einer Netzhautverdickung ohne Beteiligung der Foveola (= "klinisch signifikantes Makulaödem") indiziert [30, 59]. Bei der fokalen Laserkoagulation wird an Hand des Angiogramms gezielt eine Koagulation leckender Mikroaneurysmen durchgeführt. Dabei sollte vermieden werden, dass konfluierende Lasernarben entstehen. Bei der gitterförmige Koagulation wird das gesamte Ödemareal mit Aussparung der Foveola mit einem regelmäßigen Muster von Laserkoagulaten niedriger Intensität bedeckt, wobei die Fleckgröße in der Regel 100 µ und der Fleckgrößenabstand einen Koagulatdurchmesser beträgt. Fokale und gitterförmige Laserkoagulation können in Kombination angewendet werden [30, 59]. Eine Laserkoagulation kann nur das Fortschreiten des Visusverlustes vermindern, jedoch keine Visusverbesserung herbeiführen. Deshalb kann eine Laserkoagulation auch bei gutem Visus indiziert sein [60].

Ergänzende Koagulationen und/oder eine Kombination mit IVOM sollten erfolgen, wenn das Makulaödem trotz ausreichender Einstellung von Blutdruck und Blutzucker weiter zunimmt oder nach mehrmonatiger Observanz persistiert und keine Glaskörpertraktion im Bereich der Makula besteht. Liegt eine rein ischämische Makulopathie vor, ist eine Laserkoagulation nicht indiziert. Bei einer destruktiven Makulopathie muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Laserkoagulation der Ödemareale oder eine IVOM eine weiteres Fortschreiten des Visusverfalls noch beeinflussen kann [61, 62].

Eine panretinale Laserkoagulation ist bei proliferativer diabetischer Retinopathie und/oder Rubeosis iridis indiziert (s. Tab. 1). Finden sich epiretinale Proliferationen mit mehr als einem Papillendurchmesser Fläche, oder epipapilläre Proliferationen, oder Proliferationen mit präretinalen und/oder intravitrealen Blutungen, oder Neovaskularisationen am Pupillarsaum oder im Kammerwinkel, sollte unverzüglich mit der Laserkoagulation begonnen werden. Bei der panretinalen Laserkoagulation wird die mittlere Netzhautperipherie zirkulär mit 1500-3000 Koagulaten in einem halben Koagulatdurchmesser Abstand bedeckt, wobei die Fleckgröße auf der Netzhaut etwa 500 µ betragen sollte [63]. Da diese Laseroperation zum Auftreten eines Makulaödems führen kann, sollte sie in mehreren Sitzungen erfolgen, und eine bestehende diabetische Makulopathie sollte daher vor Beginn der panretinalen Laserkoagulation behandelt werden [30, 64, 65]. Andere Nebenwirkungen der Laserkoagulation sind Störungen der Hell-Dunkel-Adaptation und des Farbsinnes sowie periphere Gesichtsfeldausfälle bei konfluierenden Lasernarben, wobei es im Einzelfall nicht immer möglich ist, zwischen Störungen als Folge der DRP und Nebenwirkung der Laserkoagulation zu unterscheiden. Eine panretinale Laserkoagulation sollte bei nichtproliferativer Retinopathie nur in Ausnahmefällen erfolgen, beispielsweise bei Patienten mit schlechter Stoffwechselkontrolle, progredienter Retinopathie und unzureichender Möglichkeit der regelmäßigen Nachkontrolle, insbesonders wenn bereits das andere Auge an DRP erblindet ist [66, 67]. Die panretinale Laserkoagulation kann mit einer IVOM kombiniert werden [65, 68].

Eine lockere panretinale Laserkoagulation mit etwa 600 Koagulaten in zwei bis drei Koagulatdurchmesser Abstand kann bei schwerer nichtproliferativer Retinopathie bei Patienten mit DM Typ 2 indiziert sein, um die Progredienz der Retinopathie ohne Gefahr einer Verschlechterung der bestehenden Makulopathie zu reduzieren [66, 69].

Bei persistierenden Glaskörperblutungen, bei progredienter peripherer Traktionsamotio oder bei Traktionsamotio mit Einbeziehung der Makula, sowie bei massiver, florider retinovitrealer Vasoproliferation ist eine kurzfristige Vorstellung zur Glaskörperchirurgie (*Vitrektomie*) indiziert [24, 70]. Die Prognose einer Vitrektomie ist nach erfolgter panretinaler Laserkoagulation besser, deshalb sollte nach Möglichkeit die panretinale Laserkoagulation bereits vor der Vitrektomie durchgeführt werden [71]. Bei Makulaödem als Folge zentraler Glaskörpertraktion kann ebenfalls eine Vitrektomie indiziert sein [72].



Die Indikation zur *Katarakt-Operation* sollte nur bei Visusreduktion als Folge einer Linsentrübung gestellt und präoperativ eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle und des Blutdrucks angestrebt werden [50, 73, 74]. Nach der Kataraktoperation sind regelmäßige Funduskontrollen erforderlich, damit bei Progredienz der Makulopathie und der Retinopathie rechtzeitig eine IVOM [75–77] und/oder eine Laseroperation durchgeführt werden kann [48, 49].

Diabetische Optikusneuropathie und Paresen und Plegien der inneren und äußeren Augenmuskel

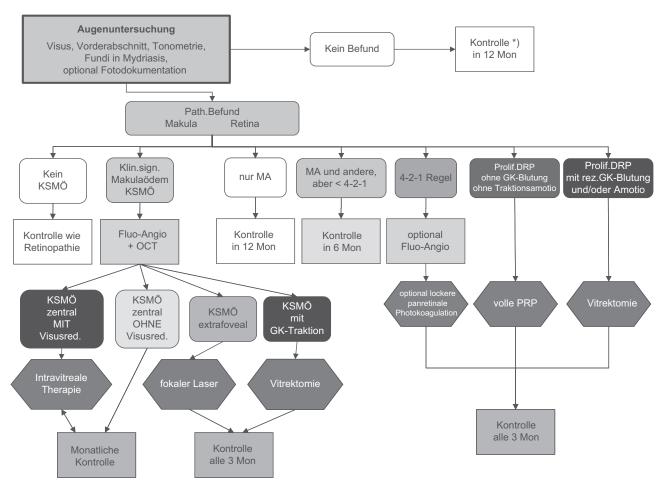
Ischämische Veränderungen im Bereich der Hirnnerven (N.opticus, N.oculomotorius, N.abducens, N.trochlearis) können Sehstörungen durch Gesichtsfeldausfälle, Ptosis, Diplopien und Störungen der Pupillenreaktion hervorrufen [48, 49]. Nach entsprechender Abklärung und Ausschluss möglicher anderer Ursachen besteht die Therapie in einer Optimierung der Stoffwechselkontrolle und des Blutdrucks, wodurch es in vielen Fällen zu einer Besserung der Symptomatik kommen kann.

Fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung

Treten als Folge der diabetischen Retinopathie Komplikationen wie Glaskörperblutungen, und/oder Netzhautablösungen durch Glaskörpertraktion und/oder eine Rubeosis iridis auf, spricht man von einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung [8, 24, 78]. Diese ist mit einem hohen Erblindungsrisiko verbunden und erfordert eine konsequente Therapie in einem darauf spezialisierten Behandlungszentrum [79]. Neben panretinaler Laser- und/oder Kryokoagulation, IVOM, Vitrektomie und/oder Kataraktoperation können auch zyklodestruktive (= den Ziliarkörper verödende) Verfahren wie Zyklokryokoagulation, transsklerale oder endoskopische Zyklophotokoagulation und eine Implantation eines drucksenkenden Drains indiziert sein.

Verlaufskontrollen

Solange die Retinopathie und/oder das diabetische Makulaödem nicht ausreichend nach Laserkoagulation stabilisiert sind, sollten regelmäßige Kontrollen durch jenes Behandlungszentrum erfolgen, das die Behandlung durchgeführt hat [1, 80]. Danach kann die Betreu-



*) bei suffizienter metabolischer Kontrolle

Abb. 1 Schematische Darstellung der diagnostischen und therapeutischen Massnahmen abhängig vom erhobenen Befund



ung wieder einem niedergelassenen Facharzt anvertraut werden (Abb. 1).

Empfehlungen (EBM-level A-E):

- 1. Das Risiko des Auftretens bzw. der Progredienz einer diabetischen Retinopathie kann durch Optimierung der metabolischen Kontrolle und des Blutdrucks deutlich reduziert werden (A).
- 2. Um eine diabetische Retinopathie rechtzeitig erkennen zu können, sind jährliche Fundusuntersuchungen erforderlich (B).
- 3. Die Frage, ob eine diabetische Retinopathie vorliegt oder nicht, kann am besten durch Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis oder durch eine Weitwinkel-Fundusfotografie beantwortet werden (B).
- 4. Besteht eine Retinopathie, muss bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen rechtzeitig eine Progredienz zu einem visusgefährdenden Retinopathiestadium erkannt werden. Dazu sollte neben einer stereoskopischen Biomikroskopie optional auch eine optische Kohärenztomographie (OCT) und/oder eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt werden (A).
- 5. Die adäquate Therapie erfolgt je nach Krankheitsbefund mit intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM), fokaler und/oder panretinaler Laserkoagulation oder Vitrektomie (A).

Interessenskonflikt

Keiner der Autoren hat an einer der beschriebenen Methoden und/oder Medikamente ein finanzielles Interesse.

- M. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alimera, Allergan, Neovista, Novartis, Opko, Oraya, Pfizer, Carl Zeiss.
- S. E. Forschungsunterstützung bzw. Vortragshonorare erhalten von Bayer Health Care, Novartis, Allergan.
- A. H. bei dem eingereichten Manuskript besteht kein Interessenskonflikt.
- G. K. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Bayer Health Care, Novartis.
- S. M. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten:

Bayer Health Care: Studienzentrum im Rahmen der Galileo Studie (VEGF trap bei Zentralvenenverschluss) Beginn 2010 und bereits 2011 am Studienzentrum der Philipps Universität Marburg abgeschlossen.

Novartis: Unterstützung der VIVA Studie an der Augenklinik der Philipps Universität Marburg. Titel: "Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung (PVD) durch eine einmalige adjuvante intravitreale r-TPA (Actilyse©) Injektion": Förderung 2010 und 2011, keine weitere.

R. M. es besteht kein Interessenskonflikt.

M. R. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

U. S. es besteht kein Interessenskonflikt. A. W. es liegt kein Interessenskonflikt vor.

Literatur

- Khadem J, Buzney S, Alich K. Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. Arch Ophthalmol. 1999;117(6):815-20.
- 2. McCarty C, Taylor K, McKay R, et al. Diabetic retinopathy: effects of national guidelines on the referral, examination and treatment practices of ophthalmologists and optometrists. Clin Experiment Ophthalmol. 2001;29(2):52–8.
- Wilkinson C, Ferris F, Klein R, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82.
- Hazin R, Colyer M, Lum F, et al. Revisiting Diabetes 2000: challenges in establishing nationwide diabetic retinopathy prevention programs. Am J Ophthalmol. 2011;152(5):723-9. Epub 2011/09/16.
- Hammes H, Lemmen K. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Diabetes und Stoffwechsel. 2002;11(Suppl 2):15-6.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992;15(12):1875–91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 yrs. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):520-6.
- 8. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology. 1988;95(10):1340-8.
- 9. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, et al. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. Diabetes Care. 2001;24(7):1275-9.
- Stratton I, Kohner E, Aldington S, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 yrs from diagnosis. Diabetologia. 2001;44(2):156-63.
- 11. Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1990;108(2):215-8.
- 12. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care. 2000;23(8):1084-91.
- 13. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874–86.
- 14. Orchard T, Forrest K, Kuller L, et al. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care. 2001;24(6):1053-9.
- Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. Diabetes Res Clin Pract. 2002;56(1):1-11.



- 16. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1996;45(10):1289-98.
- 17. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology. 1995;102(1):7-16.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317(7160):703-13.
- 19. Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. Cleve Clin J Med. 1999;66(4):247-53.
- Davis M, Fisher M, Gangnon R, et al. Risk factors for highrisk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 18. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(2):233–52.
- Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reports 3 and 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin. 1987;27(4):273–333.
- 22. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;5(1):823–33.
- 23. Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. Curr Opin Ophthalmol. 1996;7(3):13-9.
- 24. Fong D, Ferris F, Davis M, et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. 1999;127(2):137-41.
- Scott I, Flynn H, Hughes J. Echographic evaluation of a patient with diabetes and dense vitreous hemorrhage: an avulsed retinal vessel may mimic a tractional retinal detachment. Am J Ophthalmol. 2001;131(4):515-6.
- Flynn HJ, Chew EY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
 ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1992;99(9):1351-7.
- 27. Hamanaka T, Akabane N, Yajima T, et al. Retinal ischemia and angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2001;132(5):648–58.
- 28. Antcliff R, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol. 1999;14(4):223–32.
- 29. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. JAMA. 2002;287(19):2542-51.
- 30. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1987;94(7):761-74.
- 31. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. Ophthalmology. 1989;96(6):746-50.
- 32. Gonzalez Villalpando C, Gonzalez Villalpando ME, Martinez Diaz S, et al. A diabetic retinopathy screening program as a strategy for blindness prevention. Arch Med Res. 1997;28(1):129–35.
- 33. Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. Diabet Med. 2002;19(4):285-91.

- 34. Kuo HK, Hsieh HH, Liu RT. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydriatic, 45 degrees digital photography is inadequate. Ophthalmologica. 2005;219(5):292-6.
- 35. Leese GP, Ellis JD, Morris AD, et al. Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? Diabet Med. 2002;19(10):867–9.
- Rudnisky C, Hinz B, Tennant M, et al. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. Ophthalmology. 2002;109(2):267-74.
- 37. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? Eye. 2003:17(4):497-500.
- 38. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(Suppl 5):834-40.
- 39. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1981;88(7):601–12.
- Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(Suppl 5):807-22.
- 41. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(5):914–20. Epub 2009/05/05.
- 42. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. Curr Opin Ophthalmol. 2010;21(3):172-7. Epub 2010/03/13.
- 43. Tangelder GJ, Van der Heijde RG, Polak BC, et al. Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(6):2627-34. Epub 2008/06/03.
- 44. Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2008;145(1):149–54. Epub 2007/11/13.
- 45. Bolz M, Ritter M, Schneider M, et al. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(1):66–72. Epub 2009/01/03.
- 46. Kohner E, Stratton I, Aldington S, et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). Diabet Med. 2001;18(3):178–84.
- 47. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1995;113(1):36-51.
- 48. Squirrell D, Bhola R, Bush J, et al. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. Br J Ophthalmol. 2002;86(5):565-71.
- 49. Flesner P, Sander B, Henning V, et al. Cataract surgery on diabetic patients. A prospective evaluation of risk factors and complications. Acta Ophthalmol Scand. 2002;80(1):19-24.
- Chung J, Kim MY, Kim HS, et al. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. J Cataract Refract Surg. 2002;28(4):626–30.
- 51. Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. Diabet Med. 1998;15(Suppl 4):S47-50.



- 52. Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(12):e5-14. Epub 2011/12/06.
- Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema.
 Ophthalmology. 2010;117(6):1064-77. Epub 2010/04/30.
- 54. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology. 2010;117(11):2146-51. Epub 2010/09/22.
- 55. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care. 2010;33(11):2399-405. Epub 2010/10/29.
- 56. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):609–14. Epub 2011/04/05.
- 57. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012;119(4):789–801. Epub 2012/02/15.
- 58. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):615–25. Epub 2011/04/05.
- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
- 60. Bailey C, Sparrow J, Grey R, et al. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. Eye. 1999;13(Pt 2):151-9.
- 61. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1995;113(9):1144-55.
- 62. Gupta A, Gupta V, Dogra M, et al. Risk factors influencing the treatment outcome in diabetic macular oedema. Indian J Ophthalmol. 1996;44(3):145–8.
- 63. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. 1976;81(4):383-96.
- 64. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin. 1987;27(4):254–64.
- 65. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. Retina. 2011;31(6):1009-27. Epub 2011/03/12.

- 66. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. Trans Am Ophthalmol Soc. 1996;94:505–37.
- 67. Bodanowitz S, Hesse L, Weinand F, et al. Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. Acta Ophthalmol Scand. 1996;74(1):84–8.
- 68. Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2011;89(7):567–72. Epub 2011/07/06.
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(Suppl 5):766-85.
- Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study Report 5. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1990;108(7):958-64.
- 71. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Ophthalmology. 1988;95(10):1321-34.
- 72. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. Retina. 2010;30(9):1488-95. Epub 2010/10/07.
- 73. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 1995;119(3):295–300.
- 74. Gupta A, Gupta V. Diabetic maculopathy and cataract surgery. Ophthalmol Clin North Am. 2001;14(4):625–37.
- 75. Udaondo P, Garcia-Pous M, Garcia-Delpech S, et al. Prophylaxis of macular edema with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic retinopathy after cataract surgery: a pilot study. Journal of ophthalmology. 2011;2011:159436. Epub 2011/07/21.
- 76. Fard MA, Yazdanei Abyane A, Malihi M. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery: prospective randomized study. Eur J Ophthalmol. 2011;21(3):276-81. Epub 2010/09/21.
- 77. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. Ophthalmology. 2009;116(6):1151-7. Epub 2009/04/21.
- 78. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, et al. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26(7):983-91.
- 79. Kohner EM, Barry PJ. Prevention of blindness in diabetic retinopathy. Diabetologia. 1984;26(3):173-9.
- 80. Dogru M, Nakamura M, Inoue M, et al. Long-term visual outcome in proliferative diabetic retinopathy patients after panretinal photocoagulation. Jpn J Ophthalmol. 1999;43(3):217–24.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:58-65 DOI 10.1007/s00508-012-0265-3

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Gestationsdiabetes (GDM)

Alexandra Kautzky-Willer, Dagmar Bancher-Todesca, Arnold Pollak, Andreas Repa, Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Gestational diabetes mellitus

Summary Gestational diabetes (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset during pregnancy and is associated with increased feto-maternal morbidity as well as long-term complications in mothers and offspring. Women detected to have diabetes early in pregnancy receive the diagnosis of overt, non-gestational, diabetes. GDM is diagnosed by an oral glucose tolerance test (OGTT) or fasting glucose concentrations (>92 mg/dl). Screening for undiagnosed type 2 diabetes at the first prenatal visit (Evidence level B) is recommended in women at increased risk using standard diagnostic criteria (high risk: history of GDM or pre-diabetes (impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance); malformation, stillbirth, successive abortions or birthweight >4,500 g in previous pregnan-

Für den Ausschuss Leitlinien

A. Kautzky-Willer (⊠)

Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

D. Bancher-Todesca

Klinische Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. Pollak · A. Repa

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

M. Lechleitner

Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg, Salzburg, Österreich

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich cies; obesity, metabolic syndrome, age > 45 years, vascular disease; clinical symptoms of diabetes (e.g. glucosuria). Performance of the OGTT (120 min; 75 g glucose) may already be indicated in the first trimester in some women but is mandatory between 24 and 28 gestational weeks in all pregnant women with previous non-pathological glucose metabolism (Evidence level B). Based on the results of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study GDM is defined, if fasting venous plasma glucose exceeds 92 mg/dl or 1 h 180 mg/ dl or 2 h 153 mg/dl after glucose loading (OGTT; international consensus criteria). In case of one pathological value a strict metabolic control is mandatory. All women should receive nutritional counseling and be instructed in blood glucose self-monitoring. If blood glucose levels cannot be maintained in the normal range (fasting <95 mg/dl and 1 h after meals <140 mg/dl) insulin therapy should be initiated. Maternal and fetal monitoring is required in order to minimize maternal and fetal/neonatal morbidity and perinatal mortality. After delivery all women with GDM have to be reevaluated as to their glucose tolerance by a 75 g OGTT (WHO criteria) 6-12 weeks postpartum and every 2 years in case of normal glucose tolerance (Evidence level B). All women have to be instructed about their (sevenfold increased relative) risk of type 2 diabetes at follow-up and possibilities for diabetes prevention, in particular weight management and maintenance/increase of physical activity. Monitoring of the development of the offspring and recommendation of healthy lifestyle of the children and family is recommended.

Keywords: Gestational diabetes, Diabetic fetopathy, Risk of diabetes, Overweight/obesity, Pregnancy

Zusammenfassung Gestationsdiabetes (GDM) wird als erstmals während der Schwangerschaft entdeckte Glukosetoleranzstörung definiert. GDM ist mit einer erhöhten feto-maternalen Morbidität sowie Langzeitkomplikationen bei Mutter und Kind assoziiert. Frauen, die die Kriterien eines manifesten Diabetes bereits in der



Frühschwangerschaft erfüllen (Nüchternplasmaglukose >126mg/dl, Spontanglukosemessung über 200mg/dl oder HbA1c >6.5% vor der 20. Schwangerschaftswoche) sollen als Schwangere mit manifestem Diabetes klassifiziert und ebenso behandelt werden. Ein Screening auf unerkannten Typ 2 Diabetes beim ersten pränatalen Visit wird besonders bei Frauen mit hohem Risiko (Anamnese eines GDM oder Prädiabetes; Fehlbildungen, Totgeburt, wiederholte Aborte oder Geburtsgewicht über 4500g in früheren Schwangerschaften; Adipositas, metabolisches Syndrom, Alter über 45 Jahre, bei Gefäßerkrankungen, Auftreten von Diabetessymptomen wie Glukosurie) empfohlen (Evidenzklasse B). GDM wird durch einen oralen Glukosetoleranztest oder durch Nüchternplasmaglukosekonzentrationen über 92mg/dl diagnostiziert. Bei hohem Risiko kann ein OGTT (120min; 75g Glukose) bereits im ersten Trimenon sinnvoll sein, ist aber in jedem Fall bei allen Schwangeren mit bis dahin unauffälligen Glukosewerten zwischen der 24.-28. Schwangerschaftswoche vorgeschrieben (Evidenzklasse B). Auf Basis der "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study" liegt ein GDM vor, wenn die Nüchternplasmaglukosewerte 92mg/dl, der 1 Stundenwert 180mg/dl oder der 2 Stundenwert 153mg/dl überschreiten (OGTT; Internationale Konsensuskriterien). Ein einziger erhöhter Wert ist dabei ausreichend und bedarf bereits einer strikten Stoffwechselkontrolle. Alle Frauen mit GDM erhalten eine Diättherapie und müssen ihre Blutzuckerwerte regelmäßig kontrollieren. Falls die Blutzuckerspiegel nicht im Normalbereich liegen (nüchtern <95mg/dl und 1 Stunde nach den Mahlzeiten < 140mg/dl) soll eine Insulintherapie initiiert werden. Neben der mütterlichen Stoffwechselüberwachung ist auch ein fetales Monitoring notwendig, um die mütterliche und fetale/neonatale Morbidität und die perinatale Mortalität möglichst gering zu halten. 6-12 Wochen nach der Entbindung müssen alle Frauen mit GDM neuerlich einem OGTT (75g; WHO Kriterien) unterzogen werden, um ihre Glukosetoleranz neu zu klassifizieren. Bei Normalbefund soll der OGTT alle 2 Jahre wiederholt werden (Evidenzklasse B). Alle Frauen müssen über ihr (siebenfach erhöhtes relatives) Risiko informiert werden, im weiteren Verlauf einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, sowie über mögliche Präventionsmaßnahmen. Dazu gehören eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht, eine gesunde Ernährung und ausreichend körperliche Aktivität. Auch die Kinder sollen hinsichtlich einer unauffälligen Entwicklung regelmäßig nachuntersucht werden und die ganze Familie über Lebensstilmaßnahmen zur Aufrechterhaltung/Verbesserung der Gesundheit informiert werden.

Schlüsselwörter: Gestationsdiabetes, diabetische Fetopathie, Diabetesrisiko, Übergewicht/Adipositas, Schwangerschaft

Grundsatz Statement

Frauen mit in der Schwangerschaft erstmals aufgetretener oder diagnostizierter Glukosetoleranzstörung (=GDM) haben gegenüber Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz ein höheres Risiko an perinataler Morbidität und Mortalität, eine höhere Rate an operativen Entbindungen und ein höheres Risiko, postpartal einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln [1, 2]. Frauen mit GDM und strikter metabolischer Kontrolle haben bessere Schwangerschaftsergebnisse als Frauen mit GDM, die nicht behandelt werden [3, 4].

Patientinnen, bei denen sich während der Schwangerschaft ein Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert, sowie solche mit einem bereits präkonzeptionell oder zu Schwangerschaftsbeginn bestehenden, aber erst in der Gravidität diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2, sollen wie Patientinnen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes mellitus behandelt und überwacht werden (s. Leitlinie: Gravidität bei vorbestehendem Diabetes).

Ein präkonzeptionell bestehender Diabetes mellitus Typ 2 kann angenommen werden, wenn bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche die Kriterien für einen manifesten Diabetes erfüllt werden (Nüchternblutzuckerwert >126 mg/dl oder Spontanmessungen über 200 mg/dl; bzw. 2 h-Wert im OGTT: >200 mg/dl) oder ein HbA1c ab 6,5 % gemessen wird. Frauen mit GDM haben postpartal ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes und sollen deshalb über Präventionsmaßnahmen informiert und lebenslang überwacht werden.

Risikoevaluierung und Diagnose (Abb. 1)

Bei Erstvorstellung beim Frauenarzt wird die Schwangere bezüglich ihres Risikos für GDM oder Diabetes mellitus eingestuft. Bei Vorliegen eines höheren Risikos soll die Frau möglichst früh auf eine Glukosestoffwechselstörung untersucht werden: Dies kann durch eine Nüchternglukosemessung, eine Spontanglukosemessung, eine HbA1c-Bestimmung und/oder Durchführung eines OGTT erfolgen.

Hohes Risiko für GDM bzw. Risiko für vorbestehende, unerkannte Stoffwechselstörung (Prä-Diabetes oder Diabetes):

- GDM in einer vorangehenden Gravidität
- Prädiabetes in der Anamnese (gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchternglukose > 100 mg/dl)
- Kongenitale fetale Fehlbildung in einer vorangehenden Gravidität
- Geburt eines Kindes > 4.500 g
- Totgeburt
- Habitueller Abortus (>3 Fehlgeburten hintereinander)
- Diabetes-Symptome
- Adipositas
- Alter über 45 Jahre
- · Metabolisches Syndrom
- Vaskuläre Erkrankung (KHK, Insult, PAVK).



GESTATIONSDIABETES (GDM)

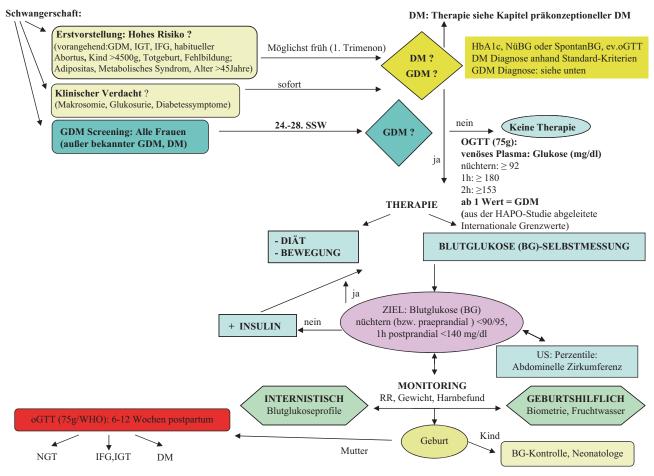


Abb. 1 Gestationsdiabetes (GDM)

Bei Auftreten von Diabetes-spezifischen Symptomen oder klinischer Auffälligkeiten (Durst, Polyurie, Glukosurie; Makrosomie) ist ein Test – auch bei unauffälligem Vorbefund und unabhängig von der Schwangerschaftswoche – unmittelbar durchzuführen.

Übergewicht vor oder starke Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, ein höheres Alter oder eine vorbestehende Hypertonie und/oder Fettstoffwechselstörung, eine positive Familienanamnese für Diabetes Typ 2 und eine Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit hoher Diabetesprävalenz (insbes. asiatische Herkinft) erhöhen das Risiko für GDM. In der Austrian Gestational Diabetes Study (AGDS) waren ein GDM in einer früheren Schwangerschaft, das Auftreten einer Glukosurie, Übergewicht (präkonzept. BMI>27 kg/m²), ein Alter über 30 Jahre und der Verdacht auf Makrosomie im Ultraschall die besten unabhängigen Prädiktoren für einen GDM [5], wobei das Risiko bei vorangegangenem GDM fast 3-fach, ansonsten ungefähr 2-fach erhöht war.

Alle Schwangeren müssen in der 24.–28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75 g OGTT auf GDM untersucht werden. Ausgenommen sind Frauen mit bereits vorher diagnostiertem GDM oder Diabetes bzw. wenn der unmittelbar gemessene Nüchternwert (venöse Plasmaglukose) 92 mg/

dl oder höher ist, da bei diesen Frauen bereits eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben ist und auf eine weitere Glukosebelastung verzichtet werden kann/soll. Seit 2011 ist der OGTT in die für das Kindergeld verpflichtetenden Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen inkludiert.

Methodik: Diagnostischer 75 g oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test soll bei allen Frauen mit bisher unauffälligen oder unbekannten Blutglukosewerten morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz und Einhalten einer kohlenhydratreichen Ernährung durchgeführt werden.

Die Schwangere soll die Glukoselösung (75 g Glukose in 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min trinken, während des Testes sitzen und nicht rauchen.

Zur GDM Diagnostik sollen Blutglukosewerte ausschließlich mit einer qualitätsgesicherten Methode in venösem Plasma direkt gemessen werden oder in venösem Vollblut gemessen und mit einem Faktor von 1,11 (+11 %) in venöse Plasmawerte umgerechnet werden!

Bewertung: OGTT 75 g		
Zeitpunkt	Venöses Plasma (mg/dl)	
Nüchtern	≥92	
1 h	≥180	
2 h	≥153	

Diese internationale Klassifikation [6] beruht auf Evidenz-basierten (= aus der HAPO-Studie für kindliche Komplikationen abgeleiteten) Blutzuckergrenzwerten [7, 8].

Ab einem pathologischen Wert ist ein GDM diagnostiziert.

Die HAPO-Studie zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assozierter Komplikationen und den Glukosewerten während eines 2 h-75 g-OGTTs [7]. Die primären Endpunkte waren Makrosomie (definiert als Geburtsgewicht >90.Perzentile), eine erstmalige Entbindung durch Kaiserschnitt, eine therapiebedürftige Hypoglykämie des Neugeborenen und die im Nabelschnurblut gemessenen kindlichen C-Peptid-Konzentration als Marker der fetalen Hyperinsulinämie. Es fand sich ein progredienter Anstieg in der Prävalenz dieser Zielparameter mit zunehmenden mütterlichen Glukosewerten im OGTT [7]. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde weiters eine signifikante positive Assoziation zwischen der Höhe der OGTT-Glukosewerte und den sekundären Endpunk-Schulterdystokie/kindliche Frühgeburtlichkeit, Geburtsverletzungen, neonatale Hyperbilirubinämie, Präeklampsie sowie Notwendigkeit einer neonatalen intensiv-medizinischen Überwachung gefunden [7].

Die HAPO-Studie belegte den Zusammenhang zwischen der Höhe der kindlichen Insulinwerte und dem Geburtsgewicht, dem Auftreten neonataler Hypoglykämien sowie einer neonatalen Adipositas - charakterisiert durch eine vermehrten Fettanlagerung anhand von Hautfaltendickemessungen und der Körperfettmasse (jeweils > 90. Perzentile) [8].

Anhand von Auswertungen der Schwangerschaftsergebnisse an fünf österreichischen Zentren konnte auch ein einfacher Algorithmus und Risiko-Score zur Vorhersage des GDM entwickelt werden. Dieses Modell beruht zunächst nur auf der Nüchternplasmaglukose und anamnestisch erhebbaren Daten und einfachen klinischen Parametern; nur bei hohem Risiko-Score wird anschließend ein OGTT erforderlich [9]. Dieser Score kann herangezogen werden, wenn ein OGTT schwer durchführbar ist.

Therapie

- 1. Diabetologische Betreuung: Erstellung eines individuellen Therapieplans:
 - DIÄT: Je nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichteter Diätplan (bei Normalge-

- wicht ca. 24-30 kcal/kg: 40-50 % Kohlenhydrate, 30-35 % Fett und 20 % Eiweiß)
- Bei Adipositas ist eine Kalorienrestriktion sinnvoll, so keine Gewichtsreduktion und Katabolismus
- Schulung in Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Dokumentation der BG-Profile: mindestens 4 Messungen täglich (nüchtern, 1 h (ev. auch 2 h) postprandial)
- BEWEGUNG: Bei einer unproblematischen Schwangerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivität ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts.

Einstellungsziele	Kapilläres Vollblut (mg/dl)
Nüchtern (präprandial)	65–95
1 h postprandial	<140
2 h postprandial	<120

Werden diese Grenzwerte überschritten, ist eine individuell anzupassende Insulintherapie, zu beginnen. Die mütterlichen BG-Profile müssen auch während der Geburt im Zielbereich liegen, um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern. Das HbA1c ist für die Diagnose eines GDM ungeeignet, kann aber zur Verlaufskontrolle der Metabolik herangezogen werden und soll jedenfalls im Referenzbereich für Gesunde liegen.

Bei wiederholten BG-Werten zwischen 90 und 95 mg/ dl nüchtern/präprandial und/oder 130 und 140 mg/dl eine Stunde postprandial soll die fetale Biometrie zur Entscheidung, ob eine Insulintherapie begonnen werden muss, herangezogen werden. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und die abdomelle Zirkumferenz über der 75. Perzentile des Gestationsalters ist eine Insulinisierung zu empfehlen bzw. die Insulindosis zu steigern. Bei kindlicher Makrosomie oder Wachstumsretardierung können auch individuell angepasste gering niedrigere oder höhere mütterliche Blutglukosegrenzwerte gewählt werden in Anlehnung an die aktualisierten Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft [10].

Medikamente

Die kurzwirksamen Insulinanaloga Aspart und Lispro sind Humaninsulin gleichwertig und können in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Analoga konnten aber bisher keine klare Überlegenheit gegenüber Normalinsulin bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse oder der mütterlicher Hypoglykämieraten und der mütterlichen Stoffwechseleinstellung belegen [11, 12]. Glulisin ist kontraindiziert, es liegen keine Ergebnisse zur Verwendung in der Schwangerschaft vor. Da bisher für langwirksame Insulinanaloga keine Vorteile im Vergleich zu NPH-Insulin bei Typ 1 Diabetes gezeigt werden konnten und keine Studienergebnisse (RCT) bei GDM vorliegen, wird der Einsatz der teuren Langzeitanaloga bei GDM nicht empfohlen.

Bestimmte orale Antidiabetika, nämlich der Sulfonylharnstoff Glibenclamid und das Biguanid Metformin, werden in manchen Therapieempfehlungen (z. B. NICE) als mögliche Alternativen zu Insulin in der Schwangerschaft genannt. Metformin (FDA Kategorie B) ist in Untersuchungen Plazenta-gängig, Glibenclamid nur in sehr geringem Ausmaß. Die derzeitige Evidenz zu fetalen Sicherheit und kindlichen Daten zeigt keine Nachteile von Frauen und Neugeborenen gegenüber einer Insulinbehandlung, wenn mit diesen OAD eine vergleichbare mütterliche Stoffwechselkontrolle erreicht werden konnte [13]. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz des Sulfonylharnstoffpräparates Glibenclamid (EK Ib) und des Biguanids Metformin [EK Ib, 14, 15] zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der oralen Behandlung und einer Insulintherapie bei GDM. Unter Gabe von Metformin ab der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [14]. Die Mütter in der Metformingruppe konnten bei der Nachuntersuchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als die insulinbehandelten Frauen; bezüglich des postpartalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Unterschiede [14]. In der bisher größten Analyse aus Routinebehandlungen zeigten Frauen unter Metformintherapie (N=465; 47 % davon plus Insulin) niedrigere Frühgeburtsraten und insgesamt weniger neonatale Komplikationen als jene unter ausschließlicher Insulintherapie (N=399), vergleichbar mit GDM und Diättherapie [16]. Zusammenfassend kann aus der derzeitigen Datenlage abgeleitet werden, dass im Einzelfall eine Therapie mit Glibenclamid (z. B. bei Ablehnung einer Insulintherapie) erwogen und insbesonders bei übergewichtigen bzw. sehr insulin-resistenten Frauen eine Therapie mit Metformin alleine oder in Kombination mit Insulin sinnvoll sein kann. Die Patientin soll in diesem Fall über die möglichen Vor- und Nachteile aufgeklärt und in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

Monitoring: 1-3 wöchentlich: BG-Profile, Therapieanpassung (Insulindosis), Blutdruck, Gewichtszunahme, Harnbefund

2. Geburtshilflich:

- Ein bis 3 wöchentliche klinische Kontrollen
- bei Hyperglykämie in Frühschwangerschaft: Ultraschall-Screening zum Ausschluss von Fehlbildungen (v. a. Herz, Niere)
- Ultraschall (Biometrie, Fruchtwasser, evtl. Doppler). Wachstumskurven (v. a. Wachstumszunahme des Abdomen = asymmetrische Wachstumszunahme; Polyhydramnion) beachten.
- Achten auf erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Infektionen
- Idealen Geburtstermin Geburtsmodus und festlegen

In einer österreichischen Multi-Center-Observationsstudie wurde unter diesem Vorgehen kein signifikanter Unterschied in den mütterlichen und kindlichen Schwangerschaftsergebnissen außer häufiger neonatale Hypoglykämien bei Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz festgestellt [5].

3. Neugeborene:

Leitlinie Management des Neugeborenen mit Hypoglykämierisiko (Abb. 2)

Ein Routinemonitoring ist für eine Hochrisikopopulation an Neugeborenen sinnvoll, zu denen Kinder aus diabetischen Schwangerschaften stammen bzw. aus einem anderen Grund einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypoglykämie ausgesetzt sind (z. B. dystrophe Neugeborene; LGA-Babys).

Generell zu vermeiden sind prolongierte und rezidivierende Hypoglykämien, da diese mit akuten systemischen und langzeit- neurologischen Konsequenzen einhergehen können [17].

Zeitpunkte der Blutglukosebestimmungen nach Geburt

Erste Messung: In Abhängigkeit vom Risikofaktor soll bei zu erwartender Hypoglykämie 30-60 min nach Geburt (bei Hyperinsulinismus), ansonsten innerhalb der ersten zwei Lebensstunden gemessen werden. Der Einfachheit halber kann aber für die gesamte Population der Zeitpunkt 1 Stunde nach Geburt festgelegt werden. Eine Ausnahme ist hier nur die Indikation schlecht eingestellter Schwangerschaftsdiabetes der Mutter - hier sollte die erste Messung eher bereits nach 30 min erfolgen.

Weitere Messungen: Zumindest zwei mal vor den nächsten beiden Mahlzeiten (ca. nach 3 und 6 Stunden, evtl. auch nach 12 Stunden z. B. bei mütterlichem Diabetes, grenzwertigen Messungen).

Ende der Messungen: Es sollen zumindest zwei normale praeprandiale Glukosewerte hintereinander dokumentiert sein um die Messungen beenden zu können.

Messung nach Intervention: Bei enteraler oder intravenöser Intervention aufgrund einer Hypoglykämie erfolgt eine Kontrolle 1 Stunde nach Intervention.

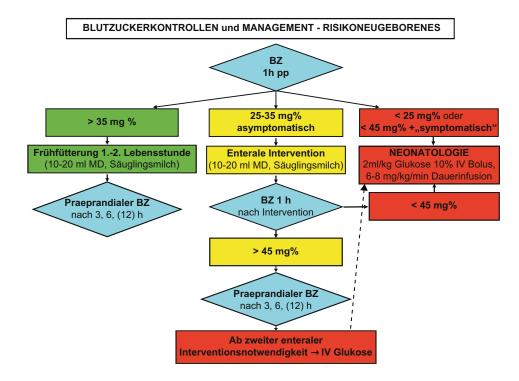
Methoden zur Blutzuckermessung

Die Bestimmung der Blutglukose muss unmittelbar nach der Blutabnahme erfolgen.

Bei Verwendung von Schnelltests (Glukometer) weisen diese im hypoglykämischen Bereich unter 45 mg/dl Glukose in Abhängigkeit vom Hersteller Ungenauigkeiten auf. Ein mit dieser Messmethode ermittelter hypo-



Abb. 2 Blutzuckerkontrollen und Management - Risikoneugeborenes



glykämischer Wert, sollte durch eine laborchemische Bestimmung kontrolliert werden, was aber zu keiner Verzögerung der Therapie führen soll.

Interventionsgrenzen und therapeutische Zielwerte

Aufgrund interindividueller Schwankungen gibt es keine absoluten Grenzwerte für die Behandlung der Hypoglykämie des Neugeborenen. Vorgeschlagen werden pragmatische "Interventionsgrenzen" bei denen eine Intervention in Erwägung gezogen werden sollte. Die "therapeutischen Zielwerte" beinhalten einen Sicherheitsabstand.

Frühfütterung zur Hypoglykämieprophylaxe

Alle Risikoneugeborenen sollen bis genügend Milch (zumindest am ersten Lebenstag) vorhanden ist nach dem Anlegen 10-20 ml Säuglingsmilch oder Maltodextrinlösung 15 % angeboten bekommen.

Intervention

Enteral: Nur bei asymptomatischer Hypoglykämie 25–35 mg% \rightarrow Verabreichung von 10–20 ml Säuglingsmilch oder Maltodextrinlösung 15 %. Eine Verabreichung von reiner Glukoselösung wird ausdrücklich nicht empfohlen.

Intravenös: Bei extremer Hypoglykämie < 25 mg%, symptomatischen Kindern < 45 mg% oder persistierender

Hypoglykämie (falls die Kontrolle 1 Stunde nach Intervention <45 mg% ist, oder falls trotz zweimaliger enteraler Intervention weiter korrekturbedürftige praeprandiale Blutzuckerwerte gemessen werden) \Rightarrow 2 ml/kg Glukose 10 % als iv Bolus, gefolgt von 6–8 mg/kg/min als kontinuierliche Infusion. Es wird eine schrittweise Reduktion der intravenösen Glukosezufuhr unter Beginn der enteralen Ernährung und präprandialen Blutzuckerkontrolle empfohlen.

Kinder von Frauen mit GDM haben aber auch ein höheres Risiko im späteren Leben übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln [18]. Deshalb sollte bei allen – und besonders bei makrosomen – Kindern auf eine normale Gewichtsentwicklung geachtet werden.

Nachbetreuung der Mutter

Falls nach der Geburt normale Blutzuckerwerte erhoben werden (nüchtern <100 mg/dl und unabhängig von Mahlzeiteneinnahme <200 mg/dl) ist keine weitere Diättherapie oder Blutzuckerselbstmessung notwenig. Allerdings muss 6 bis 12 Wochen nach der Geburt eine Reklassifizierung der mütterlichen Glukosetoleranz mittels Standard-OGTT (2 h-75 g-OGTT) erfolgen. Bei pathologischem Befund müssen Therapieempfehlungen erfolgen (s. allg. Lebenstilintervention, Diabetes-Therapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz (2 h Wert 140–199 mg/dl) im OGTT oder erhöhte Nüchternglukose (100–125 mg/dl)) ist eine Diät zu verordnen und vermehrte körperliche Aktivität (Ausdauertraining) anzuraten. Eine Subanalyse



des Diabetes Prevention Programs zeigte dass bei vergleichbarer Ausgangslage bezüglich Glukosetoleranzstatus und Insulinresistenz Frauen mit Anamnese eines GDM ein doppelt so hohes Risiko für die Progression zu einem manifesten Diabetes aufwiesen wie jene Frauen, die eine unauffällige Schwangerschaft hatten und dass diese Gruppe unter Metformin besonders profitierte [19]. Eine Analyse des Wiener GDM Programms zeigte dass ein 2h Blutzuckerwert im ersten OGTT postpartum über 140 mg/dl, ein HDL unter 50 mg/dl und ein Alter über 35 Jahre die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines manifesten Diabetes innerhalb von 10 Jahren darstellten [20].

Alle Patientinnen müssen außerdem über ihr erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes, eines GDM-Rezidivs bei neuerlicher Schwangerschaft und die Möglichkeiten zur Diabetesprävention informiert werden.

Bei unauffälligem Erstbefund sollen die Frauen alle zwei Jahre mittels OGTT nachuntersucht werden (WHO Kriterien).

Frauen nach Gestationsdiabetes sollen reine Gestagen-Präparate insbesonders in der Stillzeit vermeiden, da sich dadurch das Risiko für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes erhöhen könnte [21]. Außer auf eine Glukosestoffwechselstörung soll auch auf weitere kardiovaskuläre Risikoparameter wie Dyslipidämie und Hypertonie untersucht werden, da Frauen nach GDM ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen [22].

Evidenzlage

Gesichert ist, dass eine mütterliche Hyperglykämie im 1. Trimenon mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Embryopathie, im 2. und 3. Trimenon für die Entwicklung einer diabetischen Fetopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist [1]. Die "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO)" Studie zeigte weiters, dass ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Blutzuckerwerte im OGTT und den kindlichen Komplikationen besteht [7].

Während eine Diättherapie alleine nicht eindeutig zu besseren fetalen Ergebnissen in Metaanalysen führt, ist die Verbesserung der postprandialen Blutglukosewerte unter Insulintherapie mit einer geringeren Morbidität verbunden.

Neue Studien konnten belegen, dass eine Behandlung (Diät, Insulin bei Bedarf) des Gestationsdiabetes das Risiko für schwere kindliche Komplikationen im Vergleich zu unbehandelten Frauen signifikant reduzieren konnte [3, 4].

Es ist klar gezeigt worden, dass Frauen nach Gestationsdiabetes ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes haben [2], sowie dass Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention zu einer deutlichen Verringerung der Diabetesmanifesta-

tionsrate führen [17]. Kinder von Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein höheres Risiko selbst übergewichtig zu werden und Stoffwechselstörungen zu entwickeln.

Interessenskonflikt

A. K.: hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

D. B.-T.: Kein Interessenskonflikt.

A. P.: Kein Interessenskonflikt.

A. R.: Kein Interessenskonflikt.

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

Literatur

- 1. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet. 2009;373:1789–97.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:1773-9.
- Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in pregnant women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352:2477-86.
- Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3:CD003395.
- Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, Schernthaner G, Birnbacher R, Schneider B, Marth Ch, Roden M, Lechleitner M. The Impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in Central European Women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1689-95.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676–82.
- HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991-2002.



- 8. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, Chen R, Yogev Y, Coustan DR, Catalano PM, Giles W, Lowe J, Hadden DR, Persson B, Oats JJ. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) Study. Associations with neonatal Anthropometrics. Diabetes. 2009;58:453-9.
- 9. Göbl CS, Bozkurt L, Rivic P, Schernthaner G, Weitgasser R, Pacini G, Mittlböck M, Bancher-Todesca D, Lechleitner M, Kautzky-Willer A. A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and a risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2012;55(12):3173–81.
- 10. Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawloski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. (http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11.pdf); Praxisleitlinie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2011;6:180-90.
- 11. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(2):186.e1-7.
- 12. Edson E, Endocrine Practice. 2010.
- 13. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2009;113:193–205.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2003-15.

- 15. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomized study. BJOG. 2011;118:880-5.
- Goh J, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. Diabetic Med. 2011;28:1082-7.
- 17. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter; Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Dt. Ges. f. Gynäkologie und Geburtshilfe; Frauenarzt. 44(2003); Nr. 4:439-41.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care. 2007;30:2287–92.
- 19. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4774–9.
- Göbl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, Winzer C, Pacini G, Kautzky-Willer A. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2011;118:71–8.
- Xiang A, Kawakubo M, Kjos S, Buchanan T. Long-acting injectable progestin contraception and risk for type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29:613-7.
- Shah B, Retnakaran R, Booth G. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. Diabetes Care. 2008;31:1668-9.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:66–69 DOI 10.1007/s00508-012-0285-z

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG)

Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Diabetes and Pregnancy Study Group of the Austrian Diabetes Association)

Summary Twenty years ago the St. Vincent Declaration aimed for an achievement of a comparable pregnancy outcome in diabetic and non-diabetic women. However, current surveys clearly show that women with pre-gestational diabetes still feature a much higher risk of perinatal morbidity and even increased mortality. This fact is mostly ascribed to a persistently low rate of pregnancy planning and pre-pregnancy care with optimization of metabolic control prior to conception. In addition obesity increases worldwide, contributing to a growing number of women with type 2 diabetes at a childbearing age, and a further deterioration in outcome in diabetic women. Development of diabetic embryopathy and fetopathy are known to be related to maternal glycemic control (target of maternal HbA1c < 6.5 %). The risk for hypoglycemia is at its greatest in early pregnancy and decreases with the progression of pregnancy due to the hormonal changes leading to a marked increase of insulin resistance. Intensified insulin therapy with multiple daily insulin injections and pump treatment are equally effective in reaching good metabolic control during pregnancy. All women should be experienced in the management of their therapy and on stable glycemic control prior to the conception. In addition, thyroid dysfunction, hypertension as well as the presence of diabetic complications should be excluded before pregnancy or treated adequately in order to decrease the risk for a progression of complications during pregnancy as well as for maternal and fetal morbidity.

Keywords: Pre-gestational diabetes, Pre-pregnancy care, Diabetic embryopathy, Diabetic complications, Perinatal morbidit

Zusammenfassung

Bereits vor über 20 Jahren forderte die St. Vincent Deklaration, dass diabetische Schwangere bessere Schwangerschaftsergebnisse erreichen sollen, die mit denen von nicht-diabetischen Frauen vergleichbar sind. Dennoch belegen aktuelle Erhebungen, dass Frauen mit bereits vor der Gravidität entwickeltem manifesten Diabetes nach wie vor höhere Komplikationsraten und eine höhere perinatale Morbidität und Mortalität aufweisen. Das ist großteils auf eine fehlende oder zumindest unzureichende Schwangerschaftsplanung und präkonzeptionelle Betreuung mit Optimierung der Stoffwechsellage vor Konzeption zurückzuführen. Zusätzlich steigt Adipositas weltweit stark an, was zu einem Anstieg von Müttern mit Typ 2 Diabetes führt und auch bei Typ 1 Diabetikerinnen die Metabolik und die perinatalen Ergebnisse verschlechtert. Die diabetische Embryopathie und diabetische Fetopathie sind eng mit der mütterlichen Stoffwechselkontrolle zu Schwangerschaftsbeginn assoziiert (Ziel: mütterliches HbA1c < 6.5 %). Das Hypoglykämierisiko ist in der Frühschwangerschaft deutlich erhöht, nimmt ab mit den hormonellen Veränderungen und der Zunahme der Insulinresistenz im Schwangerschaftsverlauf deutlich ab. Eine funktionelle, intensivierte Insulintherapie mit multiplen täglichen Insulininjektionen oder eine Insulinpumpentherapie sind gleich effektiv im Erreichen einer guten mütterlichen Stoffwechselkontrolle während der Schwangerschaft. Alle Diabetikerinnen sollen im Selbstmanagement der Insulintherapie mit Anpassungen der Insulindosis geschult sein und eine stabile Stoffwechsellage vor Schwanger-

A. Kautzky-Willer (⊠)

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Gender Medicine Unit, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

M. Lechleitner

Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzierl, Österreich

schaftsbeginn aufweisen. Außerdem müssen eine Schilddrüsendysfunktion, eine Hypertonie oder diabetische Komplikationen vor der Konzeption ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt sein, um eine mögliche Progression der Komplikationen und Begleiterkrankungen sowie insgesamt die mütterlichen und fetalen Risiken zu minimieren.

Schlüsselwörter: Präkonzeptionell bestehender Diabetes, Schwangerschaftsplanung, Diabetische Embryopathie, Diabetische Komplikationen, Perinatale Morbidität

Grundsatz-Statement

In der St. Vincent Deklaration wurde 1989 als Ziel festgelegt, dass Frauen mit Diabetes in Zukunft vergleichbare Schwangerschaftsergebnisse haben sollen wie Stoffwechsel-gesunde Frauen. Dennoch weisen Diabetikerinnen nach wie vor mehr mütterliche und kindliche Komplikationen und eine höhere perinatale Mortalität auf. Dies liegt vor allem an der immer noch unzureichenden Schwangerschaftsvorbereitung und Blutzuckeroptimierung zu Beginn der Gravidität. Auch während der Gravidität einschließlich der Geburt muss eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet sein.

Nach Möglichkeit sollten Frauen mit Diabetes von einem in der Behandlung schwangerer Diabetikerinnen erfahrenen, interdisziplinären Team an einem spezialisierten Zentrum betreut werden. Die Entbindung sollte an einer Abteilung mit neonataler Intensivstation erfolgen.

Für eine detaillierte Stellungsnahme siehe auch "Evidenz-basierte Leitlinie": http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf, sowie die Praxisempfehlungen 2012.

Tab. 1. Zusammenhang zwischen peri-konzeptionellem HbA1c und schweren kindlichen Komplikationen bei 933 Frauen mit Typ 1 Diabetes aus Dänemark ([5])

HbA1c	Fehlbildungen	RR	Perinatale Mort.	RR
(%) ^a	(%)	(95 %CI)	(%)	(95 %CI)
>10,4	10,9	3,9 (1,8–7,8)	5,5	7,3 (2,5–19,8)
8,9–10,3	3,9	1,4 (0,6–3,1)	6,3	8,3 (4,2–15,9)
7,9–8,8	5,0	1,8 (0,9–1,3)	3,3	4,4 (2,0–9,4)
6,9–7,8	4,9	1,8 (1,0–2,9)	2,8	3,8 (1,9–7,3)
<6,9	3,9	1,4 (0,8–2,4)	2,1	2,8 (1,3–6,1)
Back- ground	2,8	1,0	0,75	1,0
^a Standard Ref. 5.4 ± 1,0 (means ± 2 SD)				

Schwangerschaftsplanung – Perikonzeptionelle Betreuung

Eine Schwangerschaft bei Frauen mit manifestem Diabetes betrifft immer noch hauptsächlich Frauen mit Typ 1 Diabetes. Das Problem Diabetes Typ 2 und Gravidität wird aber vor allem in den Städten mit einem hohen Anteil an Migrantinnen zunehmend evident. Rezente nationale Erhebungen zeigen eine kontinuierliche Zunahme des Typ 2 Diabetes (bereits 30 % in Ballungszentren), der zusätzlich zur Hyperglykämie auch durch die Adipositas-bedingten Risken und oft auch durch ein höheres mütterliches Alter kompliziert wird [1, 2]. Daten der Universitätsklinik in Wien haben einen Anstieg an stark übergewichtigen graviden Frauen mit Typ 2 Diabetes bestätigt, wobei selbst bei den Schwangeren mit Typ 1 Diabetes im letzten Jahrzehnt ein signifikanter Anstieg im BMI festgestellt wurde. Sowohl bei Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes waren neben der Stoffwechselkontrolle und Diabetesdauer zu Schwangerschaftsbeginn, der mütterliche BMI und ein höherer Blutdruck mit schlechteren Schwangerschaftsergebnissen verbunden [3]. Migrantinnen machten einen beträchtlichen Anteil der Frauen mit Typ 2 Diabetes aus, insbesondere bei jener Gruppe, die vor der Gravidität unzureichend behandelt und auf die Schwangerschaft vorbereitet war oder bei der ein vorbestehender Diabetes überhaupt erst in der Schwangerschaft neu entdeckt wurde.

Diabetikerinnen müssen – unabhängig von der Diabetesform – eine Schwangerschaft planen, um optimale Voraussetzungen für die kindliche Entwicklung, aber auch die eigene Gesundheit zu gewährleisten und das Risiko für perinatale Komplikationen zu reduzieren [1, 2].

Das Hauptproblem bei vorbestehendem Diabetes ist die Entstehung einer diabetischen Embryopathie [1, 2]. Um Missbildungen und Aborte zu vermeiden soll der Glukosestoffwechsel bereits bei Kinderwunsch optimiert sein mit einem Hbalc <6,5 %, zumindest aber unter 7 % [4, 5]. Bei einem Hbalc über 8 % ist das Risiko jedenfalls deutlich erhöht. Die perikonzeptionelle Stoffwechselkontrolle und eine Nephropathie waren in einer Populations-basierten Kohortenstudie die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von kindlichen Anomalien, die insgesamt 3- bis 6-fach häufiger waren als bei nicht-diabetischen Schwangeren [6]. Dabei stieg das Fehlbildungs-Risiko linear – um nahezu 30 % per 1 % Hbalc-Anstieg über 6,3 % – an. Während der Gravidität soll der HbAlc-Wert nach Möglichkeit im mittleren bis unteren Referenzbereich liegen,

Tab. 2. Blutglukose – Zielwerte in der Gravidität			
Zeitpunkt der Blutzucker-Selbstmessung Blutzucker (mg/dl)			
Nüchtern und vor den Mahlzeiten 60–90			
1 h nach Beginn der Mahlzeit	Kleiner 140		
2 h nach Beginn der Mahlzeit	Kleiner 120		
Vor dem Schlafen gehen, ca. 22.00–23.00 Uhr	90–120		
Nachts in der Zeit von 2.00–4.00 Uhr	Größer 60		

wobei hier individuell das Hypoglykämierisiko berücksichtigt werden muss. Dieses ist insbesondere im 1. Trimenon sehr hoch, sinkt dann aber mit zunehmender Insulinresistenz deutlich (Tab. 1).

In einem systematischen Review wurde pro 1 % HbA1c-Absenkung eine Reduktion des relativen Risikos für kongenitale Fehlbildungen um 0,39-0,59 bei Frauen mit Typ oder Typ 2 Diabetes ermittelt [7].

Um eine normoglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, müssen die Frauen in funktioneller Insulintherapie geschult, oder in der Pumpentherapie erfahren sein. Wenn eine Insulinpumpentherapie für eine Schwangerschaft angestrebt wird, sollte dies bereits präkonzeptionell bei Kinderwunsch erfolgen und eine Gravidität erst bei stabiler normoglykämischer Stoffwechsellage möglich sein. Der Einsatz der Pumpentherapie in Kombination mit CGMS Messungen kann die Einstellung in der Schwangerschaft erleichtern.

Bei Kinderwunsch muss ein TSH-Screening zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung sowie ein Spätkomplikations-Status durchgeführt werden. Das TSH soll vor Konzeption und im 1. Trimester unter 2,5 µU liegen.

Gravidität

Während der Schwangerschaft sollen im Einzelfall die bestmögliche Stoffwechsellage unter Berücksichtigung der Hypoglykämie-Wahrnehmung und -häufigkeit und der individuellen Fähigkeiten und der Lebensumstände als Zielbereich vorgegeben werden. Gerade zu Beginn der Schwangerschaft ist die Hypoglykämierate relativ groß und die Insulindosis vorsichtig anzupassen. Insbesonders bei Frauen mit Typ 1 Diabetes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft 3- bis 5-fach höher als vor der Schwangerschaft [8]. Generell gilt, dass im Lauf der Gravidität (üblicherweise beginnend mit der 20. Schwangerschaftswoche) die Tagesdosis auf 50-100 %, bei adipösen Typ 2 Diabetikerinnen oft noch höher angehoben werden müssen, um die zunehmende Insulinresistenz zu kompensieren (Tab. 2).

Frauen mit Typ 2 Diabetes müssen bereits präkonzeptionell auf Insulintherapie umgestellt werden. Im Falle einer ungeplanten Gravidität bei Typ 2 Diabetes unter Einnahme oraler Antidiabetika (OAD) ist jedoch anzumerken, dass bisher keine Evidenz für ein erhöhtes Missbildungsrisiko durch orale Antidiabetika besteht. Bei sehr insulin-resistenten und stark übergewichtigen Frauen mit Typ 2 Diabetes kann auch eine zusätzliche Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern [9]. Eine Umstellung von OAD auf Insulin und eine entsprechende Schulung der Patientinnen zur Selbstanpassung der Insulindosis und Aufklärung über mögliche Risiken und die zu erwartenden Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft muss durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bei Schwangerschaftsplanung/Kinderwunsch erfolgen. Die kurzwirksamen Insulinanaloga I-Aspart und I-Lispro können

ohne Bedenken gegeben werden. Für I-Aspart wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt, dass die postprandialen Werte und das Hypoglykämierisiko tendentiell besser waren bei ansonsten gleichguten Schwangerschaftsergebnissen mit einer niedrigeren Frühgeburtenrate [10]. Die Verwendung langwirksamer Insulinanaloga wird derzeit nicht generell empfohlen, da die bisherige Datenlage keine eindeutigen Vorteile von Insulin Glargin oder Insulin Detemir gegenüber einer Therapie mit NPH-Insulinen bei Typ 1 oder Typ 2 Diabetes zeigen konnte [11, 12].

Diabetische Folgeerkrankungen wie eine Retinopathie, Nephropathie oder autonome Neuropathie können sich verschlechtern, wobei die Veränderungen meist postpartal reversibel sind und im Langzeitverlauf somit üblicherweise durch die Gravidität selbst keine Progression eintritt. Frauen mit Nephropathie haben aber ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und einer Frühgeburt sowie einer Wachstumsretardierung des Kindes.

Im Falle von bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Spätkomplikationen muss die Frau über ihr Risiko informiert werden und müssen diese gegebenenfalls während der Gravidität und postpartal engmaschig monitiert werden. Die Einnahme von Folsäure (400 μ g/Tag) bereits bei Kinderwunsch bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche ist obligat. ACE oder AT Rezeptor-Blocker müssen präkonzeptionell auf Medikamente umgestellt werden, die in der Gravidität unbedenklich sind. Diuretika sollen nur im Ausnahmefall gegeben werden.

Antikonzeptiva

Moderne niedrig-dosierte mono- oder multiphasische Kontrazeptiva verändern den Glukose- und Lipidstoffwechsel nur minimal, sodass sie von Diabetikerinnen unter 35 Jahren sicher verwendet werden können, wenn keine Spätkomplikationen, ein Nikotinabusus oder andere Kontraindikationen vorliegen (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/015-037.htm). Es bestehen keine Bedenken gegen den Gebrauch von Intrauterinpessaren.

Interessenskonflikt

A. K. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A.Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.



M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care. 2008;31:1060-79.
- 2. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. Lancet. 2002;359:1690-2.
- 3. Handisurya A, Bancher-Todesca D, Schober E, Klein K, Tobler K, Schneider B, Pollak A, Husslein P, Luger A, Kautzky-Willer A. Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:263–71.
- 4. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. QJM. 2001;94:435-44.
- Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelstat-Pedersen L, Westergaard J, Moeller M, Damm P. Periconceptual HbA1c and risk for seriousadverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1046-8.
- Bell R, Glinianaia SV, Tennant P, Bilous RW, Rankin J. Periconception hyperglycemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. Diabetologia. 2012;55:936-47.

- Onkster M, Fahey T, Donnan P, Leese G, Mires G, Murphy D. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. BMC Pregnancy and Childbirth. 2006;6:30. doi:10.1186/1471-2393-6-30.
- 8. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. Diabet Med. 2012;29(5):558-66
- Mugglestone MA (for the Guideline Development Group). Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ. 2008;336:714-7.
- Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A, Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care. 2007;30:771-6.
- 11. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, Mc Cance D, Thyregod C, Jensen AB, Hod M. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27:543–51.
- 12. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR, on behalf of the Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012. Epub ahead of print.

Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:70–73 DOI 10.1007/s00508-012-0268-0

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine Hofer, Edith Schober

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diabetes in the youth

Summary In contrast to adults Diabetes mellitus type 1 (DMT1) is the most frequent form of diabetes mellitus during childhood and adolescence (>95 %). After diagnosis, the management of these DMT1-patients should take place in specialized paediatric centres, not in a primary care setting.

The lifelong substitution of insulin is the cornerstone of therapy, the form of insulin-therapy should be adapted according to the age of the patient (conventional, intensified or pump therapy). Diabetes education is also an essential part in the management of diabetes patients and their families.

The ISPAD (International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes) recommends an HbAlc<7.5 rel.%(IFCC<58 mmol/mol) as good metabolic control, although it might be difficult to achieve this goal during different phases of life (e.g. toddlers or puberty).

The aim of diabetes education and management is avoidance of acute and late diabetes related complications, as well as achievement of normal growth and psychosocial development and wellbeing.

Zusammenfassung Im Kindes- und Jugendalter ist im Gegensatz zum Erwachsenenalter der Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) die am häufigsten auftretende Form des

APEDÖ: Arbeitsgruppe pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich.

Ao. Univ.-Prof. Dr. B. Rami-Merhar, MBA $(\boxtimes) \cdot E$. Schober Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich E-Mail: Birgit.Rami-Merhar@meduniwien.ac.at

E. Fröhlich-Reiterer

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

S. Hofer

Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Diabetes mellitus (>95 %). Nach der Diagnosestellung sollte die Betreuung dieser Kinder- und Jugendlichen in einer Kinderabteilung mit Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen und nicht im niedergelassenen Bereich. Eine lebenslange Insulintherapie ist notwendig, wobei diese individuell an das Alter angepasst werden soll (konventionelle Therapie, intensivierte Therapie oder Pumpentherapie). Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von Patienten und Eltern von einem entsprechend ausgebildetem Team. Der von der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) vorgegebene optimale HbA1c-Wert von <7,5 rel. % (IFCC <58 mmol/mol) ist anzustreben, wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter, Pubertät) nur bedingt erreicht werden kann.

Als Therapieziele stehen die Vermeidung von Akutkomplikationen und die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen auch im Frühstadium im Vordergrund, weiters soll eine normale körperliche und psychosoziale Entwicklung mit hoher altersentsprechender Lebensqualität erreicht werden.

Definition

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung mit unterschiedlicher Ätiologie, welche charakterisiert ist durch eine persistierende Hyperglykämie, bedingt durch eine Störung der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung.

Klassifikation

Die derzeit gültige Klassifikation (ADA 1997) teilt die verschiedenen Diabetesformen in Typ I-IV ein. Im Kindesund Jugendalter tritt zu > 95 % ein Diabetes mellitus Typ I (DMT1) auf, der aufgrund des Insulinmangels rasch zu einer diabetischen Ketoazidose führen kann. Die Erstmanifestation eines DMT1 kann in jedem Kindesund Jugendalter auftreten, auch im Säuglingsalter, der



Erkrankungsgipfel liegt im Volkschulalter, es sind aber zunehmend immer jüngere Kinder betroffen.

Weitere im Kindes- und Jugendalter vorkommende Diabetesformen sind MODY, Daibetes mellitus Typ 2 (DMT2), DM bei Zystischer Fibrose, nach Transplantation, nach Kortisontherapie, sowie assoziiert bei verschiedenen Syndromen (z. B. Trisomie 21, Prader-Willi-Syndrom, u. a.).

Epidemiologie

Der DMT1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt auch in Österreich kontinuierlich zu. In der letzen Publikation lag die Inzidenz im Jahr 1999 bei 12,0 (95 % CI; 10,0–13,6)/100,000 im Jahr 2009 hingegen bei 18.4 (95 % CI, 16.5–20,5)/100,000 [1]. Der DMT2 ist in dieser Altersgruppe hingegen sehr selten. Die Inzidenz liegt in Österreich bei 0,34 (95 % CI, 0.14–0.72)/100.000/J (2007), sie korreliert mit der Adipositas, es sind vermehrt Jugendliche und in einem höheren Prozentsatz Mädchen betroffen [1, 2]. Ob in Österreich, ähnlich wie in den USA mit einer Zunahme des DMT2 zu rechnen ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden.

Klinische Symptome

Beim DMT1 im Kindes- und Jugendalter treten meist klassische Symptome auf wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten oder Soor-Infektionen, die Dauer dieser Symptome ist meist kurz (Tage bis Wochen). Je jünger das Kind ist, desto schwieriger ist es diese Symptome zu erkennen.

Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus

Es gelten in der Pädiatrie die gleichen Diagnosekriterien wie bei den Erwachsenen, lediglich die Glukosebelastung beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ist gewichtsbedingt unterschiedlich:

	Plasma		Vollblut		
Nüchtern-Wert (mg/dl)	Venös	Kapillär	Venös	Kapillär	
Normal	<100	<100	<90	< 90	
Gestörte Nüchternglukose	100-125	100-125	90-109	90-109	
Diabetes mellitus	≥126	≥126	>110	>110	
2-h Wert mg/dl (1,75 g/kgKG oGTT)					
Normale Glukosetoleranz	<140	<160	<120	< 140	
Gestörte Glukosetoleranz	140-199	160-219	120-179	140–199	
Diabetes mellitus	≥200	≥220	≥180	≥200	

Bei klassischen Symptomen und Hyperglykämie und/ oder Glukosurie/Ketonurie sollten die Kinder/Jugendlichen umgehend an eine Kinderabteilung mit ausreichender Erfahrung in pädiatrischer Diabetestherapie überwiesen werden.

Bei Patienten mit fehlender klinischer Symptomatik, aber nachgewiesener Hyperglykämie und/oder Glukosurie (dies kann z. B. transient im Rahmen eines Infektes auftreten), sollte eine Kontaktaufnahme, sowie eine weitere Abklärung in einem Zentrum für pädiatrische Diabetologie erfolgen.

Therapie

Ziele

Im Vordergrund stehen die Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, diabetisches Koma), die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen auch im Frühstadium (diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie, u. a.), die normale körperliche Entwicklung (Pubertät, Längenwachstum, Gewichtszunahme), sowie eine normale psychosoziale Entwicklung. In der aktualisierten ISPAD-Guideline von 2009 wird ein Ziel-HbA1c von < 7,5 rel.% (IFCC < 58 mmol/mol) angegeben [3], die österreichische Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie strebt ein Ziel-HbA1c von <7,0 rel.% (IFCC < 53 mmol/mol) an, wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter, Pubertät) nur bedingt erreicht werden kann [4, 5]. Der HbA1c-Wert sollte etwa alle 3 Monate gemessen werden.

Es ist der niedrigste HbA1c anzustreben, ohne dass es zu schweren Hypoglykämien kommt.

Kontinuierliche Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Bei Diabetes mellitus Typ 1 ist eine lebenslange Insulinsubstitution notwendig. Auch in der Pädiatrie stehen verschiedene Therapieoptionen (konventionelle Insulintherapie, intensivierte Insulintherapie, Insulinpumpentherapie) zur Verfügung. Die konventionelle Therapie wird in der Pädiatrie nur noch selten eingesetzt, sie ist aber in Einzelfällen anwendbar. Bei Jugendlichen ist die intensivierte Therapie der Therapiestandard. Bei Patienten mit einem Dawn-Phänomen, rezidivierenden schweren Hypoglykämien, Nadelphobie und im Kleinkindesalter ist die Insulinpumpentherapie eine gute Option. Es ist eine individuelle, altersentsprechende Therapie anzustreben.

Die Verwendung von Insulinanaloga hat gezeigt, dass damit die Frequenz der Hypoglykämien im Kindesalter gesenkt werden konnte, aber dass es keine Evidenz für die Verbesserung des HbA1c gibt [6], die Lebensquali-



tät der Patienten scheint jedoch positiv beeinflusst zu werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des langwirksamen Insulinanalogons Glargine (Lantus), welches im Vergleich mit NPH-Insulin zu weniger nächtlichen Hypoglykämien führt [7], dies konnte auch mit das Analogon Detemir (Levemir) gezeigt werden [8].

Im Rahmen der Insulintherapie ist 4-6x tgl. der Blutzucker zu messen, die Dokumentation der Werte im Blutzuckertagebuch ist sinnvoll und empfohlen. Einige Messgeräte erlauben eine elektronische Dokumentation und Auswertung der gemessenen Blutzuckerwerte zur therapeutischen Kontrolle.

Zur Therapie des DMT2 sind derzeit Metformin und Insulin zugelassen, es gibt zurzeit noch keine einheitlichen Empfehlungen.

Ernährung

Die Schulung über die Berechnung der Nahrung und deren Wirkung auf den Blutzucker sollte von DiätassistentInnen durchgeführt werden. Bei der Ernährung ist der Kohlenhydratgehalt zu berechnen (Broteinheiten) und es sollte ein Kohlenhydratanteil von 50-55 %, sowie eine ballaststoffreiche Ernährung angestrebt werden. (ISPAD 2009) [9].

Schulung

Eine altersangepasste, strukturierte Diabetes-Schulung ist integrativer Bestandteil der therapeutischen Bemühungen und Voraussetzung für ein funktionierendes Diabetesmanagement zu Hause.

Psychologische Interventionen

Das Behandlungsteam sollte durch eine/n Psychologen/In unterstützt werden, welche/r bei der Erfassung der psychosozialen Situation der Patienten/Familien im Rahmen dieser chronischen Erkrankung eine wichtige Rolle einnimmt und gegebenenfalls auch spezifische Interventionen durchführen kann.

Akute Komplikationen

Dazu gehört zum einen die schwere Hypoglykämie, welche mit Bewußtlosigkeit mit/ohne Krampfanfall einhergeht. Die Behandlung erfolgt mit Glukagon, die Glukagon Fertigspritze sollte in jedem Haushalt mit einem diabetischen Kind vorhanden sein, der Einsatz des Notfallspritze setzt eine entsprechende Schulung voraus. Eine weitere akute Komplikation ist die diabetische Ketoazidose. Bei der Manifestation wurde in Österreich im Zeitraum 1989–2008 bei mehr als einem Drittel der Patienten eine Ketoazidose festgestellt [10].

Die Vermeidung von akuten Komplikationen zählt zu den Zielen der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit DMT1.

Langzeitkomplikationen und Screeninguntersuchungen

Bei den Follow-up-Untersuchungen sollen routinemäßig die Körperlänge, das Gewicht, der Blutdruck, das Pubertätsstadium, sowie die Stichstellen (Cave Lipohypertrophien) kontrolliert werden.

Einmal im Jahr ist auch die Kontrolle der Nieren- und Leberfunktionsparameter, des Blutbildes, sowie des Lipidstatus indiziert. Der HbA1c sollte alle 3 Monate bestimmt werden.

Um das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen zu senken, sollte eine möglichst normale Stoffwechseleinstellung angestrebt werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine diabetische Retinopathie [5, 11], eine Mikroalbuminurie [12, 13] oder eine Hypertonie [13] bereits bei Jugendlichen auftreten können.

Bei einer Diabetesmanifestation vor der Pubertät wird nach 5 Jahren Diabetesdauer, mit 11 Jahren oder bei Pubertätseintritt ein Screening auf Mikroalbuminurie (Nachtsammelharn, oder Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn) und Retinopathie (Funduskopie) empfohlen.

Bei Diabetesmanifestation in der Pubertät ist eine Kontrolle nach 2 Jahren Diabetesdauer empfohlen (ISPAD-Guidelines 2009) [14].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24 h-Blutdruckmessung durchgeführt werden (unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer Normwerte) [15].

Assoziierte Erkrankungen

Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben ein höheres Risiko weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. Die Prävalenz der Zöliakie und der Autoimmun-Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis) ist bei Patienten mit DMT1 höher als in der Normalbevölkerung [16].

Die klassischen Symptome der Zöliakie wie z. B. Gedeihstörung, aufgetriebenes Abdomen sind eher selten, meist sind die Patienten asymptomatisch.

Ein jährliches Screening für beide Erkrankungen ist empfehlenswert [17].

Weitere Autoimmunerkrankungen wie Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Vitiligo oder Polyendokrinopathien sind seltener.

Die Betreuung von Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sollte grundsätzlich in einem Zentrum für pädiatrische Diabetologie, bzw. einer Kinderabteilung mit ausreichender Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen.



Transition

Nach Abschluss der Schulausbildung/Lehre (18-20 Jahre) ist ein strukturierter, individueller Transfer an ein Diabeteszentrum oder eine/n Facharzt/ärztin für Innere Medizin empfohlen.

Interessenskonflikt

- B. R.-M. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofiaventis, Takeda.
- E. F.-R. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk.
- S. H. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Roche Diagnostics, Novo Nordisk.
- E. S. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

- 1. Schober E, et al. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. J Pediatr. 2009;155(2):190–3 e1.
- 2. Rami B, et al. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. Eur J Pediatr. 2003;162(12):850-2.
- Rewers M, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10(12):71-81.
- 4. Hofer S, Bauer M, Lanzendorfer R, Walser I, Diabetesmonitoring. Pädiatrie Pädologie. 2010;3/2010:9.
- The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.

- 6. Rutledge KS, et al. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. Pediatrics. 1997;100(6):968-72.
- 7. Schober E, et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(4):369-76.
- 8. Robertson KJ, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2007;24(1):27-34.
- 9. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10(Suppl 12):100-17.
- Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a populationbased analysis. Diabetologia. 2010;53(6):1057-61.
- 11. Holl RW, et al. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. J Pediatr. 1998;132(5):790-4.
- 12. Raile K, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. Diabetes Care. 2007;30(10):2523–8.
- Schultz CJ, et al. Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care. 2001;24(3):555-60.
- Donaghue KC, et al. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009;10(Suppl 12):195-203.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2 Suppl, 4th Report):555-76.
- 16. Warncke K, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. Diabetes Care. 2010;33(9):2010-2.
- 17. Kordonouri O, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009;10(Suppl 12):204-10.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:74–78 DOI 10.1007/s00508-012-0283-1

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus

Joakim Huber, Michael Smeikal, Monika Lechleitner, Peter Fasching

© Springer-Verlag Wien 2012

Geriatric aspects for the management of Diabetes mellitus

Summary There is a high incidence of Diabetes mellitus in the elderly population of industrial countries. The present article provides recommendations for the screening, prevention and treatment of elderly diabetic patients according to current scientific evidence.

Zusammenfassung Es besteht eine hohe Inzidenz an Diabetes mellitus Typ 2 bei Über-70-Jährigen in industrialisierten Ländern. Dieser Artikel enthält Empfehlungen für die Diagnose, die Prävention und die Therapieziele in der Behandlung des älteren diabetischen Patienten an Hand der aktuellen Evidenzlage.

Demographie

Die Inzidenz an Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei Über-70-Jährigen in industrialisierten Ländern bei 20–25 %. Werden systematisch auch Formen des "Prädiabetes" (gestörte Nüchternblutglukose; pathologische Glukosetoleranz) erfasst, steigt der Prozentsatz der von Glukosetoleranzstörungen betroffenen älteren Personen auf annähernd 50 % [1, 2].

In der westlichen Welt ist die bis 2030 prognostizierte Steigerung der Diabetesinzidenz vor allem durch den demographischen Wandel bedingt.

Der Anteil eines autoimmun-bedingten Diabetes (LADA-Diabetes) ist mit weniger als 5 % bei Über-70-jährigen gering.

OA Dr. J. Huber (\boxtimes) · M. Smeikal · P. Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Montleartstraße 37, 1160 Wien, Österreich

E-Mail: joakim.huber@wienkav.at

M. Lechleitner

Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

Screening

Durch ausschließliche Erfassung der Nüchternblutglukose wird bei Über-70-Jährigen häufig eine postprandiale Hyperglykämie im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus übersehen, da mit zunehmendem Alter eine progrediente β -Zell-Dysfunktion vorliegt [3]. Ein oraler Glukosetoleranztest wird daher zur Abklärung der Stoffwechselsituation empfohlen. Falls dieser technisch nicht möglich ist, kann die Bestimmung eines HbA1c-Wertes bei grenzwertigen Nüchternblutglukose Zusatzinformationen bringen [4]. Nach den Leitlinien der amerikanischen Diabetesgesellschaft entspricht ein HbA1c von >6,5 % einem Diabetes mellitus. Ein HbA1c zwischen 5,7-6,4 % geht mit einem erhöhtem Diabetesrisiko einher [5].

Auch Personen mit Erstdiagnose Diabetes im höheren Alter entwickeln makro- und mikrovaskuläre Komplikationen und leiden unter einer höheren Morbidität und Mortalität als gleichaltrige Personen ohne Diabetes [6], wobei dieser Effekt erst nach mehrjähriger Diabetesdauer nachweisbar [7] ist.

Prävention

Laut prospektiver Diabetespräventionsstudien (DPP) wirkt Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, geringe Gewichtsreduktion, Steigerung der körperlichen Aktivität) auch bei Risikopersonen (IGT) über dem 60. Lebensjahr [8]. Prospektive Daten für Über-70-Jährige liegen dazu aber nicht vor. In einer longitudinalen Kohortenstudie mit einem männlichen Kollektiv und durchschnittlichem Alter von 70 Jahren konnte das Diabetesrisiko durch regelmäßige körperliche Aktivität deutlich gesenkt werden [9]. In einem nicht-diabetischen adipösen Kollektiv mit einem Alter 65 und darüber konnte gezeigt werden, dass vor allem die Kombination von Gewichtsreduktion mit Diät und regelmäßiger körperlicher Aktivität die köperlichen Funktionen verbesserte [10]. Regelmäßige körperliche Aktivität (30 min/



Tag) ist bis ins höchste Alter gesundheitsfördernd, aber aufgrund physischer Limitationen im Alter häufig nicht im Alltag umsetzbar.

Ernährung

Generell gelten auch für den älteren und betagten Patienten mit Diabetes mellitus die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für jüngere.

Auf die Problematik einer iatrogenen Mangelernährung bei Über-70-Jährigen wird hingewiesen. Davon sind vor allem multimorbide und pflegebedürftige Menschen betroffen. Eine einseitige strikte "Diabeteskost" in Pflegeheimen ist somit obsolet. Die adäquate Deckung des Energiebedarfs und die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität sind in dieser Betreuungssituation als vorrangige Ziele zu sehen. Unterschreitet die tägliche Kalorienzufuhr 1500 Kcal, so ist mittelfristig mit Defiziten an Vitaminen und Spurenelementen zu rechnen. Eine entsprechende Supplementation wird empfohlen. Besonders zu beachten ist eine adäquate Zufuhr von Vitamin D und Calcium (siehe Leitlinie "Ernährung").

Therapieziele (Glukose)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Stoffwechselziele wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher und mit adäquater Lebensqualität erreicht werden können (optimal HbA1c < 6,5 %; zufriedenstellend HbA1c < 7 %). In einer retrospektiven Kohortenstudie bei Über-60 Jährigen kam es zu einem Anstieg der Mortalität bei einem HbA1c von < 6 % und > 8 % [11]. Je höher das Lebensalter bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus ist, desto geringer werden aber die Unterschiede im altersentsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern (gezeigt für Über-70-Jährige) [12]. Demzufolge können im Einzelfall auch höhere HbA1c-Zielwerte toleriert werden.

In der Geriatrie wurden zur besseren Differenzierung der unterschiedlichen Patientengruppen die Begriffe "Go-Go", "Slow-Go" und "No-Go" eingeführt [13] (Tab. 1). Grundlage dieser Einteilung ist nicht eine Ansammlung von Einzeldiagnosen, sondern die Definition des Patienten über funktionelle geriatrische Syndrome [14] (Tab. 2), welche für den betroffenen Menschen im Alltag eine große Beeinträchtigung darstellen können und darüber hinaus ein wichtiger Risikofaktor für verminderte Lebensqualität sind. Geriatrische

Tab.	1.	Graduierung	nach	funktioneller	Beeinträchtigung
[39]					

Kalendarisch ältere, nichtgeriatrische Patienten	"Go-Go"
Hilfsbedürftige, geriatrische Patienten mit leichter Behinderung	"Slow-Go"
Hilflose, geriatrische Patienten mit schwersten funktionellen Einschränkungen	"No-Go"

Tab. 2. Geriatrische Syndrome [14]

Immobilisation	Chronische Schmerzen
Inkontinenz (Harn, Stuhl)	Seheinschränkung
Instabilität/Surzneigung	Hörstörung
Kognitive Dysfunktion	Schlafstörung
Depression	Schwindel
Exsikkose	Delir
Mangelernährung	Sprachstörung

iab. 3.	HDA1	c Zielwert	(modifiziert	nach [14])
LIbAta 7ia	alwort	Dotiontonoh	roktoriotiko	

HbA1c-Zielwert	Patientencharakteristika
< 6,5 %	Kurze Diabetesdauer
	Lange Lebenserwartung
	Keine Neigung zu schweren Hypoglykämien
	Ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen
<7 %	Mittlere Diabetesdauer
	Keine Neigung zu schweren Hypoglykämien
	Mit kardiovaskulären Vorerkrankungen
<7,5 %	Lange Diabetesdauer (>12-15 Jahre)
	Kürzere Lebenserwartung
	Gegebenenfalls Neigung zu schweren Hypoglykämien
	Mit kardiovaskulären Vorerkrankungen
<8 %	Geriatrisches Syndrom

Syndrome treten bei älteren PatientInnen mit Diabetes mellitus signifikant häufiger auf als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern (in manchen Studien sogar doppelt so häufig!) [7, 15, 16, 17]. Eine optimale Diabetestherapie älterer Patienten sollte einerseits darauf abzielen, die Entwicklung dieser Syndrome zu verhindern und andererseits bei Vorhandensein dieser Problematik adäquate ganzheitliche Betreuungskonzepte im interdisziplinären Kontext anzubieten.

Gründe für eine Anhebung der individuell festgelegten Stoffwechselziele sind: lange Diabetesdauer, hohes Risiko für Hypoglykämien laut Anamnese (da Sturzgefahr und verschlechterte Kognition); Pflegebedürfigkeit und Multimorbidität; fortgeschrittene Demenz; prospektive Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren auf Grund einer konsumierenden oder progredienten Grundkrankheit (Tab. 3).

Eine chronische Erhöhung der Nüchternglukosewerte über 150 mg/dl bzw. der postprandialen Werte über 300 mg/dl erfordert jedenfalls eine Therapieintensivierung bzw. Therapieumstellung (z. B. Beginn einer Insulintherapie), da mit manifester Glukosurie und entgleister Hyperglykämie Dehydrierung, Infektionen eine Verschlechterung der Kognition und Kachexie verbunden sind [18].

Da gerade ältere Patienten nur eingeschränkt oder gar nicht auf Hypoglykämien reagieren und die dabei auftretenden Symptome oft unspezifisch (Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Stürze) sind [19], sollten diese unbedingt vermieden werden. Schwere und häufigere

Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung assoziiert [20]. Umgekehrt führt eine schlechte kognitive Leistung zu einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien [21].

Therapieziele (Blutdruck)

Prospektive Interventionsstudien, welche ausschließlich alte diabetische Patienten eingeschlossen haben, liegen derzeit nicht vor. Das mittlere Alter bei Einschluß der Patienten in der ACCORD Studie betrug 62 Jahre. In der ACCORD Studie brachte die Absenkung der Zielblutdrucks auf systolisch unter 120 mmHg im Vergleich zu einem Zielblutdruck von systolisch unter 140 mmHg keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte [22].

Ausschließlich über-80-jährige Patienten wurden in der HYVET Studie inkludiert, wobei der Anteil an Diabetikern mit 6,6 % sehr gering war. Die Erreichung eines Zielblutdruckwertes von <150/90 mmHg war mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität um 21 % und mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 34 % assoziiert [23].

Prinzipiell erscheint im höheren Lebensalter der systolische Blutdruck und der Pulsdruck (Blutdruckamplitude) als entscheidende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen [24].

Aufbauend auf diese Ergebnisse sollte daher das Ziel einer medikamentösen antihypertensiven Therapie beim älteren Diabetiker bei $\leq 140/80$ mmHg und bei > 80-jährigen und geriatrischen multimorbiden pflegbedürftigen Diabetikern zumindest bei $\leq 150/90$ mmHg liegen. Diese Empfehlungen sind zwar nicht unmittelbar auf Basis prospektiver Studien abgesichert, deckt sich aber mit anderen nationalen und internationalen Leitlinien [25, 26].

Die empfohlene Auswahl an Antihypertensiva entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Co-Morbiditäten, Verträglichkeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen [27, 28].

Therapieziele (Lipide)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Lipidzielwerte, wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher erreicht werden können (je nach Risiko LDL < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl). Dies trifft insbesonders auf biologisch "junge", aktive und selbstständige Personen zu.

In prospektiven Interventionsstudien waren die erzielten relativen Risikoreduktionen vergleichbar mit denen jüngerer PatientInnen, die absolute Risikoreduktion gemäß dem höheren Hintergrund-Risiko sogar größer [29, 30]. Bei ausgeprägter Multimorbidität, fortgeschrittener Demenz und stark reduzierter Lebenserwartung ist die Indikation zur lipidsenkenden Therapie auf Basis des Behandlungszieles aus Sicht des Patienten individuell und kritisch abzuwägen.

Orale Diabetestherapie

Die empfohlene Auswahl an anti-hyperglykämischen Präparaten entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Co-Morbiditäten, Verträglichkeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Einmal täglich zu verabreichende Präparate sowie sinnvolle Kombinationspräparate sind compliance-fördernd und erhöhen somit die Therapieverlässlichkeit [31]. Speziell darauf hinzuweisen ist, dass bei hochbetagten Diabetespatient-Innen häufiger als bei jüngeren Normal- bzw. Untergewichtigkeit vorzufinden ist, und dass bei diesen Personen zumeist ein klinisch relevantes β -Zell-Defizit besteht.

Bei Sulfonylharnstoffen und Gliniden ist auf das mit den einzelnen Substanzen verbundene Hypoglykämierisiko, sowie die notwendige Häufigkeit der Einnahme zu achten. Da die Rate an schweren Hypoglykämien bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zunimmt, sollte der Einsatz vom Sulfonylharnstoffen generell ab einer GFR < 30 ml/min vermieden werden.

Bei Metformin sind allfällige Kontraindikationen aufgrund reduzierter Organfunktionen zu beachten (Niere, Leber, Herz), ein generelles Alterslimit besteht aber nicht. Metformin eignet sich nicht zur Behandlung untergewichtiger PatientInnen.

Alpha-Glukosidasehemmer eignen sich gut zur Kontrolle einer postprandialen Hyperglykämie, müssen aber mehrmals täglich eingenommen werden und verursachen manchmal gastro-intestinale Nebenwirkungen.

Bezüglich Glitazonen ist in erster Linie auf Herzinsuffizienz (NYHA 1-4), sowie auf Ödemneigung als Kontraindikation für deren Einsatz beim älteren Patienten zu achten. Weiters kann es zu einer erhöhten Frakturrate bei postmenopausalen Frauen kommen [32], weshalb eine Gabe bei bereits bekannter Osteoporose nur kritisch erfolgen sollte. Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko liegt in der Monotherapie nicht vor.

DPP-4-Hemmer sind für ältere Patienten prinzipiell eine gut verträgliche Medikamentengruppe und verursachen in der Monotherapie kein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Bei Sitagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin [33, 34 35] muss ab einer GFR < 50 ml/min. die Dosis reduziert werden, da sie zu einem Großteil renal ausgeschieden werden. Eine Anwendung bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) wird nicht empfohlen. Linagliptin hingegen wird größtenteils unverstoffwechselt über die Galle und den Darm ausgeschieden, und muss in der Dosis nicht an die Leber- und Nierenfunktion angepasst werden [36, 37].

Insulintherapie

Aufgrund oben angeführter Limitierungen der derzeitig verfügbaren oralen Antidiabetika, sowie eines klinisch relevanten Insulinmangels ist bei betagten Personen mit Diabetes mellitus häufig der Beginn einer Insulintherapie geboten, vorallem wenn eine chronische Glukosurie, sowie ungewollter Gewichtsverlust auftritt. Die Insulintherapie



sollte individuell auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Patienten und seines sozialen Umfeldes abgestimmt werden. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapieregime. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche und sichere Insulintherapie im Alter sind vor allem alterstaugliche Insulinspritzgeräte (gute Ablesbarkeit durch große Displays; einfache und möglichst fehlerfreie Bedienbarkeit; bei Bedarf vorgefüllte "Fertigspritzen zum Einmalgebrauch" mit fixer Vordosierungsoption). Ebenfalls erforderlich sind alters- bzw. blindentaugliche Blutzuckerselbstmessgeräte.

Diabetesschulung im Alter

Schulungsinhalte und -präsentationen müssen altersgerecht sein [38]:

Inhalte

 Hypo; Insulinspritzen; Selbstmessung; Ernährung; Füße.

Präsentation

- kompakte Botschaften, Praxisnähe, kurze Lektionen,
- häufige Wiederholungen, Kleingruppe oder Einzelschulung,
- Einbeziehung Angehöriger und des sozialen Umfeldes.

Leitlinie "Geriatrie" der ÖDG

ist als Ergänzung zu den bestehenden Leitlinien der ÖDG zu sehen mit Berücksichtigung der Besonderheiten älterer und multimorbider PatientenInnen mit Diabetes mellitus und ist konform mit rezenten nationalen und internationalen Empfehlungen zu "Diabetes im Alter" [25, 39, 40].

Empfehlungen

Die Inzidenz an Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei Über-70-Jährigen in industrialisierten Ländern bei 20–25 %, werden systematisch auch Formen des "Prädiabetes" (gestörte Nüchternblutglukose; pathologische Glukosetoleranz) erfasst, steigt der Prozentsatz der von Glukosetoleranzstörungen betroffenen älteren Personen auf annähernd 50 % (Empfehlungsgrad 1, Level A).

Ein oraler Glukosetoleranztest wird bei Über 70-Jährigen bei entsprechendem Risikoprofil zur Abklärung der Stoffwechselsituation empfohlen. Alternativ kann ein HbA1c Wert > 6,5 % die Diagnose eines Diabetes mellitus bei grenzwertiger Nüchternglukose sichern (Empfehlungsgrad 2, Level B).

Die adäquate Deckung des Energiebedarfs und die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität sind in der Betreuungssituation hochbetagter Diabetiker als vorrangige Ziele zu sehen (Expertenmeinung, Level C).

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Stoffwechselziele, wie für den jüngeren Patienten. Diese Ziele sind in Abhängigkeit zu Morbiditäts- und Mortalitätrisiko individuell zu relativieren. Demzufolge dürfen im Einzelfall auch höhere Zielwerte toleriert werden (Empfehlungsgrad 2, Level B).

Da bei hochbetagten Patienten Hypoglykämien mit relevanten Komplikationen assoziiert sind (Stürze, Frakturen, kognitive Defizite), sollten Medikamente mit niedrigen Hypoglykämierisiko bevorzugt werden (Empfehlungsgrad 2, Level B).

Bei der Auswahl von Medizinprodukten (Insulinpens, Blutzuckermessgeräte) ist auf eine altersgerechte Bedienung zu achten (große Diplays, einfache Bedienung, bei Bedarf vorgefüllte Fertigpens) (Expertenmeinung, Level C).

Interessenskonflikt

J. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier.

M. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott.

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich kein Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

- Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia. 2003;46:182-9.
- 2. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care. 2003;26:61-9.
- 3. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2000;23:176–80.



- Hauner H, Kurnaz AA, Haastert B, Groschopp C, Feldhoff KH. Undiagnosed diabetes mellitus and metabolic control assessed by HbA(1c) among residents of nursing homes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109:326-9.
- 5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 34(Suppl 1):11-61.
- Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Arch Intern Med. 2007;167:921-7.
- Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. Diabetes Care. 1998;21:231-5.
- 8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393–403.
- 9. Jefferis BJ, Whincup PH, Lennon L, Wannamethee SG. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. Diabetes Care. 2012;35:1876–83.
- Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 2011;364:1218–29.
- 11. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes Care. 34:1329–36.
- 12. Tan HH, McAlpine RR, James P, et al. Diagnosis of type 2 diabetes at an older age: effect on mortality in men and women. Diabetes Care. 2004;27:2797-9.
- 13. Zeyfang A, Braun A. Guidelines "Diabetes mellitus in the elderly". MMW Fortschr Med. 2009;151:33–5, 37.
- Siegmund T, Schumm-Draeger PM. Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin im höheren Alter? Diabetologe. 2010;6:560-9.
- 15. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetesrelated morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. Diabetes Care. 2002;25:471–5.
- Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. Diabetes Care. 2000;23:1272-7.
- 17. Krop JS, Powe NR, Weller WE, Shaffer TJ, Saudek CD, Anderson GF. Patterns of expenditures and use of services among older adults with diabetes. Implications for the transition to capitated managed care. Diabetes Care. 1998;21:747–52.
- 18. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology. 2006;67:235–40.
- Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1513-7.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301:1565–72.
- 21. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care. 2012;35:787–93.
- 22. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575–85.
- 23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887–98.
- 24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.

- 25. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012;13:497–502.
- Schernthaner G, et al. Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus – Leitlinie der österreichischen Diabetesgesellschaft. Wien Klin Wochenschrift. 2012. (In diesem ausgabe).
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
- 28. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(Suppl 1):65-7.
- 29. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623–30.
- 30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
- Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2002;19:279–84.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279–89.
- 33. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8:405–18.
- 34. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27:1049–58.
- 35. Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1148-9.
- 36. Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. Diabetes Obes Metab. 2012;14:304–14.
- 37. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(*). Diabetes Obes Metab. 2011;13:939-46.
- 38. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus—a prospective randomised controlled multi-centre trial. Age Ageing. 2009;38:390–6.
- Zeyfang A. Practical aspects of diabetes care in the elderly. MMW Fortschr Med. 2009;151:40-2.
- Scherbaum WA KW, Hader C, Gräf-Gruss R. Für die DGG/ ÖGGG "Praxis-Leitlinie: Diabetes im Alter." Eur J Geriatr. 2006;8:231-5.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:79–83 DOI 10.1007/s00508-012-0286-y

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus

Karin Schindler, Bernhard Ludvik

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Nutrition for diabetic patients

Summary Evidence demonstrates that medical diabetes treatment has to be accompanied by lifestyle modifications. Structured nutrition interventions and increased physical activity will help patients to normalise, respectively maintain their body weight.

The main target of a diabetes therapy are normal or nearly normal blood glucose levels. The following nutritional patterns facilitate reaching this goal:

- Carbohydrates from fruits, vegetables, whole grains, legumes
- Restriction of mono- and disaccharides are often important factors in normalising body weight and blood glucose
- Reduction of dietary fat could be indicated. However, the primary goal is the limiting saturated fatty acids which to high percentage are consumed with animal products.
- There is not sufficient evidence to recommend an increase of dietary protein consumption about 20 % of energy intake.
- Individuals with diabetes should be awareof the importance of acquiring daily vitamin and mineral requirements. Natural food sources should be preferred.

Zusammenfassung Es besteht breiter Konsens, dass eine effiziente Diabetes-Therapie in den meisten Fällen auch von einer Modifikation des Lebensstils begleitet sein muss. Das bedeutet für die Patienten in der Regel eine Normalisierung des Körpergewichts (Gewichtsreduktion und/oder Halten des Gewichts) in Kombination mit einer Veränderung des Bewegungs- und Ernährungsverhaltens.

Ao. Univ.Prof. Dr. B. Ludvik (⊠) · K. Schindler Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich E-Mail: bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at Das Ziel der Ernährungsmodifikation ist die positive Beeinflussung des postprandialen Glukoseanstiegs. Ernährungstherapeutische Maßnahmen, die das Erreichen dieses Ziels erleichtern sind:

- Gemüse, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und Obst sind wichtige Kohlenhydratquellen.
- eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden (auch in Form von gesüßten Getränken und süßen Fruchtsäften) erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtstabilisierung bzw. eine Gewichtsreduktion.
- eine Reduktion der Fettzufuhr kann indiziert sein. Für die Auswirkung der Nahrungsfette auf den Stoffwechsel ist jedoch nicht nur die verzehrte Menge von Bedeutung, sondern die Fettqualität. Pflanzliche Öle, reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind den tierischen Fetten vorzuziehen.
- für Empfehlungen zur Gewichtsnormaliserung die Aufnahme von Protein dauerhaft zu erhöhen, gibt es derzeit noch nicht ausreichende Evidenz.
- die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen und Spurenelementen) ist ein wichtiger Faktor zur Erhaltung der Gesundheit von Typ 1 und Typ 2 Diabetiker. Die empfohlene tägliche Zufuhr unterscheidet sich nicht von der für gesunde Erwachsene. Lebensmittel, die reich an Vitaminen und Spurenelementen sind, sollten daher bevorzugt werden.
- der Konsum von alkoholischen Getränken sollte moderat sein (Frauen: maximal ein, Männer maximal zwei Getränke/Tag).



Grundsatzstatement

Es besteht breiter Konsens, dass übergewichtige und adipöse Patienten mit Diabetes mellitus ihr Gewicht normalisieren sollten. Um dies zu erreichen und das Gewicht auch zu halten, ist in der Regel eine Modifikation des Lebensstils, einschließlich des Ernährungs- und Bewegungsverhalten nötig [1].

Körpergewicht und Körperfettverteilung

Übergewichtige und adipöse Personen sollten versuchen, ihr Gewicht zu normalisieren und das normailisierte Gewicht dauerhaft zu halten. Das Ziel ist ein Body Mass Index (BMI) zwischen 18,5 und 24,9 kg/m².

Die dauerhafte Gewichtsreduktion kann durch die Kombination von Restriktion der Nahrungsenergie und erhöhtem Energieverbrauch erreicht werden [2].

Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion kann sowohl mit einer fettreduzierten, als auch mit einer kohlenhydratereduzierten Diät oder einer mediterranen Ernährung erreicht werden [3, 4]. Eine mediterrane Ernährung kann darüber hinaus die Notwendigkeit der Verordnung oraler Antidiabetika bei neu diagnostizierten Diabetikern reduzieren [5].

Im Fall einer fettreduzierten Diät sollte die Kohlenhydratqualität beachtet werden (bevorzugt komplexe Kohlenhydrate, möglichst wenig Mono- und Disaccharide). Im Fall einer kohlenhydratreduzierten Diät sollte das Lipidprofil und die Proteinaufnahme monitiert werden.

Wie von Dansinger et al. [6] sehr gut gezeigt, geht es in der Praxis darum, die Patienten zu motivieren, ihre unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen Ernährung zu verändern, die Energiezufuhr zu reduzieren und diese Umstellung dauerhaft beizubehalten.

Die Gewichtsreduktion wird durch die gleichzeitige Modifikation des Bewegungsverhaltens erleichtert [2]. Eine psychotherapeutische Intervention kann ebenfalls unterstützend wirken.

Der Einsatz von Medikamenten zur Gewichtsreduktion kann, in Kombination mit einer Lebensstilmodifikation, sinnvoll sein. Für Diabetiker mit einem BMI über 35 kg/m² ist eine bariatrische (adipositaschirurgische) Intervention zur dauerhaften und nachhaltigen Gewichtsreduktion im Einzelfall in Betracht zu ziehen [7, 8]. Patientinnen nach einer bariatrischen Intervention sollten lebenslang ernährungsmedizinisch kontrolliert werden [9].

Einen weiteren Parameter als Risikoindikator für das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms stellt der Bauchumfang dar, der mit der Menge an viszeralem Fett korreliert. Besteht eine abdominelle Fettansammlung, ist das Risiko selbst bei normalem BMI erhöht.

Als Grenzwerte für den Bauchumfang gelten für eine kaukasische Bevölkerung 88 cm für Frauen und 102 cm für Männer, wobei diese Werte jedoch bei älteren Personen (geringere Körpergröße, Kyphose, Skoliose) nicht anwendbar sind. Da andere ethnische Populationen (z. B. Asiaten) bei gleichem BMI eine größere Fettmasse aufweisen, werden für diese Kollektive andere Grenzwerte diskutiert (WHO Expert panel).

Nährstoffaufnahme

Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Typ 1 und Typ 2 Diabetiker können zwischen 45 und 60 % der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen. Der Kohlenhydrat-konsum von Patienten mit Diabetes Typ 1 kann ebenfalls in diesem Bereich liegen. Kohorten-Studien zeigen, dass Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Obst bevorzugt werden sollten. Der häufig beobachtet ungünstige Effekt einer stärkereichen Ernährung auf die Triglyzerid-Plasmaspiegel kann vermieden werden, wenn die verzehrten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind, daher sind Vollkorn-Getreideprodukte den Weißmehlprodukten vorzuziehen. Bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln sind der Ballaststoffgehalt und der glykämische Index zu beachten. Eine tägliche Ballaststoffaufnahme von mindestens 40 g/d bzw. 20 g/1000 kcal/d wird empfohlen. Die Hälfte der Ballaststoffe sollte in Form von löslichen Ballaststoffen aufgenommen werden (z. B. Pektine, Inulin). Diese finden sich vor allem in Gemüse und Obst. Der Verzehr von Ballaststoffen in Form von natürlichen Lebensmitteln ist dem von ballaststoffreichen Nahrungsergänzungsmitteln vorzuziehen.

Der Einfluss von Nahrungskohlenhydraten auf die glykämische Antwort hängt von verschiedenen Faktoren wie aufgenommener Menge, Art und zellulärer Struktur, thermischer und/oder mechanischer Verarbeitung, sowie gleichzeitigem Verzehr anderer Makronährstoffe ab. Darüber hinaus wird die glykämische Antwort auf Nahrungsmittel auch von der Nüchtern-Blutglukose Konzentration und dem Ausmaß der Insulinresistenz beeinflusst.

Glykämischer Index, glykämische Last Der GI ist eine Maßzahl für die Wirksamkeit verschiedener Lebensmittel auf die Blutglukose. Seine Bestimmung erfolgt, indem die Blutzuckerkurve nach Aufnahme von 50 g Kohlenhydraten aus einem Test-Lebensmittel über 2 h verfolgt wird. Diese Kurve wird zu jener, die sich aus dem Konsum von 50 g Kohlenhydraten in Form von Weißbrot oder Glukose ergibt, in Beziehung gesetzt. Der GI wird in Prozent in Bezug zum Referenzlebensmittel angegeben. Daher bedeutet ein GI=70, dass die Blutzuckerwirksamkeit des untersuchten Lebensmittels 70 % der von 50 g Weißbrot bzw. Glukose beträgt (die Fläche unter der Blutzuckerkurve ist um 30 % kleiner als die von Weißbrot bzw. Glukose).

Die Auswirkungen eines Lebensmittels auf den Blutglukose- und Insulin-Spiegel hängen sowohl von der Menge der verzehrten Kohlenhydrate als auch vom



glykämischen Index ab. Die alleinige Betrachtung des GI hat den Nachteil, dass er sich definitionsgemäß auf 50 g Kohlenhydrate bezieht, was nicht immer die realen Verzehrsgewohnheiten wiederspiegelt. So entsprechen 50 g Kohlenhydrate aus Karotten einer Menge von 650 g, wodurch der Verzehr einer üblichen Portion zwischen 100–150 g trotz des höheren GI geringe Auswirkungen auf den Blutglukose-Spiegel hat. Die Verzehrsgewohnheiten werden im Konzept der "glykämischen Last" (GL) berücksichtigt. Die GL errechnet sich aus dem Produkt der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion und dem GI.

Zucker

Eine vollständige Saccharoserestriktion wird heute nicht mehr gefordert. Zucker kann bei befriedigender Blutglukoseeinstellung in Form von Mono- und Disacchariden (max. 50 g/d) aufgenommen werden. Die Zuckeraufnahme sollte 10 % der Gesamtenergie nicht überschreiten. Eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtstabilisierung bzw. eine Gewichtsreduktion.

Eine Diät mit einem hohen Anteil an Haushaltszucker (>20 % der Energie) führt bei Nicht-Diabetikern und Personen mit metabolischem Syndrom zu erhöhten Plasma-Triglyzeriden. Die Reaktion der Triglyzeridspiegel auf Nahrungszucker ist jedoch in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge und dem gleichzeitigen Konsum anderer Lebensmittel variabel. Dem Zuckerkonsum von Patienten mit einem metabolischen Syndrom (hohe Plasma-Triglyzerid-, niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel) muss besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Nahrungsfette und Fettsäuren

Der Anteil der täglich aufgenommenen Energie aus Fetten sollte 35 % der Gesamtenergie nicht überschreiten. Darüber hinaus ist es jedoch sinnvoll, die Qualität des aufgenommenen Fettes zu beachten bzw. zu modifizieren.

Maximal 10 % der täglichen Gesamtenergiezufuhr können in Form von gesättigten Fettsäuren und trans-Fettsäuren aufgenommen werden.

Gesättigte Fettsäuren sind vor allem in tierischen Lebensmitteln und streichfähigen Fetten zu finden. Sie sind der diätetische Faktor mit den größtmöglichen Auswirkungen auf den Serum-Cholesterinspiegel.

Die Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA) sollte ebenfalls 10 % der täglichen Gesamtenergieaufnahme nicht überschreiten.

Es gibt Hinweise, dass omega-3-Fettsäuren (Alpha-Linolensäure (ALA) und Fischöle) einen protektiven Effekt in der Prävention der koronaren Herzkrankheit haben. Bei Diabetikern war eine hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Verhältnis zur Aufnahme gesättigter Fettsäuren (P/S Quotient) mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. tödliche Ereignisse verbunden. Vor allem die Ergebnisse der "Lyon Heart Study" [10] bei Patienten nach Myokardinfarkt zeigen, dass eine Modifikation der Lebensmittelauswahl und der Ernährungsgewohnheiten möglich ist und auch eine deutliche Verbesserung im Sinne der sekundären Prävention der KHK bewirken.

Fischöl-Supplemente, können bei Patienten mit DMII die Triglyzerid-Spiegel senken. Eine Fischöl-Supplementierung von 3 g/d wird als sicher angesehen, eine generelle Supplementierung mit Fischölen wird aber derzeit von Experten nicht empfohlen.

Trans-Fettsäuren entstehen bei der Hydrogenierung pflanzlicher Öle bzw. im Pansen von Wiederkäuern. Eine tägliche Aufnahme von 5 g und mehr Trans-Fettsäuren erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 25 % [11]. In verschiedenen Studien wurde ein LDL-Cholesterin steigernder und HDL-Cholesterin senkender Effekt beobachtet. Die Frage, ob ein höherer Konsum von Trans-Fettsäuren mit einem höheren Diabetes-Risiko verbunden ist, kann derzeit nicht endgültig beantwortet werden. Die Minimierung der Aufnahme von Trans-Fettsäuren erscheint angezeigt. In Europa ist ihr quantitativer Anteil in Margarinen aufgrund der Produktionsbedingungen jedoch vernachlässigbar. Andere mögliche Quellen für Trans-Fettsäuren in Lebensmitteln sind Fastfood Produkte und fettreiche Backwaren.

Cholesterin

Die Cholesterinaufnahme sollte auf 300 mg/d beschränkt werden. Bei erhöhtem LDL-Cholesterin kann die weitere Einschränkung der Aufnahme von Nahrungscholesterin sinnvoll sein. Allerdings werden interindividuell erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Cholesterinaufnahme und -serumspiegeln beobachtet, weshalb auch die Reaktion auf eine Reduktion der Cholesterinzufuhr sehr unterschiedlich ist.

Die gleichzeitige Reduktion der Aufnahme von Nahrungsfett, gesättigten Fettsäuren und Cholesterin resultiert in einer sehr deutlichen Abnahme des LDL-Cholesterins, obgleich auch eine geringfügige Abnahme des HDL-Cholesterins beobachtet wird. Jedoch überwiegt der positive Effekt der Senkung des LDL-Cholesterins. Eine fettreduzierte Kost, die zusätzlich reich an pflanzlichen Lebensmitteln ist, kann Gesamt- und LDL-Cholesterin deutlicher senken als eine lediglich fettreduzierte Diät.

Protein

Der Anteil der täglichen Proteinaufnahme an der Gesamtenergieaufnahme kann bei Patienten ohne Anzeichen einer Nephropathie 10–20 % betragen. Die durchschnittliche Proteinaufnahme der österreichischen Bevölkerung liegt deutlich über der empfohlenen Zufuhr (1,1 g/



kg/d, Ernährungsbericht vs. 0,8 g/kg KG D-A-CH Empfehlungen), weshalb man auch bei Diabetikern von einer ausreichenden Versorgung ausgehen kann. Lediglich während einer energiereduzierten Diät zur Gewichtsabnahme ist darauf zu achten, dass die adäquate Proteinaufnahme sichergestellt ist.

Inwiefern eine höhere Proteinaufnahme (>20 % der täglichen Energieaufnahme) sich langfristig auf die Entwicklung einer Nephropathie auswirkt, ist noch nicht endgültig geklärt. Die Proteinaufnahme in den üblichen Mengen (≈1 g/kg KG) erscheint sicher. Eine Beschränkung der Proteinaufnahme verzögerte die Entwicklung der Albuminurie und die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Bei Typ 1 Diabetikern mit diabetischer Nephropathie ist eine geringere Proteinaufnahme mit einer verringerten Albuminurie und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verbunden. Der Blutglukosespiegel wird durch die Proteinaufnahme nicht erhöht, allerdings stimuliert Nahrungsprotein die Insulinsekretion.

In den letzten Jahren wurde der Einfluss einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme sehr kontroversiell diskutiert. Energiereduzierte, proteinreiche vs. kohlenhydratreiche Diäten über 6 Monate resultierten in einer signifikant besseren Gewichtsabnahme [12]. Nach 12 Monaten war die Gewichtsabnahme der beiden Diätgruppen vergleichbar [13]. Diabetiker haben mit einer fett- und proteinreichen Diät verglichen mit einer "Normalkost", die aber nicht den derzeitigen Ernährungs-Empfehlungen entsprach, signifikant mehr Gewicht verloren und die metabolischen Parameter verbessert. Ursache für die bessere Gewichtsabnahme könnte die Beeinflussung des Hunger-Sättigungsmechanismus sein. Proteinreiche Diäten favorisieren jedoch in der Regel eine hohe Aufnahme von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren, der Obst- und Gemüsekonsum wird stark eingeschränkt, sie müssen daher im Hinblick auf die Prävention einer Arteriosklerose kritisch betrachtet werden. Die Langzeiteffekte sind noch unbekannt. Daher kann eine dauerhafte (lebenslange) "low-carb" Diät derzeit nicht empfohlen werden.

Alkohol

Alkoholische Getränke sollten von Diabetikern, die Alkohol trinken möchten, nur in moderaten Mengen konsumiert werden (Männer bis zu 20 g/d, Frauen bis zu 10 g/d). Die Evidenz ist als unzureichend anzusehen.

Übergewichtige Diabetiker, solche mit Hypertriglyzeridämie oder Hypertonie sollten den Alkoholkonsum in jedem Fall begrenzen.

Patienten, die mit Insulin behandelt werden, sollten über das Risiko von Hypoglykämien im Zusammenhang mit dem Genuss alkoholischer Getränke informiert werden. Der gemeinsame Verzehr mit kohlenhydrathaltigen Speisen wird empfohlen.

Mikronährstoffe

Vitamine

Die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen und Spurenelementen) ist ein wichtiger Faktor zur Erhaltung der Gesundheit von Typ 1 und Typ 2 Diabetiker. Die empfohlene tägliche Zufuhr unterscheidet sich nicht von der für gesunde Erwachsene. Lebensmittel, die reich an Vitaminen und Spurenelementen sind, sollten daher bevorzugt werden.

Da Diabetes mit erhöhtem oxidativem Stress verbunden ist, erscheint es möglich, dass bei schlecht kontrolliertem diabetischem Stoffwechsel der Bedarf an Antioxidantien erhöht ist. In verschiedenen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen der Antioxidantienzufuhr und dem KHK-Risiko gefunden. Die deutlichste Beziehung bestand für Tocopherole und β-Karotin, der Effekt der Ascorbinsäure war weniger ausgeprägt. Klinische Studien, die den Effekt einer Tocopherol-Supplementierung in der Sekundärprävention der KHK untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Supplementierung mit β -Karotin zeigte keinen positiven Effekt, bei Rauchern wurde sogar ein höheres Krebsrisiko gefunden. Eine Supplementierung mit Antioxidantien kann derzeit aufgrund ungeklärter Effektivität und unbekannten Langzeitfolgen nicht empfohlen werden.

Vor allem Schwangeren, Stillenden, älteren Patienten und solchen, die eine energiereduzierte Diät einhalten, kann eine Supplementierung mit einem Multivitamin-Präparat empfohlen werden. Eine ständige Supplementierung von Mikronährstoffen in Megadosierung ist abzulehnen.

Spurenelemente

Zink

Zink ist als Co-Faktor der Superoxid-Dismutase im Radikalstoffwechsel von Bedeutung. Eine Supplementierung kann Störungen der Wundheilung positiv beeinflussen [14]. Die Evidenz für eine Supplementierung ist als unzureichend anzusehen.

Chrom

Eine nicht ausreichende Chromzufuhr wird mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht. Zwei randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zeigten einen günstigen Effekt auf den Blutzucker. In einer rezenten Studie wurde HbA1c nicht durch eine Supplementierung mit Chrom-Picolinat verbessert [15]. Die Evidenz für eine Supplementierung ist als unzureichend anzusehen.



Kalzium

Bei älteren Patienten mit Diabetes Typ 2, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [16]. Eine optimale Kalzium Resorption ist nur bei gleichzeitig verfügbarem Vitamin D erreichbar. Es gibt Hinweise, dass eine Supplementierung mit Kalzium UND Vitamin D mit einem geringeren Risiko eines DM Typ 2 verbunden. Allerdings muss die Evidenz dafür noch als unzureichend angesehen werden.

Interessenskonflikt

K.S. es besteht kein Interessenskonflikt.

B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure.

- 1. EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2004;14:373–94.
- Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. Obesity (Silver Spring). 2011;19:1987-98.
- 3. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54:731-40.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359:229-41.
- Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;151:306-14.

- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. JAMA. 2005;293:43–53.
- 7. Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg. 2012;22:677-84.
- 8. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. Obes Facts. 2008;1:52-9.
- Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. Diabetes Metab. 2009;35:544-57.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999;99:779–85.
- 11. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. Lancet. 2001;357:746–51.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. N Engl J Med. 2003;348:2074–81.
- 13. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med. 2004;140:778–85.
- Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. Diabetes Care. 1994;17:464-79.
- 15. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FGA, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2006;29:521-5.
- Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index-a population-based study. Bone. 2006;39:385-91.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:84-86 DOI 10.1007/s00508-012-0288-9

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Blutzuckerselbstkontrolle

Thomas C. Wascher*

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Blood glucose self monitoring

Summary Self monitoring of blood glucose contributes to the integrated management of diabetes mellitus. It, thus, should be available for all patients with diabetes mellitus type-1 and type-2. Self monitoring of blood glucose improves patients safety, quality of life and glucose control. The current article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the use of blood glucose self monitoring according to current scientific evidence.

keywords: Diabetes mellitus, blood glucose, Self monitoring

Zusammenfassung Blutzuckerselbstkontrolle trägt zum integrierten Management des Diabetes Mellitus bei. Sie sollte für alle Patienten mit Typ-1 und Typ-2 Diabetes zur Verfügung stehen. Die Blutzuckerselbstkontrolle erhöht die Patientensicherheit, die Lebensqualität und verbessert die Blutzuckerkontrolle. Der vorliegende Artikel stellt die Behandlungsvorschläge der österreichischen Diabetesgesellschaft zum Einsatz der Blutzuckerselbstkontrolle dar.

Schlüsselwörter: Diabetes Mellitus, Blutzucker, Selbstkontrolle

Grundsatz Statement

Blutzuckerselbstkontrolle (BZSK) soll für jeden Patienten mit Diabetes mellitus zur Verfügung stehen. Durch BZSK werden folgende Ziele verfolgt:

- 1. Reduzierte Spätkomplikationen (Senkung des HbA1c)
- *Für den Ausschuss Leitlinien
- T. C. Wascher (⊠)
- 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich E-Mail: thomas.wascher@meduni-graz.at

- 2. erhöhte Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien)
- 3. verbesserte Krankheitsbewältigung (Empowerment)

Basis einer adäquaten BZSK ist eine entsprechende Schulung des Patienten. Die Befähigung zur Selbstkontrolle sollte auf jährlicher Basis überprüft werden. Die Blutzuckerselbstkontrolle sollte integrierter Bestandteil im Rahmen der Schulungs- und Behandlungsinteraktionen zwischen Patienten und Diabetesteam sein.

Strukturierte Blutzuckertagesprofile und laufende **Therapiekontrolle**

Jede Form von Blutzuckertagesprofil und laufender Therapiekontrolle sollte strukturiert sein. Es sollten dabei sowohl prä- wie postprandiale Werte erfasst werden. Strukturierte Blutzuckertagesprofile dienen dabei primär der Information über den individuellen Tagesverlauf der Glykämie. Die Messzeitpunkte und Häufigkeit der Messung für die laufende Therapiekontrolle hängen von der Art der antihyperglykämischen Therapie ab. Durch vorgegebene Messzeitpunkte, Integration in Behandlungsalgorithmen und Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsprotokollen werden für Patienten und behandelndes Diabetesteam sowohl erhöhter Informationsgewinn als auch verbesserte Krankheitsbewältigung ermöglicht (Tab.1).

BZSK bei Hypoglykämieverdacht und in Ausnahmesituationen

Grundsätzlich sollte jeder Verdacht einer Hypoglykämie, d. h. jede Hypoglykämiesymptomatik durch eine Blutzuckermessung überprüft werden. Nur so lassen sich reaktive Hypoglykämien ausschließen. Akut-intermittierende Erkrankungen, physische und psychische Ausnahmesituationen sollten in ihrer Auswirkung auf den Blutzucker durch BZSK überprüft werden. Die Resultate der BZSK setzen Patienten in die Lage rechtzeitig Therapien anzupassen bzw. das betreuende Diabetesteam zu kontaktieren.

Harnzuckerselbstkontrolle als möglicher Ersatz zur BZSK

Harnzuckerkontrolle kann keinesfalls als Alternative zur BZSK gesehen werden und hat keinen Stellenwert in der Selbstkontrolle. Sie reflektiert nicht den aktuellen Blutzucker sondern ein Summenphänomen seit der letzten Entleerung der Harnblase, beeinflusst durch die individuelle Nierenschwelle. Im Hinblick auf die o.a. differenzierten Aufgaben der Blutzuckerselbstkontrolle ist evident, dass diese keinesfalls durch eine Harnzuckerkontrolle erfüllt werden können.

Blutzuckerselbstkontrolle versus Blutzuckertagesprofil beim Arzt

Blutzuckertagesprofile beim Arzt haben jedenfalls Funktionen, die über die reine Messung des Blutzuckers hinausgehen und den Bereich der Arzt-Patienten-Interaktion berühren. Andererseits können sie die eigentlichen Aufgaben der BZSK nur unvollständig erfüllen. Damit sollte die regelmäßige Messung von Blutzuckertagesprofilen für jene Patienten vorbehalten bleiben, die nicht in der Lage sind, eine adäquate Blutzuckerselbstkontrolle durchzuführen.

Kontinuierliches Glukosemonitoring

Technisch steht die Möglichkeit des kontinuierlichen Glukosemonitorings über mehrere Tage mittels, meist extern kalibrierter, Sensoren zur Verfügung. Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt keine Routinemethode der Blutzuckerkontrolle dar. Indikationen sind etwa der Verdacht auf nächtliche, nicht wahrgenommene Hypoglykämien, oder unerklärlich stark schwankende Blutzuckerwerte. Indikationsstellung und Durchführung sollten daher an Schwerpunkteinrichtungen erfolgen.

Struktur und Häufigkeit der BZSK

Die Struktur und Häufigkeit der Messungen hängt dabei in erster Linie von der Art der antihyperglykämischen Therapie ab. Tabelle 2 fasst die unterschiedlichen Ziele im Rahmen der Blutzuckerselbstkontrolle zusammen und gibt eine Näherung an die dazu durchschnittlich notwendigen Messungen pro Monat an.

Evidenzlage

Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes die mit Insulin behandelt werden scheint, so wie bei Typ-1 Diabetikern, eine

Tab. 1. Möglichkeiten strukturierter Blutzuckertagesprofile (vor und 2 h nach den Hauptmahlzeiten) auf Basis der IDF Guideline 2009

ı		Früh		Mittags		Abends		Nachts
ı		vor	nach	vor	nach	vor	nach	
ı	Niedrige Intensität							
	Montag	Χ	Χ					
	Di							
	Mi			Χ	Χ			
	Do							
	Fr					Χ	Χ	
	Sa							
	So	Χ	Χ					
	Mittlere Intensit	tät						
	Montag	Χ	Χ					
	Di			Χ	Χ			
	Mi					Χ	Χ	
	Do	Χ	Χ					
	Fr			Χ	Χ			
	Sa					Χ	Χ	
	So	Χ	Χ					
	Hohe Intensität							
	Montag	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	Di	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	Mi	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	Do	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	Fr	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	Sa	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)
	So	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	Χ	(X)

Tab. 2. Indikationen zur BZSK und geschätzte Zahl notwendiger Kontrollmessungen pro Monat in Abhängigkeit von der antidiabetischen Therapie

Kontrollsituation	Α	Н	STP	TK	Kontrollen/
Blutzuckerkontrollen pro	5	10–15	25-30	30-120	Monat
Monat, ca.					
Ausschließlich Diät	Χ		Χ		30
OADs ohne Hypoglykämiepotenial	Χ		Χ		30
OADs mit Hypoglykämiepotential	Χ	X	Χ	(X)	45 (-75)
Insulin (± 0AD) ohne Selbstanpassung	Χ	X	Χ	Χ	75
Insulin (± 0AD) mit Selbstanpassung	Χ	Χ	X	XX	105
Intensivierte Insulinthe- rapie oder Pumpe	Х	XX	Х	XXX	170

A Kontrolle bei Ausnahmssituationen (interkurrente Krankheit etc.)

H Hypoglykämieüberprüfung STP Strukturierte Blutzuckertagesprofile

TK kontinuierliche Therapiekontrolle

höhere Intensität der Blutzuckerselbstkontrolle, gemessen an der Zahl der täglichen Kontrollen, mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert zu sein [1]. In derselben

Querschnittsuntersuchung konnte dies für Typ-2 Diabetiker unter oralen Antidiabetika nicht gezeigt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 [2] kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage zwar einen bescheidenen Effekt der Blutzuckerselbstkontrolle auf das HbA1c bei Typ-2 Diabetikern ohne Insulintherapie vermuten lässt, weitere Studien allerdings dringend notwendig wären (Evidenzklasse A). In einer rezenteren Metaanalyse findet Jansen [3], dass bei Patienten unter oraler Therapie nur eine sogenannte "Feedback kontrollierte" Blutzuckerselbstkontrolle in einem gering aber signifikant verbesserten HbA1c resultiert (Evidenzklasse A). Dabei wird das Resultat in erster Linie von einer Studie [4] getrieben. Ein dazu divergierendes Studienresultat wurde aus England berichtet. Farmer et al. [5] konnten trotz Feedback Kontrolle keinen Zusammenhang zwischen Blutzuckerselbstkontrolle und HbA1c feststellen. Andererseits zeigen auch die retrospektive ROSSO Studie [6] wie auch eine große (n=610), rezente randomisierte Studie [7] günstige Effekte der Blutzuckerselbstkontrolle auf das HbA1c. Ein im Jahr 2012 veröffentlichter Cochrane Review kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Typ-2 Diabetes ohne Insulintherapie der Effekt der Blutzuckerselbstkontrolle auf das HbA1c nach einer Diabetesdauer von mehr als 1 Jahr moderat ist ([8], Evidenzklasse A). Einschränkend dazu muss jedoch angemerkt werden, dass ein übliches therapeutisches Vorgehen ja wäre den Patienten bereits bei Diagnosestellung hinsichtlich Blutzuckerselbstkontrolle zu schulen und die zuletzt genannte Analyse daher nur eingeschränkt alltagstaugliche Bedeutung haben kann.

Interessenkonflikt

T. C. W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

- Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW; DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(7):384-8.
- Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2):CD005060. Review.
- Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. Curr Med Res Opin. 2006;22(4):671-81.
- 4. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G, SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2002;25(11):1928–32.
- Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with noninsulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ. 2007;335(7611):132.
- Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia. 2006;49(2):271–8.
- Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, Imamoglu S, Perusicová J, Uliciansky V, Winkler G. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINA-MIC 1 study). Diabetes Obes Metab. 2008;10(12):1239-47.
- 8. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD005060



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:87–90 DOI 10.1007/s00508-012-0289-8

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Diabetesschulung bei Erwachsenen mit Diabetes

Raimund Weitgasser, Martin Clodi, Gertrud Kacerovsky-Bielesz, Peter Grafinger, Monika Lechleitner, Kinga Howorka, Bernhard Ludvik

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Diabetes education in adult diabetic patients

Summary Diabetes education has gained a critical role in diabetes care. The empowerment of patients aims to actively influence the course of the disease by self-monitoring and treatment modification. Diabetes education has to be made accessible for all patients with the disease. To be able to provide a structured and validated education program adequate personal as well as space, organizational and financial background are required. Besides an increase in knowledge about the disease it has been shown that structured diabetes education is

eters like blood glucose, HbA1c, blood pressure and body weight in follow-up evaluations.

able to improve diabetes outcome measured by param-

Keywords: Diabetes education, Adults

Zusammenfassug Die Diabetesschulung nimmt eine wichtige Rolle in der Diabetesbetreuung ein. Das Patienten-Empowerment zielt auf die aktive Beeinflussung des Diabetesverlaufs durch Selbstkontrolle und Therapieadaptierung. Eine Diabetesschulung ist allen Personen mit Diabetes zugänglich zu machen. Um ein strukturiertes und validiertes Schulungsprogramm anbieten zu können sind adäquate personelle, räumliche, organisatorische und finanzielle Voraussetzungen zu schaffen. Neben dem Zuwachs an Wissen über die Erkrankung konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte Diabetesschulung ergebnisorientiert Parameter wie Blutzucker, HbA1c, Blutdruck und Körpergewicht positiv beeinflussen kann.

R. Weitgasser (\boxtimes)

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-KH Salzburg, Salzburg, Österreich

E-Mail: raimund.weitgasser@diakoniewerk.at

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH-Salzburg
– Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich
E-Mail: r.weitgasser@salk.at

M. Clodi

Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

G. Kacerovsky-Bielesz

Karl Landsteiner Institut für Endokrinologie und Stoffwechsel, Wien, Österreich

P. Grafinger

Abteilung Innere Medizin 2, Allgemeines Krankenhaus Linz, Linz, Österreich

M. Lechleitner

Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

K. Howorka

Zentrum für Medizinische Physik & Biomedizinische Technik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

M. Clodi \cdot B. Ludvik

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Schlüsselwörter: Diabetesschulung, Erwachsene

Grundsatz-Statement

Der Diabetesverlauf hängt wesentlich vom Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung ab. Schulungsmaßnahmen, welche den Patienten befähigen, sich aktiv mit dem Diabetes auseinander zu setzen, sind wichtiger Bestandteil jeder Diabetesbehandlung. Angebot und Finanzierung der Schulung sowohl im niedergelassenen Bereich als auch in den Krankenhäusern sollen in diesem Sinne sicher gestellt sein.

Zielsetzung

Die Vermittlung von Wissen zur praktischen Anwendung und von Fertigkeiten zur Beeinflussung des Verhaltens, um die aktive Mitarbeit des Patienten an der



Behandlung des Diabetes zu initiieren und zu fördern ist Ziel der Diabetesschulung. Damit sollen sowohl die Lebensqualität erhalten bzw. verbessert als auch akute und chronische Komplikationen der Erkrankung verhindert werden. Langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Lebensstilmodifikation sind damit ebenso gemeint wie das "Empowerment" zum Selbstmanagement des Diabetes. Dies zielt nicht allein auf den Blutzucker, sondern auch auf zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren. Allgemeinmaßnahmen stehen dabei vor medikamentösen Maßnahmen. Die Definition von Zielen und die individuelle Zielvereinbarung sind wichtige Bestandteile im Behandlungsprozess.

Indikationen

Primär muss jedem Patienten sobald als möglich nach Diagnosestellung eines Diabetes die Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung geboten werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes geschieht dies noch üblicherweise im Rahmen des Beginns einer Insulinbehandlung stationär an einer Krankenhausabteilung. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes steht die Schulung am Beginn einer Betreuung nach dem Disease Management Programm "Therapie aktiv", an welchem sich möglichst alle Ärzte welche Diabetes-Patienten betreuen beteiligen sollten. Selbstverständlich wird eine Diabetesschulung aber auch Patienten angeboten, welche sich nicht in ein Disease Management Programm einschreiben wollen. Bei Therapieänderung, insbesondere einer Umstellung von oraler Therapie auf eine Insulinbehandlung sollte erneut eine Diabetesschulung erfolgen.

Inhalt und Umfang der Diabetesschulung

Typ 1 Diabetes

- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung
- Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen

Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose)
- Kenntnissen und Fähigkeiten zur Behandlung (Insulinapplikation, Insulindosis-Anpassung)
- Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Blutzucker, Keton, Blutdruck)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose; Infekte)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, sensomotorische und autonome Neuropathie, diabetischer Fuß)

- Prävention, Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung und entsprechenden Interaktion zwischen Ernährung und Insulintherapie (Grundlagen Ernährung und Diabetes, BE-Berechnung, etc.)
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität, Sport und deren Auswirkungen auf die Erkrankung und die Insulintherapie
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, etc.)
- Information zu Kontrazeption, Schwangerschaft, Vererbung
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA 1c, etc.)
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich, etc.)

Mindestens 10 Unterrichtseinheiten à 2 × 45 min.

Zusatzschulung Typ 1: Basis-Bolus-Therapie Insulinpumpentherapie, Glukosesensoreinsatz, Hypoglykämieschulung

Typ 2 Diabetes

Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Physiologie des Stoffwechsels
- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose) Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung in Abhängigkeit von BMI und Therapieform
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität und Sport
- Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Harnzucker, Blutzucker, Blutdruck)
- Kenntnissen und Fähigkeiten zur Behandlung (medikamentöse Therapie)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie; Infekte)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, etc.)
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA 1c, etc.)



- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich, etc.)
- · Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung

Davon mindestens 4 Unterrichtseinheiten à 2×45 min in Form einer Gruppenschulung.

Weitere Aspekte in Einzelberatung

Zusatzschulung Typ 2: Insulintherapie Spezielle Schulungsprogramme für Patientinnen mit Gestationsdiabetes, für Patienten mit eingeschränktem Visus, mit Hypoglykämieerekennungsstörung, betagte Patienten, u. ä. sollten in Diabeteszentren zusätzlich angeboten werden.

Strukturelle Voraussetzungen

Um eine vergleichbare Schulungsqualität zu erreichen, sind neben inhaltlichen und methodischen auch räumliche, personelle, und organisatorische Voraussetzungen nötig.

Kriterien der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten dazu erfüllt sein.

Dies umfasst für die Struktur im niedergelassenen Bereich, Institut oder Krankenhaus die Beschreibung der Ziele, der Zielgruppe, der Art und Anzahl der Schulungseinheiten, der Teilnehmerzahl, der räumlichen Voraussetzungen, der Qualifikation der Schulenden, der Methodik und Didaktik, der Schulungsunterlagen und verwendeten Medien, der Maßnahmen zur Sicherung des Schulungserfolges, und der Evaluierungsergebnisse.

Die Prozessqualität muss durch Diabetesberater, Diätologen und Ärzte mit entsprechender Ausbildung gesichert werden. Das Schulungscurriculum mit den oben genannten Inhalten kann dabei verschiedenen validierten Schulungsprogrammen folgen, welche an die vorherrschende Situation (Krankenhaus, Ordination, mobiles Schulungsteam) adaptiert werden können. Als Beispiel seien hier die auf dem "Düsseldorfer Schulungsmodell" basierenden, um die Arbeitsgruppe von Prof. Michael Berger dort entwickelten Programme zum Typ 1 "Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 1 Diabetiker", und Typ 2 Diabetes "Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die nicht Insulin spritzen", das "Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die Insulin spritzen" genannt. Weiters wird auf das häufig verwendete, besonders auf das Patienten- "Empowerment" abzielende, in Bad Mergentheim/ Deutschland entwickelte "MEDIAS 2" "(Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2") hingewiesen. Als Leitfaden für den interaktiven Austausch in der Gruppe können zusätzlich visuelle Lehrmittel wie die "Conversation Maps[®]" ("Gesprächslandkarten") eingesetzt werden.

Die Ergebnisqualität sollte durch Kontrolle der Zielparameter Körpergewicht, Blutdruck, Blutzucker und HbA1c festgestellt werden. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes erfolgt dies am besten im Rahmen der im DMP "Therapie aktiv" vorgegebenen Quartalsuntersuchungen.

Evidenzlage

Metaanalysen [1-4], ein NICE-Report [5] und ein Cochrane Review [6] können als Referenzen herangezogen werden. Letzterer gibt signifikante Effekte einer strukturierten Diabetesschulung an:

HbA1c-Absenkung nach 12 Monaten um 0,8 %, Gewichtsreduktion um 1,6 kg, Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2,6 mmHg, deutlicher messbarer Wissenszuwachs, jeweils im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Vergleichbare Ergebnisse zeigt die dazu neueste Metaanalyse [4].

Programme, welche das Selbstmanagement gegenüber einer reinen Wissensvermittlung betonen schneiden dabei besser ab [4-9]. Dies gilt ebenso für solche mit individualisierter Betreuung, Einbeziehung psychosozialer Komponenten, altersangepasste Programme, sowie die längerfristige Betreuung in Form von Einzelberatungen oder Nachschulungen in Gruppen [1, 10-12]. Ein aktueller Standard liegt dazu von der American Diabetes Association vor [13]. (LoE 1++, Grade A)

Interessenskonflikt

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A.Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

G. K.-B hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk, Glaxo SmithKline, Takeda.

P. G. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch förderende Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic,



Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

K. H. es besteht kein Interessenskonflikt.

B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure.

- Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. Am J Prev Med. 2002;22:15-38.
- Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care. 2002;25:1159-71.
- 3. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: A meta-analysis and meta-regression. Patient Educ Couns. 2004;52:97-105.
- 4. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2252-61.
- NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. http://www.nice. org.uk

- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group-based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD003417.
- Gary TL, Genkinger JM, Gualler E, et al. Meta-analysis of randomised educational and behavioural interventions in type 2 diabetes. The Diabetes Educator. 2003;29:488–501.
- 8. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Self-management education programs in chronic disease. A systematic review and methodological critique of the literature. Arch Intern Med. 2004;164:1641-9.
- White RD. Patient empowerment and optimal glycemic control. Curr Med Res Opin. 2012 Mar 19, epub ahead of print.
- Glasgow RE, Funnell MM, Bonomi AE, et al. Self-management aspects of the improving chronic illness care breakthrough series: design and implementation with diabetes and heart failure teams. Ann Behav Med. 2002;24:80-7.
- Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. Am J Med. 2004;117:182-92.
- 12. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, Von Worley A, Vasquez-Benitez G, Parker E, Hanson A, Lavin-Tompkins J, Glasrud P, Davis H, Adams K, Parsons W, Spain CV. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Arch Intern Med. 2011;171:2001–10.
- 13. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA. National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S101-8.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:91–96 DOI 10.1007/s00508-012-0284-0

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus

Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Peter Fasching, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Sex- and gender-aspects in regard to clinical practice recommendations for pre-diabetes and diabetes

Summary Metabolic diseases dramatically affect life of men and women from infancy up to old age and are a major challenge for clinicians. Health professionals are confronted with different needs of women and men. This article aims at an increase of gender awareness and the implementation of current knowledge of gender medicine in daily clinical practice with regard to prediabetes and diabetes. Sex and gender affect screening and diagnosis of metabolic diseases as well as treatment strategies and outcome. Impaired glucose and lipid metabolism, regulation of energy balance and body fat distribution are related to steroid hormones and therefore impose their influence on cardiovascular health in both men and women. Furthermore, education, income

(Ausschuss Gender und Migration der ÖDG)

A. Kautzky-Willer (⊠)

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Gender Medicine Unit, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus, Salzburg. Österreich

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg, Österreich Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

P. Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

F. Hoppichler

Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg, Österreich

M. Lechleitner Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzierl, Österreich and psychosocial factors relate to development of obesity and diabetes differently in men and women. Males appear to be at greater risk of diabetes at younger age and at lower BMI compared to women, but women feature a dramatic increase of their cardiometabolic risk after menopause. The estimated future years of life lost owing to diabetes is somewhat higher in women than men, with higher increase of vascular death in women, but higher increase of cancer death in men. In women pre-diabetes or diabetes are more distinctly associated with a higher number of vascular risk factors, such as inflammatory parameters, unfavourable changes of coagulation and blood pressure. Pre-diabetic and diabetic women are at much higher risk for vascular disease (3-6 times compared to non-diabetic women) than diabetic men (2-3 times compared to healthy males). Women are more often obese and less physically active, but may even have greater benefit from increased physical activity than males. Whereas men predominantly feature impaired fasting glucose, women often show impaired glucose tolerance. A history of gestational diabetes or the presence of a PCOS or increased androgen levels in women, on the other hand the presence of erectile dysfunction (ED) or decreased testosterone levels in men are sex specific risk factors for diabetes development. ED is a common feature of obese men with the Metabolic Syndrome and an important predictor of cardiovascular disease. Several studies showed that diabetic women reach their targets of metabolic control (HbA1c), blood pressure and LDL-cholesterol less often than their male counterparts, although the reasons for worse treatment outcome in diabetic females are not clear. Furthermore, sex differences in action, pharmacokinetics, and side effects of pharmacological therapy have to be taken into account.

Keywords: Sex, Gender, metabolic disease, diabetes, cardiovascular diseases, diabetes-relates complications

Zusammenfassung Metabolische Erkrankungen beeinflussen das Leben von Männern und Frauen in den



verschiedenen Lebensabschnitten in unterschiedlicher und vielfältiger Weise und stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind mit den unterschiedlichen Bedürfnissen von Männern und Frauen im klinischen Alltag konfrontiert. Dieser Artikel will das Bewusstsein für einen geschlechtssensiblen Zugang und eine differenzierte Betrachtung und Behandlung wecken und zur Implementierung von Praxis-relevanten Erkenntnissen der Gendermedizin in Bezug auf Prä-Diabetes und Diabetes beitragen. Geschlechtsspezifische Unterschiede beeinflussen Screening, Diagnose und Behandlungsstrategien sowie die Entwicklung von Komplikationen und die Mortalitätsraten. Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel, die Regulation von Energiehaushalt und Körperfettverteilung sowie damit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen werden stark von Steroidund Sexualhormonen beeinflusst. Zusätzlich spielen Erziehung, Einkommen und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Adipositas und Diabetes und müssen bei geschlechtsspezifischer Betrachtung mitberücksichtigt werden. Männer scheinen im jüngeren Alter und bei niedrigerem BMI ein höheres Risiko für Typ 2 Diabetes aufzuweisen als Frauen, die wiederum durch einen starken Anstieg im Risiko für Diabetes-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen nach der Menopause charakterisiert sind. Frauen dürften durch Diabetes auch etwas mehr Lebensjahre verlieren als Männer, wobei die höhere Mortalität hauptsächlich auf vaskuläre Komplikationen zurückgeführt werden kann. Bei diabetischen Männern scheint dafür der Mortalitätsanstieg durch Krebs gewichtiger als bei Frauen zu sein. Bei Frauen ist Prä-Diabetes und Diabetes meist mit mehr vaskulären Risikofaktoren assoziiert, wie erhöhte Inflammationsparameter, prothrombotische Veränderungen und höherem Blutdruck. Sie weisen deshalb ein relativ höheres vaskuläres Risiko (3-6fach höher verglichen mit nicht-diabetischen Frauen) auf als Männer (2-3fach höher als bei nicht-diabetischen Männern). Frauen sind öfter stark übergewichtig und weniger körperlich aktiv, obwohl sie sogar noch mehr als Männer von einem höheren Bewegungsausmaß in ihrer Gesundheit und Lebenserwartung profitieren dürften. Frauen weisen öfter eine gestörte Glukosetoleranz, Männer hingegen erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel auf. Eine Anamnese eines Gestationsdiabetes oder PCOS sowie höhere Androgenspiegel stellen bei Frauen, das Vorhandensein einer erektilen Dysfunktion oder erniedrigter Testosteronspiegel bei Männern wichtige geschlechtsspezifische Diabetesrisikofaktoren dar. Die erektile Dysfunktion ist bei Übergewichtigen mit metabolischem Syndrom häufig und ist auch ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Viele Studien zeigen, dass Frauen in der Therapie weniger oft die Zielwerte für HbA1c, LDL-Cholesterin oder Blutdruck erreichen, wobei die Ursachen unklar sind. Generell sollen in der medikamentösen Behandlung geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung, Pharmakokinetik und in den Nebenwirkungen mehr Beachtung finden.

Schlüsselwörter: Geschlechterdifferenz, Gender, Stoffwechselstörung, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabeteskomplikationen

Grundsatz-Statement

Das Geschlecht beeinflusst das Gesundheitsbewusstsein und -verhalten in unterschiedlicher Weise. Neben den biologischen (genetisch und hormonell bedingten) geschlechtsspezifischen Unterschieden sind auch jene als Folge des Einflusses von Gesellschaft, Kultur, Geschlechterrollen und psycho-sozialen Faktoren zu bewerten und in der Kommunikation, bei der Prävention, der Diagnose und Therapie des Diabetes zu berücksichtigen [1].

Epidemiologie

In Österreich liegt die Lebenserwartung der Frauen 2011 bei 83,2 Jahren und bei Männern bei 77,7 Jahren mit einem gering höheren jährlichen Anstieg der Männer im Vergleich zu Frauen. Bei Männern sind die Lebensjahre, die mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen erwartet werden, kaum angestiegen (18 Jahre) während sie bei den Frauen weiter zunahmen (22,4 Jahre). Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen sind bei beiden Geschlechtern ab dem 50. Lebensjahr die dritt- bzw. vierthäufigste Todesursache in Österreich. Frauen sind aufgrund des höheren Anteils an der älteren Bevölkerung häufiger von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen betroffen. Während die Haupttodesursachen Herz-Kreislauf-Krankheiten und bösartige Neubildungen bei beiden Geschlechtern sinken, ist für Diabetes bei Männern und insbesondere bei Frauen eine stetige Zunahme zu beobachten. Weltweit wurde eine Zunahme der Diabetesprävalenz pro Dekade von 8,3 (1980) auf 9,8 % (2008) bei Männern und von 7,5 (1980) auf 9,2 % (2008) bei Frauen beobachtet [2]. Trotz der höheren Lebenserwartung der Frauen im Allgemeinen wird im Fall einer Glukosestoffwechselstörung gerade bei Frauen ein massiver Anstieg des kardiovaskulären Risikos einschließlich einer höheren Mortalitätsrate beobachtet. Diabetes ist bei Frauen der stärkste Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen, die insgesamt 48,2 % der Todesursachen der Frauen und 37,1 % der Männer in Österreich 2009 ausmachten. In einer gepoolten Analyse prospektiver Studien war die Mortalitätsrate bei Männern mit Diabetes Krebs-bedingt (7 vs. 4 per 1.000 Personen-Jahre bei Männern und 4 vs. 3 bei Frauen) und bei Frauen mit Diabetes vaskulär-bedingt (11 vs. 2 per 1.000 Personen-Jahre bei Frauen und 13 vs. 5 bei Männern) besonders stark erhöht im Vergleich zu nicht-diabetischen Gruppen gleichen Geschlechts [3].

Ein niedriger Sozialstatus und schlechte Bildung sind mit einem höheren Risiko für Diabetes verbunden. Auswertungen aus der Gesundheitsbefragung in Österreich 2007 ergaben außerdem, dass der inverse Zusammenhang zwischen Bildungsgrad und Auftreten von Übergewicht und Diabetes bei Frauen stärker ist als bei Männern [4].

Klassifikation und Diagnose

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich, wobei Frauen bei Diabetes mellitus Typ 2 überwiegen (http://www.eatlas.idf.org/); dies liegt auch an der Zunahme bei Mädchen sowie besonders im höheren Alter. Männer scheinen häufiger im mittleren Lebensalter und bei niedrigerem BMI als Frauen einen Diabetes zu manifestieren [5]. Europäische Populations-bezogene Verlaufsbeobachtungen weisen auf eine zwischen den Geschlechtern vergleichbare (Bruneck Study) oder für Männer höhere (KORA S4/F4 Cohort Study) Diabetesinzidenz.

Bezüglich des Stadiums "Prä-Diabetes" liegt bei Frauen häufiger das Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor, während bei Männern die erhöhte Nüchternglukose überwiegt [6]. Bei Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) zeigten Studien, dass sogar bei einem Großteil eine Glukosetoleranzstörung nur anhand erhöhter 2 h-Blutzuckerwerte im OGTT erkannt wurde [7]. Zur höheren IGT-Rate von Frauen könnten deren geringere Körpergröße und fettfreie Masse sowie eine verlängerte Darmglukoseaufnahme beitragen [8].

Metabolisches Syndrom und erektile Dysfunktion

In Europa haben zwischen 30-80 % der Bevölkerung Übergewicht ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern (WHO Regional Office for Europe; http://www.euro.who.int/document/e89858.pdf). Adipositas betrifft häufiger Frauen als Männer, während das Vollbild des Metabolischen Syndroms je nach Definition bei beiden Geschlechtern unterschiedlich häufig beschrieben wird. Während die IDF Kriterien annähernd gleichviele Männer und Frauen mit einem metabolischen Syndrom klassifizieren, sind durch die NCEP-ATP III oder WHO Kriterien mehr Männer als Frauen betroffen [6]. Bei allen Definitionen sind dabei die geschlechtsspezifischen Grenzwerte für HDL-Cholesterin und den Bauchumfang bzw. die "Waist-to-Hip-Ratio" zu beachten. Unabhängig vom BMI ist ein Bauchumfang über 102 cm bei Männern und über 88 cm bei Frauen mit einer Zunahme des Mortalitätsrisikos um ungefähr 30 % bei den beiden Geschlechtern verbunden [9]. Bei Frauen könnte der Bauchumfang ein besserer Prädiktor für Diabetes sein als der BMI.

Bei Männern kann eine erektile Dysfunktion (ED) ein frühes Zeichen einer Stoffwechselstörung oder auch eine Spätkomplikation sein (siehe auch Kapitel "Diabetische Polyneuropathie"). In Studien weisen die Hälfte aller Männer mit einer ED ein metabolisches Syndrom auf. Niedrigere Testosteronspiegel kennzeichnen Diabetiker mit ED und können der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes vorangehen [10]. Eine ED bei Diabetes kann auf eine asymptomatische KHK hinweisen und sogar ein deutlich gesteigertes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko anzeigen. Deshalb ist in der Anamnese sowohl die Frage nach Vorliegen einer ED bei allen Männern mit

Prä-Diabetes oder Diabetes obligat als auch eine weitere vaskuläre Abklärung bei positivem Befund.

Lebensstil und Prävention

Lebensstilmaßnahmen ("diet and exercise") können bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der Hyperglykämie und Risikoreduktion für Diabetes beitragen. Vermehrte körperliche Aktivität in der Freizeit könnte Frauen noch mehr als Männer vor einem Herzinfarkt schützen [11]. Obwohl randomisierte kontrollierte Diabetes Präventions-Studien mindestens zur Hälfte Frauen mit einschlossen, liegen nur wenige geschlechtsspezifische Analysen vor [7]. Acarbose wirkte bei älteren normal-bis übergewichtigen Frauen ohne Hypertonie besser (Stop-NIDDM), Metformin vor allem bei jüngeren adipösen Männern mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (Diabetes Prevention Program [DPP]). Ab einer Gewichtsreduktion von 3 % des Körpergewichts durch Lebensstiländerung profitierten Männer deutlicher in Hinblick auf eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Bei Frauen scheint bereits Prä-Diabetes und das metabolische Syndrom stärker als bei Männern mit erhöhten Inflammationsparametern, einer ungünstigeren Veränderung im Gerinnungssystem und höheren Blutdruckwerten einherzugehen [12]. Dies bestätigt sich auch bei manifestem Diabetes und könnte zum besonders stark erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Frauen beitragen [13].

Des Weiteren wurde für Frauen bestätigt, dass anamnestisch erhobene reproduktive Faktoren (Parität, Zyklusunregelmäßigkeiten, Präeklampsie), sowie insbesondere eine Anamnese eines früheren GDM, mit dem Ausmaß der aktuellen Stoffwechselstörung eng assoziiert sind (DREAM). Frauen mit einem früheren GDM konvertierten außerdem bei vergleichbarer Studienausgangslage bezüglich Insulinresistenz, Körpergewicht und Glukosetoleranzstatus fast doppelt so häufig zu manifestem Diabetes wie jene ohne Gestationsdiabetes in der Anamnese (DPP).

Diese Daten unterstützen bei Frauen die Wichtigkeit der gynäkologisch/geburtshilflichen Anamnese und die Notwendigkeit regelmäßiger, engmaschiger Nachuntersuchung nach GDM (siehe auch Leitlinie GDM). Bei Frauen sind in diesem Zusammenhang noch das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS), das ungefähr 10 % aller Frauen betrifft und durch Insulinresistenz und erhöhte Androgenspiegel charakterisiert ist, als geschlechtsspezifische Risikofaktoren für einen Prä-Diabetes oder Diabetes hervorzuheben, die unbedingt bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung abgeklärt werden sollen.

Multifaktorielle medikamentöse Therapie

Orale Antidiabetika und Insulin

Bezüglich der Effekte der antihyperglykämischen Medikamente sind keine Unterschiede zwischen Männern und



Frauen bekannt, außer dass postmenopausale Frauen unter Glitazontherapie häufiger Knochenbrüche aufweisen. Die Ursache für diesen Geschlechtsdimorphismus ist bisher unklar. Psychosoziale Faktoren beeinflussen allerdings die Krankheitsbewältigung und Coping-Strategien bei Männern und Frauen unterschiedlich [14]. Frauen beschäftigen sich generell intensiver mit ihrer Erkrankung und sind besser über Diabetes informiert als Männer. Zusätzlich spielen bei Frauen emotionale Faktoren und der Bezug zum behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin eine größere Rolle. Männer wiederum profitieren besonders von strukturierten Evidenz-basierten Diabetes-Management-Programmen. Diabetes verschlechtert die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Frauen stärker als bei Männern [15]. Hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle haben Frauen in verschiedenen Querschnittuntersuchungen schlechtere Ergebnisse als Männer. Außerdem scheinen Frauen unter Insulintherapie häufiger von Hypoglykämien zu berichten.

Multifaktorielles Risiko-Management

Frauen mit Diabetes erreichen weniger häufig die Leitlinien-konformen Therapieziele [1, 7, 16], obwohl sie häufiger Arztbesuche tätigen und eine zumindest mit den Männern vergleichbare Compliance haben. Somit könnten diese Gender-Unterschiede auf Unterschiede in der Rate an Comorbiditäten, an Krankheitssymptomen, in der ärztlichen Einschätzung der Gefährdung der Patientinnen und Patienten bzw. dem ärztlichen Kommunikations- und Verordnungsmodus oder aber auch an der allgemein höheren Nebenwirkungsrate in der Pharmakotherapie bei Frauen zurückgeführt werden. Allerdings reagieren Frauen auf bestimmte kardiovaskuläre Risikomarker sogar empfindlicher im Risikoanstieg für Komplikationen als Männer. Frauen haben eine höhere Salz-Sensitivität und reagieren auf Salzzufuhr mit einem deutlicheren Blutdruckanstieg, profitieren aber auch stärker bei Salzrestriktion. Weiter ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks von 10 mmHg bei Frauen mit einer doppelt so hohen Rate kardiovaskulärer Mortalität verbunden wie bei Männern. Ebenso führen hohe Serum-Triglyzeride und niedrige HDL-Cholesterinwerte bei Frauen zu einem höheren Anstieg im kardiovaskulären Risiko. Dennoch zeigen Diabetikerinnen meist höhere LDL-Cholesterinwerte und eine schlechtere Blutdruckeinstellung als Männer mit Diabetes [16-18]. Besorgniserregend ist, dass insbesondere Hochrisiko-Patientinnen mit KHK eine schlechtere Kontrolle modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren aufweisen und weniger häufig eine intensive Lipid-senkende Therapie erhalten als Männer mit KHK [1, 7, 16].

Statine wirken bei Frauen und Männern annähernd gleich, in der Primärprävention konnten aber erst durch Einschluss neuer Studien mit Rosuvastatin eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auch bei Frauen gezeigt werden [19]. Bei den Antihypertensiva ist zu berücksichtigen, dass Frauen für die Auslösung von Arrhythmien

durch QT verlängernde Substanzen empfindlicher sind und bei Beta-Blockern oft niedrigere Dosen als Männern benötigen. ACE Hemmer scheinen bei Frauen die kardiovaskuläre Mortalität weniger stark zu senken, dafür aber eine Nephropathie-Entwicklung stärker zu verzögern, während AT Rezeptor Antagonisten bei Frauen besser wirksam sein könnten [20].

Thrombozytenaggregationshemmer

Eine Aspirintherapie ist bei Frauen mit einer geringeren antithrombotischen Wirkung, allerdings auch mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. Aspirin reduziert bei Frauen im Gegensatz zu Männern nicht das Myokardinfarktrisiko, wohl aber das Risiko für ischämische Insulte [21]. Viele Studien zeigen dass Frauen mit kardiovaskulärem Risiko seltener Aspirin erhalten als Männer obwohl für Frauen mit Diabetes eine Aspirintherapie (75–325 mg/tag) empfohlen wird (Evidenzlevel B) [22].

Makrovaskuläre Komplikationen

Während bei diabetischen ebenso wie bei den nicht-diabetischen Männern die kardiovaskuläre Mortalität im letzten Jahrzehnt abnahm, bleibt die Rate bei Frauen mit Diabetes unverändert hoch oder steigt sogar tendenziell an [23, 24]. Das relative Risiko für Tod durch KHK ist bei Frauen mit Diabetes doppelt so hoch wie bei Männern im Vergleich zu nicht-diabetischen Männern. Nach einem Myokardinfarkt haben Frauen eine schlechtere Prognose. Die Symptome eines akuten Koronarsyndroms sind bei Frauen oft komplex und untypisch mit stärkerer vegetativer Ausprägung (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Hals-, Kiefer- oder Rückenschmerzen, etc.) und werden deshalb häufig fehlinterpretiert; zusätzlich ist die nichtinvasive Diagnostik, insbesondere die Ergometrie, wenig aussagekräftig. Hypertonie ist besonders bei Frauen mit Diabetes ein wichtiger Risikofaktor für KHK aber auch für Herzversagen. Die cerebrovaskuläre Mortalität ist bei Frauen mit Diabetes höher als bei Männern [25].

Daraus folgt, dass die Blutdruckkontrolle bei Frauen strikt verfolgt werden muss. Die nicht-invasive Diagnostik der KHK hat bei Frauen eine besonders niedrige Sensitivität und Spezifität. Rauchen ist bei Frauen mit einem um 25 % höheren Risiko für Myokardinfarkte verbunden als bei Männern und sollte bei beiden Geschlechtern bei Diabetes unbedingt vermieden werden.

Mikrovaskuläre Komplikationen

Nephropathie

Prä-menopausale Frauen ohne Diabetes sind gegenüber der Entwicklung einer Proteinurie und Nephropathie aufgrund der Östrogenwirkung besser geschützt als Männer, während bei Diabetes die Datenlage derzeit



inkonklusiv ist und Frauen in manchen Untersuchungen sogar eine stärkere Progression der Nephropathie aufwiesen [7, 26]. BMI, Alter und höhere Blutzuckerwerte scheinen bei Männern stärkere Prädiktoren für einen Nierenfunktionsverlust darzustellen. Zu beachten ist weiter, dass Frauen mit Diabetes ein besonders hohes Risiko für Harnwegsinfekte haben, welche konsequent behandelt werden müssen.

Retinopathie und Neuropathie

Bei diesen Spätkomplikationen sind bisher keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede beobachtet worden. Bei Entwicklung eines Typ 1 Diabetes nach dem 15. Lebensjahr zeigen Männer ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens und einer proliferativen Retinopathie als Frauen [27].

Diabetes-assoziierte Erkrankungen

Tumore

Diabetes ist mit einem höheren Krebsrisiko verbunden, wobei Übergewicht eine zusätzliche wichtige Rolle spielt. Frauen mit Diabetes haben ein höheres Risiko für Brustkrebs und ein doppelt so hohes Risiko für Endometriumkarzinome, während bei Männern das Risiko für Prostatakarzinome etwas niedriger ist [28]. Außerdem ist bei beiden Geschlechtern das Risiko für Pankreaskarzinome, Darmkrebs und Leberkrebs deutlich erhöht. Frauen mit Diabetes nehmen seltener an Vorsorgeuntersuchungen (Mammographie) teil. Bei beiden Geschlechtern ist auf die Durchführung der allgemein empfohlenen Screening-Untersuchungen unbedingt zu achten.

Osteoporose

Diabetes ist mit einem höheren Osteoporose- und Frakturrisiko assoziiert, wobei der Knochenstoffwechsel und die Knochenqualität – selbst bei erhaltener Knochenmasse – ungünstig verändert sind. Männer mit Neuropathie scheinen besonders gefährdet [29]. Männer und Frauen mit Diabetes sollen auf ihr individuelles Osteoporose-Risiko untersucht werden.

Depressionen

Diabetes ist häufig mit depressiven Störungen verbunden, welche bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern diagnostiziert werden, aber bei Männern häufig nicht erkannt werden. Es soll deshalb bei beiden Geschlechtern regelmäßig auf das Vorliegen einer Depression geprüft werden (siehe Leitlinie psychische Erkrankungen).

Zusammenfassung

Auch wenn derzeit noch viele Fragen in Bezug auf biologische und psychosoziale geschlechtsspezifische Aspekte in der Entstehung, Prävention und Therapie des Diabetes offen sind und eine wichtige Aufgabe und Herausforderung für zukünftige Forschung darstellt, muss dennoch auf Basis der derzeitigen stetig zunehmenden Erfahrungen und Erkenntnisse bereits eine geschlechtssensible medizinische Betreuung der Patientinnen und Patienten in der Praxis gewährleistet werden. Insbesonders ist auf eine konsequente Leitlinien-konforme Therapie modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern zu achten.

Interessenskonflikt

A. K. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

F. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten:Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, Sanofi Aventis Takeda.

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich KEIN Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

- Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, et al, Writing group for the partnership for gender-specific medicine. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. Gend Med. 2006;3:131-58.
- 2. Tobias M. Global control of diabetes: information for action. Lancet. 2011;378(9785):3-4.
- The emerging risk factor collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364:829-41.
- Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, Rieder A. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. BMC Public Health. 2012;12:392.
- Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Wild SH, Sattar N, Scottish, Diabetes Research Network Epidemiology Group. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? Diabetologia. 2011;54:3003-6.
- 6. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care. 2003;26:61-9.
- Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter. Eur J Clin Invest. 2009;39(8):631-48.
- 8. Anderwald C, Tura A, Winhofer Y, Krebs M, Winzer C, Bischof MG, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Glucose absorption in gestational diabetes mellitus during an oral glucose tolerance test. Diabetes Care. 2011;34:1475–80.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al, EPIC study group. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. New Engl J Med. 2008;359:2105–20.
- Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. J Androl. 2009;30:23–32.
- 11. Held C, Iqbal R, Lear SA, Rosengren A, Islam S, Mathew J, Yusuf S. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. Eur Heart J. 2012;33:452–66.
- 12. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. Diabetes Care. 2007;30:354–9.
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? the British regional heart study and British women's heart health study. Diabetologia. 2012;55:80-7.
- 14. Kacerovsky-Bielesz G, Lienhardt S, Hhagenhofer M, Kacerovsky M, Forster E, Roth R, Roden M. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2009;52:781–8.
- 15. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabet Med. 2011. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x.

- Gouni-Berthold I, Berthold H, Mantzoros C, Böhm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008;31:1389-91.
- 17. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S, Luger A, Lemmens-Gruber R. Sexspecific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. Gend Med. 2010;7:571-83.
- Göbl C, Brannath W, Bozkurt L, Handisurya A, Anderwald C, Luger A, Krebs M, Kautzky-Willer A, Bischof MG. Sexspecific differences in glycemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. Gend Med. 2010;7:593-9.
- 19. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation. 2010;121:1069-77.
- Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294:R1220-4.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005;352:1293–304.
- 22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. Circulation. 2011;123:1243-62.
- 23. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. CMAJ. 2007;176:S1-44.
- 24. Eliasson M., Jansson JH, Lundblad D, Näslund U. The disparity between long-term survival in patients with and without diabetes following a first myocardial infarction did not change between 1989 and 2006: an analysis of 6776 patients in the Northern Sweden MONICA Study. Diabetologia. 2011;54:2538-43.
- 25. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. Diabetologia. 2006:49:2859-65.
- 26. Maric C. Sex, diabetes and the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2009. doi:10.1152/ajprenal.90505.2008.
- 27. Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop PH, FinnDiane Study Group. Sex-related differences in the long-term risk of microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. Diabetologia. 2011;54(8):1992–9.
- 28. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:11–24.
- 29. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, Luger A, Kautzky-Willer A. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. Gend Med. 2012;9(3):187-96.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:97–99 DOI 10.1007/s00508-012-0280-4

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Migration und Diabetes

Kadriye Aydinkoc, Karin Schindler, Alexandra Kautzky-Willer, Bernhard Ludvik, Peter Fasching

© Springer-Verlag Wien 2012

Migration and Diabetes

Summary The article deals with the demographic data of migration in Austria and with therapeutic advice concerning drug therapy and diabetes education for patients with migration background. In this context socio-cultural specifics are discussed. These suggestions are seen complementary to the general treatment guidelines of the Austrian Diabetes Association.

Keywords: Migration, Diabetes mellitus, Drug therapy, Education

Zusammenfassung Der Artikel beinhaltet demographische Grundlagen und therapeutische Empfehlungen hinsichtlich medikamentöser Therapie und Diabetesschulung bei Personen mit Migrationshintergrund. Dabei wird auf spezielle sozio-kulturelle Spezifka Bezug genommen. Der Beitrag versteht sich als Ergänzung zu den generellen Leitlinienempfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft.

Schlüsselwörter: Migration, Diabetes Mellitus, Medikamentöse Therapie, Schulung

Diese Leitlinie versteht sich als Ergänzung zu den vorliegenden Empfehlungen der ÖDG und bezieht sich auf PatientInnen mit Migrationshintergrund.

Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipen gelten auch bei dieser Personengruppe. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, sozio-kultureller Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein.

Demographie

PatientInnen mit Migrationshintergrund werden definiert als Menschen, deren beide Elternteile im Ausland geboren wurden. PatientInnen, die selbst im Ausland geboren wurden, gelten als MigrantInnen der 1. Generation, deren Kinder (mit Geburtsort im Inland) als MigrantInnen der 2. Generation [1].

In Österreich waren am 1.12.2011 insgesamt 923.612 MigrantInnen registriert [2]. Die größte Gruppe kommt aus dem ehemaligen Jugoslawien (294.000), gefolgt von TürkInnen (113.000). Vierundvierzig prozent der MigrantInnen mit Nicht-Österreichischer Staatsbürgerschaft leben in Wien [2], 118.425 MigrantInnen wurden in den letzten zehn Jahren in Wien eingebürgert [3].

Derzeit geht man von einer Diabetesprävalenz von 5% bei ÖsterreicherInnen und bis zu 10% bei MigrantInnen aus, wobei man von einer hohen Dunkelziffer nichtdiagnostizierter PatientInnen ausgeht.

In Wien konnte anhand einer Patientenbefragung eine Diabetesprävalenz bei den türkischen MigrantInnen mit 10% bestätigt werden [4].

Die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, ist bei MigrantInnen im Vergleich zu ÖsterreicherInnen bei den Männern 1,39 mal und bei Frauen 3,4 mal höher [5].

Mögliche Barrieren in der Diagnostik und Therapie von Migrantlnnen mit Diabetes

MigrantInnen haben, bedingt durch den anderen kulturellen Hintergrund, häufig auch ein anderes Verständnis von Gesundheit, Gesundheitsvorsorge und Krankheit als in Österreich Geborene. Das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit sowie den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren unterscheidet sich häufig ebenfalls von jenem österreichischer Pati-

Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

K. Schindler · A. Kautzky-Willer · B. Ludvik Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich



K. Aydinkoc (\boxtimes) · P. Fasching

^{5.} Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie,

entInnen [6]. Zudem verändern sich sowohl Lebensstil und insbesondere Ernährungsgewohnheiten als Folge der neuen sozialen und ökonomischen Bedingungen.

Der kulturelle Hintergrund und in manchen Fällen mangelnde Sprachkompetenz, Analphabetismus, niedriger sozioökonomischer Status können daher den Zugang zu Vorsorge und Behandlung behindern. Dies drückt sich auch in dem geringen Prozentsatz der MigrantInnen, die Gesundenuntersuchungen in Anspruch nehmen [5].

Behandlung von DiabetikerInnen mit Migrationshintergrund in der Praxis

Allgemeine Rahmenbedingungen

Ziele sind die Ermöglichung eines optimalen Wissenstransfers und die Stärkung der Eigenverantwortung der PatientInnen. Um das Wissen über Diabetes, Gestationsdiabetes, die Therapie und den Zusammenhang zwischen der Erkrankung und Lebensstil zu erhöhen, erscheint es sinnvoll, entsprechende *Informationensveranstaltungen* in der jeweiligen Gemeinschaft (*Community*) unter Einbeziehung aller beteiligten Interessensgruppen (*Stakeholder*) (z. B. Kulturvereinen, Religionsgemeinschaften, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften) durchzuführen.

In großen Ballungsräumen und Schwerpunktzentren ist die Einrichtung kultursensitiver Diabetes-Ambulanz-Sprechstunden mit entsprechend geschultem Personal (mit speziellem Wissen und Verständnis über den kulturellen Einfluss auf die Behandlung) in Erwägung zu ziehen). Weiters sollte ein muttersprachlich, dem Bildungsstand und den Lebensgewohnheiten angepasstes Schulungs- und Behandlungsangebot bereitgestellt werden (an Hand des Vorzeigemodels Wilhelminenspitals) [7]. Interkulturelle Inhalte sollen bereits bei der Ausbildung der Angehörigen von Gesundheitsdiensten (DiabetesberaterInnen, DiätologInnen, Pflegepersonal, ÄrztInnen, etc.) eingebracht werden. Zudem empfiehlt sich, bikulturelles und mehrsprachiges Personal verstärkt in Gesundheitsberufen auszubilden und zu fördern.

Bei der Anamnese und der Therapie ist es wichtig, religiös bedingte Einstellungen sowie interfamiliäre – und ev. patriarchale Gesellschaftsstrukturen zu beachten. Diese sollten auch bei der Organisation der Behandlungsstrukturen berücksichtigt werden.

Sprache

Auf eine adäquate Übersetzung (DolmetscherInnen, KulturübersetzerInnen) ist unbedingt großer Wert zu legen, Kinder als ÜbersetzerInnen sind in der Regel ungeeignet. Sollten keine muttersprachliche ÜbersetzerInnen zur Verfügung stehen, können auch *erwachsene* Angehörige mit eingebunden werden. Es kann gegebenenfalls auf eine andere Sprache ausgewichen werden,

oder Krankenhauspersonal mit der entsprechenden Muttersprache und unter Berücksichtigung der Schweigeverpflichtung mit einbezogen werden.

Unter Bedachtnahme, dass Diabetes in den meisten Fällen eine lebenslange Erkrankung ist, soll auch zur Stärkung der Eigenverantwortung und der Selbsthilfefähigkeit den PatientInnen der Erwerb von Sprachkompetenz empfohlen werden.

Schulungen und Schulungsmaterial

Sowohl kultursensitive Einzelschulungen als auch Zielgruppen-adaptierte Gruppenschulungen ermöglichen eine effektive Kommunikation und Information über Diabetes und die Therapie. Schulungsmaterial mit kultursensitiven Beispielen sollte in der jeweiligen Muttersprache zur Verfügung stehen. Um auch AnalphabetikerInnen mit Diabetes erreichen zu können, ist eine entsprechende Bebilderung und die Verwendung von Piktogrammen und Abbildungen von Speisen in Originalgröße anzustreben.

Bei Sehbehinderung und Analphabetismus ist der Einsatz von sprechenden Blutzuckermessgeräten zu empfehlen (auch in Fremdsprachen zu erhalten).

Weitere Einflussfaktoren

Religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften sind natürlich zu berücksichtigen. In besonderen Fällen kann es förderlich oder nötig sein, dass Patient und Behandler das gleiche Geschlecht haben.

Interessensk onflikt

K. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mittglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Meyer Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich kein Interessenskonflikt vorliegt.

K. S. es besteht kein Interessenskonflikt.

A. K.-W. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Meyers Squibb, GlaxoSmith-Kline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure.

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich kein Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst) rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

- N. N. Conference of European Statisticians recommendations for the 2010 censuses of population and housing. ed.: United Nations, 2006.
- Austria S. Statistisches Jahrbuch zu Migration & Integration; 2011.

- Statistik A. Bevölkerung zu Jahresbeginn seit 1981 nach zusammengefasster Staatsangehörigkeit. In: Austria S, editor. 2008.
- K. Aydinkoc et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen, ÖDG-Herbsttagung. 2011. www.oedg.org/pdf/1111_OEDG_JT_Programm. pdf. Zugegriffen: 1. Sept. 2012.
- Statistik A, Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007, Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend. Sozio-demographische und sozio-ökonomische Determinanten von Gesundheit. 2007.
- Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A, Merbach M, Siefen RG. Migration und Gesundheit. Psychosoziale Determinanten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2006;9:873–83.
- Gesundheitspreis der Stadt Wien. 2011. www.wien.gv.at/ rk/msg/2011/12/15006.html. Zugegriffen: 1. Sept. 2012.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:100–103 DOI 10.1007/s00508-012-0290-2

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Positionspapier: Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus

Raimund Weitgasser, Heidemarie Abrahamian, Martin Clodi, Werner Fortunat, Heinz Hammer

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Position paper: Exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus

Summary Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients is frequent. Studies based on fecal elastase-1 measurement give prevalence rates of about 50 % in type 1 and 33 % in type 2 diabetic patients. Nevertheless, not all patients report typical symptoms like diarrhea, steatorrhea and weight loss. For indirect testing the determination of fecal elastase-1 has the highest sensitivity and specificity. This test should be performed at least in all symptomatic patients. For differential diagnosis celiac disease (with a prevalence of about 3-5 % of type 1 diabetic patients), autonomic neuropathy, but also diseases

like irritable colon and gastrointestinal tumors have to be taken into account. Patients with symptoms and a fecal elastase-1<100 $\mu g/g$ should be treated with pancreas enzymes in adequate daily doses administered at main meals. Treatment improves symptoms significantly, supply with fat soluble vitamins is normalised, risk for osteoporosis is reduced. An improvement of glucose metabolism is but not seen in all studies. A pancreatogenic diabetes, also termed as type 3c diabetes, has not primarily to be treated with insulin, often—at least initially—treatment with oral antidiabetic drugs is possible and sufficient.

Zusammenfassung Die exokrine Pankreasinsuffizienz bei Diabetes-Patienten ist häufig. Auf Basis der fäkalen Elastase-1 erhobene Studiendaten beschreiben Prävalenzen von etwa 50 % bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und 33 % bei Typ 2 Diabetes. Allerdings berichten nicht alle Patienten über die klassischen Symptome mit Durchfällen, Steatorrhoe und Gewichtsabnahme. Die invasive Diagnostik ist der Goldstandard, unter den indirekten Tests weist die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Die Testung auf fäkale Elastase-1 sollte zumindest bei allen symptomatischen Patienten durchgeführt werden. Differentialdiagnostisch sind unter anderem Erkrankungen wie Zöliakie (betrifft ca. 3-5 % aller Patienten mit Typ 1 Diabetes) und autonome Neuropathien des Magen-Darm-Traktes, aber auch Diabetes-unabhängige Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Karzinome zu berücksichtigen. Symptomatische Patienten mit einer fäkalen Elastase-1<100 µg/g sollten mit Pankreasenzymen in ausreichender Dosierung adäquat therapiert werden. Die Therapie verbessert die Symptomatik signifikant, die Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen wird normalisiert, das Osteoporoserisiko positiv beeinflusst. Eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage lässt sich hingegen nicht in allen Studien dokumentieren.

Ein pankreopriver, auch als Typ 3c bezeichneter Diabetes, muss nicht zwangsläufig mit Insulin behandelt

R. Weitgasser (⊠)

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus, Salzburg, Österreich

E-Mail: raimund.weitgasser@diakoniewerk.at

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

H. Abrahamian

Interne Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich

M. Clod

Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

M. Clodi

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

W. Fortunat

Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Wolfsberg, Wolfsberg, Österreich

H. Hammer

Universitätklinik für Innere Medizin, LKH – Universitätsklinik Graz, Graz, Österreich

werden, auch eine Behandlung mit oralen Diabetespräparaten ist – zumindest initial – oft möglich.

Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes

Als Goldstandard zur Diagnose der EPI gelten direkte (Enzym-)Messungen, die eine endoskopische Untersuchung mit Aspiration von Duodenalsekret nach intravenöser Verabreichung von Sekretin und Cholezystokinin notwendig machen [23]. Mit dieser invasiven Methode konnte bei bis zu 43 % der Patienten mit Diabetes eine EPI nachgewiesen werden. Neuere Studien verwenden indirekte Tests zur Diagnostik, insbesondere die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl. Damit wurden vergleichbare EPI-Prävalenzen zwischen 26 und 57 % bei Patienten mit Typ 1 Diabetes beschrieben [12, 14, 16, 20, 21, 24]. Eine schwere EPI, definiert als Elastase-1-Konzentration im Stuhl<100 μg/g wurde dabei bei 25 % der Patienten festgestellt. Für Typ 2 Diabetes Patienten gibt es Daten, die für ca. jeden dritten Patienten eine EPI beschreiben, wobei mehr als die Hälfte der Patienten - insgesamt rund 15 % - eine schwere EPI aufweisen [3, 14, 16, 33, 38]. Eine große Klassifikationsstudie mit 1922 Diabetes-Patienten prüfte anhand der verfügbaren Befunde und Daten die bisherige Diabetes-Klassifikation [8]. Die Klassifizierung des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen: Typ 1 DM, Typ 2 DM, andere spezifische Diabetes-Typen mit unterschiedlicher Pathogenese und Gestations DM. Unter den anderen spezifischen Diabetestypen wird auch der pankreoprive DM gereiht. In der Studie zeigte sich, dass mindestens 8 % der zuvor als Typ 1 oder 2 klassifizierten Patienten der Gruppe 3, "andere spezifische Diabetes-Typen" zuzuordnen waren [17]. Ältere Publikationen sprechen von einer deutlich niedrigeren Prävalenz von nur 0,5-1,15 % pankreatopriv bedingter Diabetesfälle [1,

Pathophysiologie der Doppelerkrankung des Pankreas

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz kommt es über unterschiedliche Mechanismen häufig auch zu einer Schädigung des endokrinen Pankreas und umgekehrt bei endokriner Pankreasinsuffizienz häufig auch zu einer Schädigung des exokrinen Anteiles. Ätiopathogenetisch ist der gemeinsame Ursprung von exokrinen und endokrinen pankreatischen Vorläuferzellen ein wesentlicher Aspekt. Weiters kommt es im Rahmen einer Entzündung des Pankreas zu einer Störung der β -Zellregeneration mit folgender Reduktion der β -Zellmasse [2, 19, 39].

Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Wegweisend ist hierzu die Anamnese. Typisch für eine EPI sind Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blähungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Übelkeit und Erbrechen [25]. Patienten mit einer Steatorrhoe, welche sich allerdings erst bei einer Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion um 60–90 % entwickelt, sind gefährdet für eine Mangelernährung [25]. Dabei besteht eine eindeutige Korrelation zwischen niedrigen Stuhl-Elastasewerten, erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und einer Osteoporose [31, 36].

Bei entsprechender Symptomatik folgt zur weiteren Diagnostik ein Funktionstest. Die Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl mittels Immunassay gilt als Standardtest, welcher mit direkten Tests und den mittels ERCP erhobenen Befunden korreliert [13, 28, 29, 35]. Bei der Elastase-1 handelt es sich um eine Endoprotease des pankreatischen Verdauungsenzym-Sekrets, welches während der Darmpassage nicht gespalten wird und sich daher in ca. 5-facher Konzentration im Stuhl angereichert detektieren lässt [24]. Bei EPI sinkt die Stuhlkonzentration der Elastase-1 und eignet sich damit als Marker der exokrinen Pankreasfunktion. Die Sensitivität des Tests liegt bei ungefähr 65 % für den Nachweis einer leichten und bis zu 100 % für den Nachweis einer schweren EPI, die Spezifität beträgt über 90 % [28, 35].

EPI-Screening bei Diabetespatienten

Bei der relativ hohen Prävalenz der EPI erscheint ein Screening bei Diabetes-Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blähungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Übelkeit und Erbrechen) sinnvoll [4, 7, 9, 15, 30, 32].

Differentialdiagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen ergeben sich aus der genannten Symptomatik der EPI [25]. Bei Diabetes-Patienten ist zusätzlich an eine autonome Neuropathien des Magen-Darm-Traktes sowie an gastrointestinale Nebeneffekte oraler Antidiabetika (Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga) zu denken (18). Auch Zuckeraustauschstoffe wie die häufig verwendete Fruktose oder Sorbit können bei Unverträglichkeit vergleichbare Symptome machen. Die Diagnose einer Gastroparese kann mit einer Magenszintigraphie erfolgen, Ein Laborscreening, die sonographische und endoskopische Abklärung, sowie der Wasserstoff-Atemtest zum Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung im Dünndarm ergänzen die differentialdiagnostischen Maßnahmen [27]. Zusätzlich ist der Ausschluss eines Pankreaskarzinoms wichtig, welches bei Diabetes im Vergleich zur nichtdiabtischen Bevölkerung häufiger auftritt.

Weitere Differentialdiagnosen sind in Tab. 1 zusammengefasst [22, 26].



Tab. 1. Differentialdiagi zienz	nose der exokrinen Pankreasinsuffi-
Differentialdiagnose	Diagnostische Optionen
Reizdarmsyndrom	Anamnese (Rom-Kriterien), Koloskopie
Funktionelle Dyspepsie	Manometrie, Sonographie, Endoskopie, Rom-Kriterien
Gastroösophagaler Reflux	Gastroskopie, probatorische Therapie
Gastrointestinale Karzinome	Gastroskopie
Kolorektal	Koloskopie
Magen	(Kontrastmittel-)Sonographie
Gallenwege	MRT, CT
Pankreas	Endosonographie
Leber	ERCP
Zöliakie	Transglutaminase-IGA-Antikörper, endomysiale Antikörper
	IgA quantitativ
Gallenweg/-stein-Erkran-	Oberbauch-Sonographie,
kungen	Endosonographie, MRCP, ERCP, antimito- chondriale Antikörper
Entzündliche Darmerkran-	Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie
kungen	Dünndarm-MR
Bakterielle Dünndarmfehl- besiedelung	Glukose-Wasserstoff-Atemtests, Stuhlkultur, Dünndarm-MR
Nichtalkoholische Steatohe- patitis (NASH)	Oberbauch-Sonographie, Labor
Autonome Neuropathie des Magen-Darm-Trakts	Magenentleerungsszintigraphie, Ausschluss/Nachweis von Neuropathie-Symptomen an anderen Organen
Nebenwirkungen der Diabe- testherapie, z. B. Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga	Anamnese

Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die Therapie der EPI besteht in einer ausreichenden Substitution von Pankreasenzymen. Bei schwerer Pankreasinsuffizienz sind pro Gramm Fett 2000 bis 4000 Einheiten Lipase nötig. Die Dosisfindung richtet sich nach den klinischen Beschwerden des Patienten mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit. Eine Ernährungsberatung zum möglichst guten Einschätzen der Fettmenge in der Nahrung und zur Vorbeugung von Mangelzuständen sollte zusätzlich erfolgen. Die Evidenz für die Behandlung der Malabsorption durch Pankreasenzymsekretion ist sehr gut [5-7, 10, 25, 27, 34, 37].

Ob durch eine Pankreasenzymsubstitution und die damit möglicherweise verbesserte und besser abschätzbare Nährstoffresorption auch die Diabeteseinstellung verbessert wird ist unklar – diesbezüglich fehlen randomisierte, kontrollierte, prospektive Studien.

Interessenskonflikt

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca,

Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A.Menarini, Merck Serono, Merck Sharp& Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

W. F. es besteht kein Interessenskonflikt.

H. F. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Takeda.

- Alberti K. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tiengo AAK, Del Prato S, Vranic M, Herausgeber. International Congress Series 762. Amsterdam: Excerpta Medica; 1988. S. 7–20.
- Apte M, Pirola RC, Wilson JS. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. Antioxid Redox Signal. epub 2011 Juli 5.
- 3. Bretzke G. [Diabetes mellitus and exocrine pancreas function]. Z Gesamte Inn Med. 1984;39:388-90.
- 4. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, et al. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? Diabetes Care. 2006;29:719-21.
- 5. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? Adv Med Sci. 2011 Jun 1;56(1):1-5.
- Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jul;9(7):541-6.
- Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. Diabetologia 1980;19:198–204.
- Ewald NKC, Raspe A, Klör HU, Bretzel RG, Hardt PD. Diabetes mellitus Typ 3c. Ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild? Erste Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 1922 Patienten. Diabetes mellitus Typ 3c. Ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild? Erste Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 1922 Patienten. 41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 25.–27. Mai 2006, Poster 399 (Abstract) Diabetologie 2006;1:147.
- Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, et al. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. Eur J Med Res. 2009;14:118–22.



- 10. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S, Whitcomb DC. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2011 May;33(10):1152-61.
- Günther O. Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Berlin: Akademie; 1961.
- Hardt PD, Klör HU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: Johnson CD, Imrie CW, Herausgeber. Pancreatic disease towards the year 2000. Heidelberg: Springer; 1998.
- 13. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, et al. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas 2002;25:e6-9.
- Hardt PD, Killinger A, Nalop J, et al. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pancreatology 2002;2:30-3.
- Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. Pancreatology 2003;3:395–402.
- 16. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. Dig Dis Sci. 2003;48:1688-92.
- 17. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care. 2008;31(Suppl 2):165-9.
- 18. Haslbeck MLD, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 05/2004; 2004.
- 19. Hayden MR, Patel K, Habibi J, Gupta D, Tekwani SS, Whaley-Connell A, Sowers JR. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. J Cardiometab Syndr. 2008 Fall;3(4):234-43.
- Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. Z Gastroenterol. 2001;39:823–30.
- 21. Kaufmann C. Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im diabetologischen Krankengut. Inauguraldissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen; 2008.
- Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. Am J Physiol. 1997;272:G632-7.
- 23. Lankisch P. Pankreasfunktionstests ist der beste gerade gut genug? Dtsch Ärztebl. 1999;96:344–6.

- 24. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. Digestion 1982;25:211-6.
- 25. Layer PFJ, Ledochowski M, Beglinger C, Hardt PD, Hammer H. Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz. J Gastroenterol Hepatol Erkr. 2008;6:28–33.
- 26. Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. Gastroenterology 1997;112:1624–34.
- 27. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elast-ase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 May 31;8(7):405-15.
- 28. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996;39:580-6.
- Loser C, Mollgaard A, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. 13C-starch breath test-comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. Z Gastroenterol. 1997;35:187-94.
- 30. Mancilla AC HHC, Tobar AE, Orellana NI, Pineda BP, Castillo MI, Ledezma RR, Berger FZ. Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase. Rev Med Chil. 2006;134:407-14.
- 31. Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. Am J Gastroenterol. 1997;92:867–71.
- 32. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 2003;98:2672–5.
- 33. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1056-61.
- 34. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Jun;24(3):337-47.
- 35. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, et al. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. Clin Chem. 1996;42:222-6.
- 36. Teichmann JLU, Hardt P, Schnell-Kretschmer H, Stracke H, Bretzel RG, Kloer HU. Decreased pancreatic elastase 1 content: an independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. Bone 2001;28(Suppl):194.
- 37. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Aust. 2010 Oct 18;193(8):461-7.
- 38. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ersoy C, Yilmaz M, Tokullugil HA. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. Turk J Gastroenterol. 2005;16:75–80.
- 39. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. Pancreas. epub 2011 June 23.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:104–106 DOI 10.1007/s00508-012-0281-3

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Positionspapier der ÖDG: Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen

Martin Clodi, Michael Resl, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Föger, Raimund Weitgasser

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Antihyperglycaemic Therapy in Critically III Patients

Summary Hyperglycemia frequently occurs in critically ill patients resulting in major complications like an increased cardiovascular event rate or an increased incidence of infections. Based on the currently available evidence insulin therapy should be initiated in patients with blood glucose levels above 180 mg/dl. Blood glucose values should be maintained between 180 and 140 mg/dl. In surgical patients lower target values ranging from 140 to 110 mg/dl should be applied. After transition to the general ward a complete workup of diabetes mellitus should be performed.

Keywords: Critically ill, Antihyperglycaemic therapy, Blood glucose targets in critically ill

Zusammenfassung Die Hyperglykämie ist ein häufiges Phänomen bei kritisch kranken Patienten, welches zu Komplikationen wie einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate bzw. einem gesteigerten Infektrisiko führt. Basierend auf der aktuell verfügbaren Datenlage sollte eine blutzuckersenkende Therapie mittels intravenösem Insulin ab einem Blutzuckerwert von 180 mg/dl eingeleitet werden. Der Blutzuckerspiegel sollte zwischen

140 und 180 mg/dl gehalten werden. Bei chirurgischen Patienten sind niedrigere BZ-Werte zwischen 110 und 140 mg/dl anzustreben. Nach der Transferierung auf eine "Normal-Station" sollte eine formelle Glukosediagnostik betrieben werden.

Schlüsselwörter: Kritisch kranke Patienten, Blutzuckertherapie, Blutzuckerzielwerte

Diese Leitlinie wurde für die Therapie von Erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen erstellt. Die Graduierung der Evidenz erfolgte entsprechend den Empfehlungen der ADA 2011.

Bei akut kranken Patienten kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche die Mortalitätsrate unabhängig von einem vorbekannten Diabetes mellitus erhöht. Generell bewirkt die Hyperglykämie eine Vielzahl an Komplikationen wie beispielsweise eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate oder eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen. Weiters wirkt die Hyperglykämie proinflammatorisch und verzögert die Wundheilung [1].

Die Dekompensation eines bereits vorhandenen Diabetes ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Hyperglykämien bei kritisch kranken Patienten. Generell werden drei unterschiedliche Ätiologien in der Literatur beschrieben:

- Patienten mit bereits bekanntem Diabetes,
- Patienten mit noch unerkanntem Diabetes,
- krankheitsassoziierte Hyperglykämie, welche nach Entlassung nicht mehr nachweisbar ist.

Eine Unterscheidung der beschriebenen Ätiologien kann mit Hilfe der Anamnese, bzw. des HbA1c Wertes erfolgen, wobei bei einem HbA1c-Wert > 6,5 % mit hoher Sicherheit von einem primär unerkanntem Diabetes auszugehen ist [2].

Aus heutiger Sicht ist nicht eindeutig geklärt, ob die Hyperglykämie während eines Aufenthaltes auf der Intensivstation immer als Prädiabetes zu werten ist, da nur ein geringer Anteil dieser Patienten nach Entlassung tatsächlich einen manifesten Diabetes mellitus entwi-

M. Clodi () · M. Resl Konventspital Barmherzige Brüder Linz, Abteilung für Innere Medizin Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich E-Mail: martin.clodi@meduniwien.ac.at

H. Abrahamian

Interne Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich

B. Föger

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg, Salzburg, Österreich

ckelt. Dennoch ist nach vollständiger Genesung eine formelle Diagnostik erforderlich.

In Analogie zu den aktuellen Konsensus-Statements der American Diabetes Association und der Endocrine Society sollte eine Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten ab Blutglukosewerten ≥180 mg/dl initiiert werden. Nach Beginn der Insulintherapie liegt der Glukose-Zielbereich zwischen 140 und 180 mg/dl. Basierend auf der heute verfügbaren Datenlage gilt die kontinuierliche Insulininfusion nach wie vor als Mittel der Wahl für die optimale Blutzuckertherapie [2]. Für die Auswahl des Insulins (Human- oder Analoginsulin) gibt es derzeit keine konklusiven Daten, welche vorteilhafte Effekte einer Therapie mit Analoginsulinen im Vergleich zu Humaninsulinen belegen.

Die wissenschaftliche Evidenz für diese Empfehlungen, wurde innerhalb der letzten Jahre durch zahlreiche große Studien und Metaanalysen geschaffen [3–5]. Dennoch wird die Qualität der Daten darunter auch die der NICE-Sugar Studie und der "Van den Berghe" Studien in einer Empfehlung des American College of Physicians als mittelmäßig eingestuft [4]. Dieser Empfehlung zu Folge existiert bis heute keine einzige Arbeit, deren Evidenz als hochwertig zu beurteilen wäre.

Im Rahmen der NICE-Sugar Studie (6.104 Patienten), welche zu den aktuellsten, und auch größten Studien zählt, wurden die Effekte unterschiedlicher Blutzuckerzielwerte auf Mortalität untersucht. Am Beginn der Studie wurden die Patienten in eine intensivierte Therapiegruppe (81-108 mg/dl), und eine Standard-Therapiegruppe (144-180 mg/dl) randomisiert. Die Patienten der intensivierten Therapiegruppe hatten verglichen mit den Patienten der Standardgruppe eine signifikant höhere 90-Tage Mortalitätsrate (27,5 vs. 24,9 %). Dieser Effekt war unabhängig von der Art der Intensivstation (Intern oder Chirurgisch). Die Frequenz schwerer Hypoglykämien war in der intensivierten Therapiegruppe mit 6,8 % signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 0,5 %. Die genauen Ursachen für die gesteigerte Mortalität in der intensivierten Therapiegruppe sind allerdings unklar [6].

Entgegen dieser Ergebnisse konnte eine Studie von Van den Berghe und Kollegen eine Reduktion der Mortalität durch eine intensivierte Blutzuckertherapie bei Patienten, einer chirurgischen Intensivstation darstellen [7]. In dieser Studie wurde Blutzuckerwerte zwischen 80 und 110 mg/dl angestrebt.

Eine rezent durchgeführte Metaanalyse von Griesdale und Kollegen, welche die Daten aller wichtigen Studien beinhaltet, konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 7 % bewirkt durch eine intensivierte Insulintherapie zeigen [3].

Die meisten Studien haben belegt, dass eine intensivierte Therapie das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich erhöht.

Entsprechend dieser Metaanalyse und den Daten von Van den Berghe profitieren gerade Patienten chirurgischer Intensivstationen am meisten von einer strikten Blutglukosekontrolle (Relatives Risiko 0,63).

Bei Patienten internistischer Intensivstationen lag das relative Risiko bei 1,0. Somit konnten weder vorteilhafte noch negative Effekte dargestellt werden (Evidenzlevel A).

In jedem Fall sollte ein Blutzuckerwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden [2] (Evidenzlevel A).

Dies gilt besonders deshalb, weil gerade bei intensivpflichtigen Patienten zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien vorliegen. Zu diesen Faktoren gehören ein reduzierter Ernährungszustand, Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Leber- und Niereninsuffizienz, Malignome, Infektionen oder Sepsis. Weiters können Hypoglykämien durch plötzliche Reduktion von hohen Glukokortikoiddosen, Übelkeit und Erbrechen und Modifikationen der enteralen und parenteralen Therapie getriggert werden. (z. B. Pausierung der kontinuierlichen, enteralen Ernährung, bzw. vor Interventionen [Gastroskopie, Extubationsversuch]). Anstatt nur behandelt sollten Hypoglykämien bereits vor ihrem Auftreten antizipiert werden, und eine Modifikation der Therapie noch vor Beginn der Episode erfolgen.

Regelmäßige Blutglukosekontrollen sollten bei oraler Ernährung alle 4-6 h erfolgen. Wird ein Patient mittels kontinuierlicher Insulinsubstitution behandelt, sollte die Blutglukose je nach Blutzuckerspiegel, Insulindosis und Stabilität des Verlaufs alle 30 min bis 3 h gemessen werden.

Empfehlungen

- Initiierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie bei Blutzuckerwerten um 180 mg/dl (venöses Plasma) (Evidenzlevel A).
- Unter der Insulintherapie sollten Blutglukosewerte zwischen 140–180 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel A).
- In bestimmten Kollektiven (chirurgische Intensivstation, elektive Eingriffe) sollten Blutzuckerwerte zwischen 110-140 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel C).
- Die intravenöse Insulintherapie gilt als Mittel der Wahl bei kritisch kranken Patienten.
- Regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerwerte; besonders bei Patienten mit hohem Risiko für Hyperglykämie (Evidenzlevel B)
 - Parenterale Ernährung
 - Glukokortikoidtherapie
 - Immunsuppressive Medikamente
 - Octreotid
- HbA1c-Bestimmung (bei Aufnahme)
- Formelle Glukosediagnostik nach Transfer oder Entlassung
- Rasches, effektives Management von Hypoglykämien.



Interessenskonflikt

M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

M. R. es besteht kein Interessenskonflikt.

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

B. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A. Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.

Literatur

- Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:1089-101.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care. 2011 Jan;34(Suppl 1):S11-61.
- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009 Apr 14;180(8):821-7.
- Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011 Feb 15;154(4):260-7.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA. 2008 Aug 27;300(8):933-44.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1283–97.
- 7. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. Clin Cornerstone. 2003;5(2):56-63.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:107–114 DOI 10.1007/s00508-012-0279-x

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Positionspapier: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus

Heidemarie Abrahamian, Alexandra Kautzky-Willer, Angelika Rießland-Seifert, Peter Fasching, Christoph Ebenbichler, Peter Hofmann, Hermann Toplak

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Mental Disorders and Diabetes mellitus

Summary Psychiatric disorders and psychological problems are common in patients with diabetes mellitus. There is a twofold increase in depression which is associated with suboptimal glycemic control and increased morbidity and mortality. Other psychiatric disorders frequently associated with diabetes mellitus are disturbed eating behaviour, anxiety disorders, schizophrenia and borderline disease. The coincidence of mental disorders and diabetes mellitus has unfavourable influences on metabolic control and micro- and macroangiopathic late complications. Improvement of therapeutic outcome is a challenge in the modern health system. The intentions behind this position paper are to rise awareness of this special set of problems, to intensify coop-

eration between involved health care providers and to reduce morbidity and mortality in this patient group.

Keywords: Diabetes mellitus, mental disorders, depression, adherence, psychotropic drugs

Zusammenfassung Diabetes mellitus ist häufig mit psychischen Erkrankungen assoziiert. Depressive Störungen kommen bei diabetischen Patienten doppelt so häufig vor wie in der nicht-diabetischen Population. Andere psychische Erkrankungen die gehäuft mit Diabetes mellitus vorkommen sind auffälliges Essverhalten, Angststörungen, Schizophrenie und borderline Persönlichkeitsstörung. Die ungünstigen Auswirkungen dieser Koinzidenz auf den Stoffwechsel sind nachhaltig und manifestieren als schlechtere metabolische Kontrolle und vermehrte mikro- und makroangipathische Komplikationen. Ziel dieses Positionspapieres ist sowohl die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen FachkollegInnen sowie sonstiger mit dem Thema befasster Berufsgruppen und Organisationen als auch die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei PatientInnen. Positive Auswirkungen wären die konsekutive Reduktion von Spätfolgen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, psychische Erkrankungen, Depression, Adherence, Psychopharmaka

H. Abrahamian (⊠)

Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe der Stadt Wien, Wien, Österreich E-Mail: heidemarie.abrahamian@wienkav.at

A. Kautzky-Willer

Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. Rießland-Seifert

Psychiatrische Abteilung, Otto-Wagner-Spital, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe der Stadt Wien, Wien, Österreich

P. Fasching

Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

C. Ebenbichler

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich

P. Hofmann

Univ.-Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

H. Toplak

Lipidstoffwechselambulanz, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Allgemeines

Menschen mit somatischer Morbidität in Kombination mit einer schweren psychischen Erkrankung weisen eine signifikant kürzere Lebenserwartung und eine 2- bis 3-fach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu psychisch gesunden, nur somatisch erkrankten PatientInnen auf [1].

Die Diskussion um eine erhöhte Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus bezieht sich vor allem auf Depressionen, Angst-



störungen und Essstörungen. Die erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen ergibt sich aus charakteristischen Besonderheiten der psychischen Komorbidität in Kombination mit potentiellen Nebeneffekten von bestimmten Psychopharmaka (s. weiter unten) [1–3].

Die Häufigkeit des Auftretens von psychischen Komorbiditäten ist bei Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 unterschiedlich und hängt unter anderem auch mit den jeweiligen pathophysiologischen und psychopathologischen Hintergründen zusammen.

Der Einfluss psychischer Erkrankungen auf die Qualität der Stoffwechselkontrolle bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus ist in der Regel ungünstig und signifikant und beeinflusst die Entwicklung von mikro- und makroangiopathischen Spätschäden [1, 4, 5].

Ziel dieses Positionspapieres ist sowohl die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen FachkollegInnen sowie sonstiger mit dem Thema befasster Berufsgruppen und Organisationen als auch die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei PatientInnen mit der Koinzidenz Diabetes mellitus und psychische Erkrankung. Positive Auswirkungen wären die konsekutive Reduktion von Spätfolgen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

Depression

Die Beziehung zwischen Depression und DM ist bidirektional und bildet damit eine Nahtstelle zwischen den medizinischen Fachdisziplinen [1, 6-8].

Nach der ICD-10 Klassifikation unterscheidet man bei PatientInnen mit depressiven Symptomen leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, weiters rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen und andere seltenere affektive Störungen.

Das Risiko für das Erkranken an einer Depression ist für PatientInnen mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch im Vergleich zu einer nicht-diabetischen Kontrollgruppe [6].

In einer Metaanalyse wird die Häufigkeit der Depression bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 17,6 % angegeben. Das entspricht einer deutlich höheren Prävalenzrate als bei PatientInnen ohne Diabetes mellitus (9,8 %) [9]. Wie auch in der nicht-diabetischen Population sind Frauen häufiger betroffen als Männer (23,8 %) versus 12.8 %).

Als ursächlich werden neben der psychischen Belastung durch das Bestehen einer chronischen Erkrankung (psychogener Stress durch Diagnose und Behandlung) gemeinsame pathophysiologische Mechanismen wie z. B. subklinische Inflammation und Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) -Achse bzw. des sympathischen Nervensystems als kausal diskutiert [4, 6-8].

Die Interferenz mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung dürfte von der Anzahl und Schwere der Depressions-Symptome linear abhängig sein [10]. Die Anforderungen die sich durch die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus ergeben, wie Umsetzung von Lebensstilmaßnahmen, konsequente Überprüfung der Blutzuckerwerte und regelmäßige Einnahme von Medikamenten, können von PatientInnen mit schwerwiegenden Depressionssymptomen nur partiell oder gar nicht erfüllt werden. Daraus resultiert häufig eine schlechte metabolische Kontrolle und in der Folge eine erhöhte Prävalenz von diabetischen Spätschäden [10]. Rezent publizierte Daten der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Studie zeigen, dass bei diabetischen Patienten mit Depression die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Depression signifikant um das 1,8- bis 2,2-fache erhöht ist [5].

Ein Screening auf das Vorliegen einer Depression ist insbesondere bei PatientInnen mit problematischer Diabeteseinstellung sinnvoll und zielführend. Hierfür hat sich der Zwei-Fragen Test bewährt [11]:

- 1. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie sich nahezu jeden Tag niedergeschlagen, traurig und hoffnungslos fühlten?
- 2. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machten?

Werden beide Fragen bejaht und wird ein Zeitraum von mindestens 2 Wochen angegeben, sollte weiter untersucht werden, ob eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt. Allerdings ist zu beachten, dass zwar die Sensitivität dieses Screening Tests hoch, jedoch die Spezifität bei positivem Ergebnis niedrig ist, sodass neben einer ausführlichen Anamnese eine weiterführende Diagnostik, z. B. mittels Beck Depression Inventory sinnvoll ist.

Therapeutisch empfiehlt sich neben psychotherapeutischen Maßnahmen, wobei insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie erfolgversprechend ist, die Verordnung von antidepressiver Medikation [12]. Die Nebenwirkung sexuelle Dysfunktion begrenzt den Einsatz von selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI). Eine Studie mit dem selektiven Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI) Milnacipran zeigte gute Effekte sowohl auf die depressive Symptomatik, als auch sekundär auf Stoffwechselparameter ohne Verschlechterung der sexuellen Dysfunktion [7]. Auch für Bupropion und Duloxetin liegen mittlerweile gute Daten vor [13].

Auswirkungen von Antidepressiva auf den Stoffwechsel sind in Tab. 1 dargestellt.

Angststörungen

Angststörungen werden nach ICD-10 Klassifikation in Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, soziale Phobie, spezifische Phobien wie z. B. Nadelphobie, Panikstörung, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung



Tab. 1. Stoffwechselwirkungen von Antidepressiva. (Modifiziert nach Ress et al. [23])

liziert riach ness et al. [23])						
	Substanz	Gewicht	Glukosestoff- wechsel			
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Nortriptylin	+/-	+/-			
MAO-Inhibitoren	Phenelzin, Tranylcypromin	+++	-			
	Moclobemide		NA			
SSRI	Citalopram, Fluoxetin, Paro- xetin, Sertralin, u.a.	+/-	0/-			
SNRI	Duloxetin, Venlafaxine, Milnacipran	0/–	0			
andere	Bupropione	0/-	0			
	Mirtazapine	++	0/+			
NA no data available						

und andere eingeteilt. Angststörungen treten bei diabetischen PatientInnen häufiger auf als in der nicht-diabetischen Population, wobei lediglich für generalisierte Angststörungen und für Panikstörungen Daten vorliegen [12, 14, 15]. Speziell diabetesbezogene Angststörungen (Ängste) wie verstärkte und übermäßige Angst vor Hypoglykämien und vor Spätschäden müssen in der Anamnese berücksichtigt werden, da sie zu ungünstigen Auswirkungen auf die metabolische Kontrolle führen können.

Die Diagnostik der Angststörungen ist komplex und erfordert die Anwendung strukturierter klinischer Interviews und psychometrischer Fragebögen. Therapeutische Ansätze umfassen psychotherapeutische Interventionen und medikamentöse Therapien mittels Benzodiazepinen und bestimmten Antidepressiva [12].

Essstörungen

Die Klassifikation von Essstörungen erfolgt nach dem ICD-10 Code in Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Essattacken bei anderen psychischen Störungen, nicht näher bezeichnete Essstörungen und andere. Die häufig diskutierte Annahme der erhöhten Prävalenz von Anorexie und Bulimie konnte bei Diabetes mellitus Typ 1 bis dato in Studien nicht bestätigt werden. Allerdings scheint gestörtes Essverhalten in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vorzukommen als in der nicht diabetischen Population [16].

Für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in der Literatur Hinweise vor, die auf ein vermehrtes Auftreten von Bulimie, Binge Eating Disorder und anderen Essstörungen wie Night Eating Disorder schließen lassen. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent [12, 16, 17].

Bei den im klinischen Alltag suspizierten Essstörungen bei diabetischen PatientInnen handelt es sich häufig um pathologisches Essverhalten ohne dass die Kriterien einer Essstörung voll erfüllt werden. Zu beachten ist in jedem Fall, dass die Komorbidität Essstörung zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, vermehr-

tem Auftreten von Retinopathie und Neuropathie und erhöhter Frequenz von Krankenhausaufenthalten wegen diabetischer Ketoazidose führt [17].

Insbesondere bei jüngeren PatientInnen mit instabiler Metabolik wie signifikanten Gewichtsschwankungen und/oder chronischer Hyperglykämie sollte an Bulimie, Binge-Eating-Disorder oder Insulin-Purging, das als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird, gedacht werden.

Die Diagnostik erfolgt mittels Anamnese sowie ergänzend durch strukturierte klinische Interviews und/oder Fragebögen, bzw. gibt es für PatientInnen mit Diabetes mellitus adaptierte diagnostische Instrumente [17].

Die Therapie der Wahl bei Essstörungen besteht in psychotherapeutischen Interventionen wie Familientherapie, Verhaltenstherapie, Gesprächstherapie und psychodynamischer Therapie eingebettet in einen Gesamtbehandlungsplan.

Borderline Persönlichkeitsstörungen

Der Verlauf einer kombinierten Erkrankung von Diabetes mellitus und Borderline-Persönlichkeitsstörung wird durch die Störung der Impulskontrolle und die Schwierigkeiten bei der Beziehungsgestaltung geprägt, was sich auch auf die medizinische Betreuung auswirkt. Die PatientInnen fallen z. B. durch besonders schlechte Compliance bzw. Adhärenz auf, aber auch durch unterschiedliches gesundheitsschädliches Verhalten, welches jeweils den Verlauf der diabetischen Erkrankung negativ beeinflussen kann, wie z. B. Verletzungen oder Vergiftungen auf Grund selbstschädigendem Verhalten, erhöhte Unfallgefahr durch riskantes oder (para) suizidales Verhalten, Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten oder Drogen. Die wie bei allen psychischen Störungen erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus wird mit 9 % angegeben [18]. Die Ursachen dafür dürften multifaktoriell sein, wozu auch der häufig niedrige sozioökonomische Status und seine Auswirkungen auf den Lebensstil (Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel) beitragen. Wenn diese Patienten Psychopharmaka einnehmen, sind zusätzlich die dadurch auftretenden Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen.

Borderline Persönlichkeitsstörungen sind mit vielen Gesundheitsrisiken wie erhöhten Risiko für Adipositas, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen und Arthritis assoziiert. Wegbereiter dafür sind Mangel an körperlicher Bewegung, ungesunde Ernährung, positive Familienanamnese für Adipositas und Nebenwirkungen von Psychopharmaka. In einer anderen aktuellen Studie wurde die Häufigkeit von Metabolischem Syndrom bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung im Vergleich zu einer psychisch gesunden Kontrollgruppe untersucht. Die altersstandardisierte Prävalenz von Metabolischem Syndrom lag bei den Patienten mit psychischer Erkrankung zweifach höher als in der Kontrollgruppe (23,3 vs. 10,6 %) [19].

Die Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung ist wichtig um bei dieser Patientengruppe die

kardiovaskulären Risikofaktoren sorgfältig monitieren zu können, und rechtzeitig wirkungsvolle therapeutische Maßnahmen setzen zu können.

Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen

Die erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patient-Innen mit schizophrenen Störungen ist Ausdruck eines multifaktoriellen Geschehens, wobei die Komponenten Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil sowie krankheitsspezifische Effekte inklusive Nebenwirkungen von bestimmten Psychopharmaka als kausal diskutiert werden [1]. Der sozioökonomische Status und seine Auswirkungen auf den Lebensstil spielen bei psychisch kranken Menschen eine wesentliche Rolle. Dies ist auch in mehreren Studien beschrieben [1, 20, 21]. Ungünstige Verhaltensmuster beinhalten neben dem Rauchen vor allem ungesunde Ernährung und wenig Bewegung und führen zur Kumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus. In den Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) wurde gezeigt, dass 1/3 der Patienten mit Schizophrenie signifikante metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, die nicht behandelt waren [20]. Die Prävalenz von Diabetes mellitus liegt bei Patienten mit schizophrenen Störungen bei 13 % [18].

Neue wissenschaftliche Daten weisen auf einen gemeinsamen Vulnerabilitätsfaktor für Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Schizophrenie hin. Insbesondere wird eine aberrante Aktivierung des Monozyten/Makrophagen Systems mit abnormer Bildung von Zytokinen und Adipokinen diskutiert [22].

Die größte Herausforderung bei schwerer verlaufenden Erkrankungen und in akuten Krisen ist die mangelnde bis fehlende Krankheits- und Behandlungseinsicht der Betroffenen. Ziel ist immer die Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten Beziehung auf deren Basis alle weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen aufgebaut und koordiniert werden können. Dazu gehören im Sinne eines Gesamtbehandlungsplanes eine möglichst individuell abgestimmte psychopharmakologische Behandlung, eine somatischmedizinische Diagnostik und Betreuung sowie verschiedene unterstützende sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen.

Psychopharmaka und Stoffwechsel

Für die erhöhte Morbidität und Mortalität von psychisch kranken Patienten werden auch die teils stark ausgeprägten metabolischen Nebenwirkungen zahlreicher Psychopharmaka (viele Antipsychotika, manche Antidepressiva) verantwortlich gemacht [2, 23] (Tab. 2). Zu den wichtigsten metabolischen Nebenwirkungen zählen

Tab. 2. Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika. (Modifiziert nach)

Substanz	Gewichtszunahme	DM Risiko	Dyslipidämie		
Clozapine	+++/5.0	+	+		
Olanzapin	+++	+	+		
Risperidon	++/2.0	D	D		
Quetiapine	++	D	D		
Aripiprazol	+/-	-	-		
Ziprasidon	+/-/0.6	-	-		
D diskrepante Ergebnisse					

Gewichtszunahme, eine Erhöhung des Diabetesrisikos und die Entwicklung eines atherogenen Lipidprofils.

Generell liegt ausreichende Evidenz für den Zusammenhang zwischen antipsychotischen Medikamenten und erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus vor, aber dieses Risiko ist im Vergleich zu den traditionellen Diabetes -Risikofaktoren klein. In einer rezenten Metaanalyse wurde das Diabetesrisiko durch die atypischen im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika mit 1,32 (95 % CI 1,15-15,1) angegeben [2]. Die Evidenz für unterschiedliche Effekte der verschiedenen atypischen Antipsychotika ist weniger konklusiv, wobei das Ausmaß der Gewichtszunahme eine Rolle spielen dürfte. In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige prospektive Studien zu diesem Thema. In einem systematischen Review der vorhandenen prospektiven randomisierten Studien zu der Frage: "Blutzucker und Schizophrenie", finden sich keine konsistenten signifikanten Unterschiede [24]. Die kritische Frage: "Welcher Teil des Risikos für die Manifestation metabolischer Störungen ist den Medikamenten zuzuordnen?" kann bis dato nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Die einseitige Assoziation zwischen kurzfristiger Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika und dem Diabetesrisiko ignoriert alle anderen Ursachen von Gewichtszunahme bei PatientInnen mit schizophrenen Erkrankungen wie Umgebungsfaktoren, spezielle Verhaltensmuster und Genetik (s. oben). Weiters sind in den meisten Studien häufige Komorbiditäten der schizophrenen Störungen wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit und Depression nicht in die Überlegungen einbezogen [25].

Die Mechanismen, durch welche Antipsychotika Gewichtszunahme induzieren sind tatsächlich weitgehend ungeklärt. Zahlreiche Hypothesen beschäftigen sich mit Effekten auf den Hypothalamus, einen anti-Histamineffekt, einen sedierenden Effekt der Psychopharmaka mit Tagesmüdigkeit und daraus resultierender verminderter körperlicher Bewegung, einen Effekt auf die Leptinkonzentration und andere [2, 26].

Eine medikamentös bedingte ausgeprägte Gewichtszunahme kann den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen. Auf sozialer Ebene kann es durch die ästhetische Beeinträchtigung zu einer Stigmatisierung der Patienten kommen, die eine weitere Belastung darstellt. Neben dieser ästhetischen Komponente erfordern viele metabolische Nebenwirkungen zusätzliche therapeutische

Maßnahmen. Diese Faktoren und die häufig aufkommende Frustration ob des stetig steigenden Gewichtes führen häufig zu schlechter Compliance oder zu Therapieabbruch.

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass von den Antipsychotka bekannt ist, dass nicht nur die sogenannten typischen Vertreter eine hohe Potenz zur Entwicklung eine Hyperprolaktinämie haben, sondern auch Vertreter der atypischen Antipsychotika mit dieser Nebenwirkung behaftet sein können. Die klinische Relevanz wird in mehreren Studien untersucht.

Compliance - Adherence - Concordance

Bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus wurde bereits vor geraumer Zeit festgestellt, dass das Konzept der "Compliance" (Befolgung, Fügsamkeit) nicht geeignet ist bzw. nicht funktioniert [26]. Fünfundneunzig Prozent der Zeit ihres Lebens behandeln diese PatientInnen ihre Krankheit selbst und entwickeln daher ihre ganz persönlichen Strategien des Umgangs. Besser geeignet ist daher das Prinzip der "Adherence" (Beachten, Einhalten) - PatientInnen sollen für ein sinnvolles Vorgehen und Verhalten gewonnen werden [27]. Das in der Sozialpsychiatrie bewährte Modell des Empowerments ist auch in der Behandlung von diabetischen Patienten sehr geeignet [28]. Ziel ist es, den Patienten in die Lage zu versetzen bzw. dabei zu unterstützen, dass er selbst sein Leben und auch seine gesundheitlichen Probleme meistern kann. Nur wenn es gelingt eine "gemeinsame Landkarte" zu entwerfen, wenn die Ziele von Arzt und Patient übereinstimmen, wird die Zusammenarbeit gut funktionieren und in der Folge die Diabeteseinstellung zufriedenstellend sein. In diesem Sinne wird in der Literatur auch auch der Begriff "Concordance" (Übereinstimmung) verwendet [29]. Für schwer motivierbare und schwerkranke PatientInnen, z. T. solche mit psychiatrischer Komorbidität, bei denen das zuletzt beschriebene Vorgehen nicht möglich ist, zeigen interdisziplinäre und nachgehende Betreuungsmodelle (Collaborative Care) mit Involvierung von MitarbeiterInnen verschiedener Berufs-gruppen die besten Behandlungsergebnisse und können auch zu Kostenein-sparungen beitragen.

Diabetes und Selbstgefährdung

Generell ist bei allen Patienten mit Diabetes mellitus und psychischer Komorbididtät mit einer potentiellen chronischen Selbstgefährdung zu rechnen, v. a. durch mangelnde Compliance bzw. Adherence. Ebenso ist eine erhöhte Suizid-Gefährdung anzunehmen, es gibt jedoch keinen Konsens bezüglich der Höhe des Risikos, z. B. stellte eine britische Studie fest, dass Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus eine elffach erhöhte Rate von Suizidversuchen mit Insulin aufweisen [30]. Eine

Untersuchung von Anfragen an eine Vergiftungszentrale ergab, dass ca. 0,16 % aller Anfragen "Vergiftungen" mit Insulin betrafen, davon 90 % in suizidaler oder parasuizidaler Absicht [31]. Immerhin beträgt die Letalität der Verabreichung von sehr hohen Insulindosen in suizidaler Absicht 3-10 %, als Dauerschaden kann es zu einer Enzephalopathie kommen. Die häufigsten gelungenen Suizide bei diabetischen Patienten werden mit Sulfonylharnstoffen verübt. Depressive Patienten mit Diabetes mellitus müssen daher ärztlich besonders sorgfältig geführt werden, insbesondere bei Insulinpflichtigkeit. Dazu gehören nicht nur eine genaue Anamnese mit Erfassung von Risikofaktoren, sondern auch eine psychiatrische Mitbehandlung und Psychotherapie sowie bei Bedarf Unterstützung durch andere Personen, z. B. zur Insulin-Verabreichung.

Diabetesschulungen und psychotherapeutische Begleitung

Sorgfältiges Selbstmanagement ist bei Patienten mit Diabetes mellitus besonders wichtig um Akutkomplikationen wie Hyper- und Hypoglykämie und Langzeitschäden wie Mikro- und Makroangiopathie zu vermeiden. Der Erwerb von Kenntnissen über Ursachen, Verlauf und Therapie der Krankheit und von bestimmten Fertigkeiten ist Voraussetzung für die effektive und dauerhafte Umsetzung von therapeutischen Maßnahmen im persönlichen Alltag. Eine Diabetesschulung, die die besonderen Gegebenheiten bei psychisch kranken Patienten berücksichtigt ist daher ein wesentlicher Grundstein für die Behandlung dieser Patienten. Zu den besonderen Problemen bei dieser Patientengruppe zählen Gewichtszunahme durch bestimmte Psychopharmaka, hohe Tagesmüdigkeit, unstrukturierter Tagesablauf, wenig Krankheitseinsicht und andere, die alle die Umsetzung gesundheitsfördernder Maßnahmen blockieren können.

In der rezenten Literatur finden sich wenige Daten zum Thema Diabetesschulung bei Patienten mit psychischer Komorbidität. Eine ältere Untersuchung zeigt, dass die Kombination aus Diabetesschulung und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Depression signifikant bessere Auswirkungen auf den HbA1c-Wert zeigte, als Diabetesschulung allein [32]. In einer rezenten Studie konnte bei diabetischen Patienten mit Depression ein ähnlicher integrativer Ansatz bestätigt werden [33].

Obwohl die positiven Auswirkungen von kognitiver Verhaltenstherapie und anderen Psychotherapieformen auf depressive Symptome außer Frage stehen, sind Auswirkungen von psychotherapeutischer Begleitung allein (ohne strukturierte Diabetesschulung) auf Stoffwechselparameter weniger gut belegt. Allerdings weisen Studien zu dieser Fragestellung in der Regel kleine Fallzahlen und kurze Dauer auf [34–36]. In einem systematischen Review zu dieser Fragestellung bestätigte sich, dass nicht-pharmakologische Therapien wie psychologische



Tab. 3. Monitoring von Risikofaktoren nach Initiierung einer psychopharmakologischen Therapie. (Modifiziert nach De Hert et al. [1])

	Therapiebeginn	Woche 6	Woche 12	Jährlich
Vorerkrankungen	Х			
Familienanamnese	Χ			
Bewegung	Χ			Χ
Ernährung	Х			Χ
Nikotin	Χ			Χ
Beratung RF	Χ	Χ	Χ	Χ
Gewicht	Х	Χ	Χ	Χ
BU	Χ	Χ	Χ	Χ
Blutdruck	Χ	Χ	Χ	Χ
BZ nüchtern	Х	Χ	Χ	Χ
Lipide	Х	Χ	Χ	Χ
Prolaktin	Χ			Χ

Therapien und Psychotherapie zwar die depressiven Symptome reduzierten, jedoch häufig nicht zu einer Verbesserung der Metabolik führten [37].

Ein ideales Modell für psychisch kranke Patienten würde aus einer Kombination von strukturierter Diabetesschulung (mit Adhärenztraining) und Psychotherapie bestehen, wobei durch diesen integrativen Ansatz sowohl eine Besserung der Depressions-symptome als auch ein besseres Verständnis von Diabetes mellitus mit Steigerung der Therapieadhärenz erreicht werden könnten.

Empfehlungen

Um bei Patienten mit der Koinzidenz somatische und psychische Morbidität das metabolische und kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, sollten definierte Screening- und Monitormaßnahmen wahrgenommen werden [1, 38, 39]:

- Alle PatientInnen mit Diabetes mellitus sollten 1mal jährlich auf die Komorbidität einer psychischen Erkrankung gescreent werden. Bei Verdacht auf depressive Störung ist die Anwendung des 2-Fragen Tests aufgrund der Einfachheit zu empfehlen. Allerdings ist die niedrige Spezifität zu beachten und bei positivem Ergebnis ein evaluiertes Testverfahren wie Beck Depression Inventory anzuschließen oder ein Facharzt für Psychiatrie beizuziehen.
- 2. Die Erhebung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren bei PatientInnen mit antipsychotischer Therapie ist nach folgender Screening- und Monitoring-Empfehlung zielführend: Zumindest 1mal jährliches Screening in Hinblick auf die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Hypertonie. Nüchtern-Blutzucker-, Blutdruckund Bauchumfang-Messungen sollten 1 Monat nach Beginn der Therapie mit Psychopharmaka und anschließend in Abständen von 3 bis 6 Monaten erhoben werden. Bestimmungen von Prolaktin im Serum

- sind bei für Hyperprolaktinämie prädisponierender Psychopharmaka-Therapie 1- bis 2-mal jährlich empfehlenswert (Tab. 3).
- 3. Bei Diagnose Diabetes mellitus sind zumindest jährliche Untersuchungen auf Vorhandensein von Mikround Makroangiopthie erforderlich.
- 4. Diese Screening- und Monitorleitlinie soll in interdisziplinärer Kooperation zwischen Psychiatern, Internisten-Endokrinologen und Allgemeinmedizinern umgesetzt werden.
- 5. Therapeutische Interventionen wie Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung, Nikotin- und Alkohol-Stop können aufgrund der mitunter schwierigen Arzt-Patienten Beziehungen und der niedrigen Adhärenz häufig nur im interdisziplinären Setting umgesetzt werden. Schulungen für diese spezielle Patientengruppe sollten angeboten werden.
- 6. Die Etablierung einer niedrig dosierten Metformin-Therapie ist bei ungünstiger Entwicklung in Richtung metabolisches Syndrom in Erwägung zu ziehen.
- 7. Die Aufmerksamkeit für metabolische Nebenwirkungen von manchen antipsychotischen und antidepressiven Substanzen muss sowohl seitens der behandelnden Ärzte als auch seitens der betroffenen PatientInnen erhöht werden.

Interessenskonflikt

H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

A. K. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline Pharma, Eli Lilly Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

A. R.-S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly.

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squib, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich KEIN Interessenskonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.



- Ch. E. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.
- P. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der öDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Servier.
- H. T. hat von folgenden Unternehmen, die teilweise fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Certmedica, Germania Phamazeutika, Johnson & Johnson Medical, Eli Lillly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Omron Germany, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, Vivus.

Literatur

- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009;24(6):412-24.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of secondgeneration antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur Psychiatry. 2011;26(3):144-58.
- 3. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and metaanalysis. Br J Psychiatry. 2008;192(6):406-11.
- 4. Katon W, Ming-Yu F, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. J Gen Intern Med. 2008;23(10):1571-5.
- Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, et al. Depression predicts all-cause mortality. Epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. Diabetes Care. 2012;35:1708–15.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care. 2001;24:1069-78.
- Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, Toplak H. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:261–6.
- Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006;49:837-45.
- 9. Ali S, Stone A, Peters L, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2006;23:1165–73.

- Gonzalez JS, Delahanty LM, Safren SA, Meigs JB, Grant RW. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(10):1822-5.
- 11. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instrument for depression. J Gen Intern Med. 1997;12:439-45.
- 12. Leitlinie der deutschen Diabetesgesellschaft. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de. Zugegriffen: 23 Aug. 2012.
- Sayuk GS, Gott BM, Nix BD, Lustman PJ. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. Diabetes Care. 2011;34(2):332-4.
- 14. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. Diabet Med. 2009;26(2):153-61.
- 15. Ludman E, Katon W, Russo J, Simon G, Lin EH, Ciechanowski P, Von Korff M, Young B. Panic episodes among patients with diabetes. Gen Hosp Psychiatry. 2006;28: 475–81.
- Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes. Diabetes Care. 2010;33: 683-9.
- 17. Markowitz JT, Butler DA, Vokening LK, Antisdel JE, Anderson BJ, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:495–500.
- 18. Mai Qu, Holman CDÀrcy, Sanfilippo FM, Emery JD, Preen DB. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. BMC Med. 2011;9:118.
- 19. Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Correll CU, Frieling H, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with borderline personality disorder: results from a cross-sectional study. Eur Arch Psychol Clin Neurosci. 2012 Jul 10. [Epub ahead of print].
- 20. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer J, Nasrallah H, Daumit G, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res. 2005;80(1):45–53.
- 21. Jones BJ, Gallagher BJ, Moss DM, McFalls JA. Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(1):33–9.
- 22. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2012 Apr 26, [Epub ahead of print].
- 23. Ress C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler C. Psychopharmaka und Diabetes. Wien Med Wochenschr. 2011;161(21-22):531-42.
- 24. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia a systematic review of prospective randomized clinical trials. J Clin Psychiatry. 2007;68(11):1682–90.
- 25. Prisciandaro JJ, Gebregziabher M, Grubaugh AL, Gilbert GE, Echols C, Egede LE. Impact of psychiatric comorbidity on mortality in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13(1):73-8.
- 26. Funnell MM, Anderson RM. The problem with compliance in diabetes. JAMA. 2000;284(13):1709.
- 27. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, et al. Improving patient adherence. Clin Diab. 2006;24(2):71-7.
- 28. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24:561-8
- 29. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. J Med Ethics. 2006;32:507–10.



- 30. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil H. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. BMJ. 2004;328(7442):741-2.
- 31. Von Mach MA, Gauer M, Meyer S, Omogbehin B, Schinzel H. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44(2):51-4.
- 32. Lustmann PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behaviour therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1998;129(8):613–21.
- 33. Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, Cappola AR. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2012;10(1):15–22.
- 34. Markowitz S, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. Treating depression in diabetes: emerging findings. Psychosomatics. 2011;52:1–18.

- 35. Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, Mosunic CJ, Applegate K, et al. Changes in depressive symptoms and glycemic control in diabetes mellitus. Psychosom Med. 2007;69(3):235-41.
- 36. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. Patient Educ Couns. 2003;51(1):5-15.
- Wang MY, Tsai PS, Chou KR, Chen CM. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycemic control in type 2 diabetics. J Clin Nurs. 2008;17(19):2524–30.
- 38. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2007;46:1123–31.
- 39. NICE. Schizophrenia: core intervention in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139. Zugegriffen: 23 Aug. 2012.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:115–119 DOI 10.1007/s00508-012-0282-2

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus

Peter Fasching, Joakim Huber, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Ludvik

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

Position statement: Surgery and Diabetes mellitus

Summary This position statement reflects the opinion of the Austrian Diabetes Association concerning the perioperative management of patients with diabetes mellitus based on the available scientific evidence. The paper covers necessary preoperative examinations from an internal/diabetological point of view as well as the perioperative metabolic control by means of oral anti-diabetics and/or insulin therapy.

Keywords: Surgery, Diabetes mellitus, Perioperative management, Internal medicine, Consultation, Oral antidiabetics, Insulin therapy, Metabolic control

Zusammenfassung Das vorliegende Positionspapier beschreibt die Sicht der Österreichischen Diabetesgesellschaft hinsichtlich des perioperativen Managements von Patienten mit Diabetes mellitus auf Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Dabei wird Bezug genommen auf die präoperative Begutachtung und Vorbereitung sowie auf die periperative Stoffwechselkontrolle mittels oraler Antidiabrika und/oder Insulintherapy.

Schlüsselwörter: Operation, Diabetes mellitus, Perioperatives Management, Internistische Freigabe, Internistische Begutachtung, Orale Antidiabetika, Insulintherapie, Stoffwechselkontrolle

P. Fasching (\boxtimes) · J. Huber

5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien. Österreich

E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

M. Clodi · B. Ludvik

Klinische Abteilung für Endokrinologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

H. Abrahamian

Interne Abteilung, Otto-Wagner Spital, Sozialmedizinische Zentrum Baumgartner Höhe der Stadt Wien, Wien, Österreich

Einleitung und Vorbemerkung

Das Thema "Operation und Diabetes mellitus" umfasst die präoperative Evaluierung des Gesundheitsstatus des Patienten, die präoperative Stoffwechselkontrolle und die perioperative medikamentöse Diabetestherapie.

Zu zahlreichen wichtigen Fragestellungen dieses Themenkomplexes liegen keine randomisierten prospektiven Studien bzw. Metaanalysen vor. Die folgenden Erörterungen bzw. Empfehlungen beziehen sich daher auf in der Literatur verfügbares Expertenwissen (Buchbeiträge, Übersichtsartikel) und auf die klinische Erfahrung der o.g. Autoren. Das folgende Papier kann daher keinen "imperativen" Leitliniencharakter haben, sondern stellt ein Positionspapier der österreichischen Diabetesgesellschaft dar, welches versucht das vorhandene klinische Wissen bestmöglich zusammenzufassen. Das Positionspapier ist bewusst allgemein und kurz gehalten, da beim perioperativen Management von Diabetespatienten jeweils individuell auf den Einzelpatienten und die jeweilige Operation abgestimmt werden muss. Aus diesem Grund beinhaltet das Positionspapier nur grobe Anhaltspunkte für das klinische Handeln, kann jedoch im Einzelfall keine "Rechtssicherheit" vermitteln.

Zur besseren Lesbarkeit wurde im folgenden Text durchgehend die männliche Geschlechtsform verwendet, wobei sich sinngemäß die dargestellten Aussagen auf beide Geschlechter beziehen.

Präoperative Evaluierung

Die präoperative Evaluierung eines Patienten mit Diabetes mellitus ist prinzipiell analog zu nicht diabetischen Patienten zu sehen. Der Stellenwert internistischer internistischer "Operationsfreigaben" wird kontroversiell gesehen, da die primäre Verantwortung für die Durchführung eines operativen Eingriffes beim behandelnden Chirurgen und narkoseführenden Anästhesisten liegt. Zusammen mit dem Operateur wird das perioperative Gesamt-Risiko des Patienten beurteilt und gemeinsam



das optimale chirurgische und anästhesiologische Vorgehen definiert [1].

Die aus Sicht der Österreichischen Diabetesgesellschaft gebotene präoperative internistische Voruntersuchung des Patienten mit Diabetes mellitus soll in erster Linie den allgemeinen Gesundheitsstatus dokumentieren und feststellen, ob vorbestehende Gesundheitsstörungen oder Therapien eine absolute oder relative Kontraindikation für den geplanten Eingriff darstellen. Gegebenenfalls ist die internistische Ausgangssituation bzw. laufende medikamentöse Therapie bezüglich des geplanten Eingriffs optimieren.

Die Indikation zur Durchführung eines Akuteingriffes bei vitaler Bedrohung ergibt sich naturgemäß aus der Zusammenschau der klinischen Situation.

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Nichtdiabetiker. Das statistische Risiko für eine bestehende Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der vorbekannten Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System (z. B. Koronare Herzkrankheit; cerebro-vaskuläre Durchblutungsstörung, Periphere Arterielle Verschluss-Krankheit), die Nieren und das urogenitale System (z. B. Nierenfunktionseinschränkung in Folge von Nephropathie, Infektionen) und die Nerven und Sinnesorgane (periphere und autonome Neuropathie; Retinopathie und Makulopathie).

Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (z. B. arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) [2].

Prinzipiell ist das Ausmaß der präoperativen Evaluierung und Abklärung abhängig von der Größe und Schwere des geplanten operativen Eingriffes, sowie der bestehenden bzw. klinisch geschätzten Multimorbidität [1].

In der Regel umfasst eine internistische präoperative Evaluierung eine Erhebung des klinischen Status des Patienten umfassen (Schwerpunkte: Herz, Lunge, Carotiden, Extremitäten inklusive Blutdruckmessung an beiden Armen und Pulsstatus in den Beinen). Neben einer erweiterten Diabetes-spezifischen Anamnese bietet die Bestimmung von Routineparametern (komplettes Blutbild, Entzündungsparameter, Nierenfunktionsparameter inklusive Elektrolyte, Leber- und Lipidbefunde, basales TSH, Harnbefund, Gerinnung) eine gute Abschätzung des Gesundheitszustandes. Zudem ist die Bestimmung des HbA1c-Wertes und der Blutglukosekonzentration (nüchtern oder postprandial bzw. selbsterhobenes Profil) unabdingbar. Anamnestisch ist zudem das Auftreten von Hypoglykämien abzufragen. Die Ableitung eines Zwölfkanal-EKGs in Ruhe ist empfehlenswert bzw. bei entsprechender Anamnese und Klinik erforderlich.

Weiterführende präoperative Untersuchungen (Thoraxröntgen, Echokardiographie, Sonographie der Carotiden, Ultraschalluntersuchung des Abdomens inklusive Nieren, Ergometrie, bildgebende Diagnostik der Koronararterien, Lungenfunktion) sind in Abhängigkeit vom Umfang der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus des Patienten zu erheben [1].

Im Rahmen der präoperativen Evaluierung und der Operationsvorbereitung ist aus diabetologischer Sicht eine funktionierende Informationsübermittlung und Kooperation zwischen vorbehandelnden Arzt, Chirurgen und Anästhesisten zu gewährleisten, da das gewählte Anästhesieverfahren einen wesentlichen Einfluss auf die erforderlichen präoperativen Befunde bzw. die prä bzw. perioperative Therapie hat [1, 3].

Präoperative Stoffwechselkontrolle

Im Rahmen eines operativen Eingriffes kann es aufgrund der Auslenkung von Stresshormonen und des Auftretens von Entzündungsmediaturen im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu einer Verschlechterung/Entgleisung einer diabetischen Stoffwechsellage kommen. Weiters kann eine Diabeteserkrankung unter diesen Umständen klinisch erstmanifestieren [2, 4].

Patienten mit Diabetes mellitus weisen ein prinzipiell erhöhtes Risiko für Infektionen bzw. für postoperative Infektionskomplikationen auf. Eine Assoziation zur vorbestehenden chronischen Stoffwechselkontrolle ist anzunehmen [4, 5]. Zusätzlich Risikofaktoren für Infektionen stellen ausgeprägte Adipositas bzw. mikro- und makroangiopathische Durchblutungsstörungen dar.

Auf diesen Überlegungen aufbauend sollte präoperativ ein HbA1c-Wert von 7 % bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patienten, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar ist, bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8 % liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10 % sollten nur bei vitaler bzw. dringlicher Operation durchgeführt werden (Expertenmeinung, Evidenzlage C).

Perioperativ sollen Blutzucker-Werte zwischen 110 und 140 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwerte -Werte über 180 mg/dl auf Intensivstationen bzw. über 200 mg/dl auf der Normalstation sind zu vermeiden bzw. legen die Einleitung einer Insulintherapie nahe [9].

Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung.

Bezüglich der Güte der Stoffwechselkontrolle des (perioperativ) intensivmedizinisch zu betreuenden Patienten wird auf das ÖDG-Positionspapier "Therapie der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten" (Clodi et al.) verwiesen. Der Nutzen einer postoperativen nahe-normoglykämischen Blutzuckerkontrolle kritisch Kranker ist auf Basis von Metaanalysen prospektiver Studien nicht für alle Patientengruppen erwiesen [6, 7].

Für isolierte herzchirurgische Eingriffe hingegen scheinen günstige Ergebnisse (inklusive einer verringerten Frühmortalität) für eine strikte perioperative Glukosekontrolle laut einer rezenten Metaanalyse nachweisbar [8].



Perioperative medikamentöse Diabetestherapie

Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für Metformin wird ein Absetzen des Präparates 24 h vor dem Operationszeitpunkt empfohlen, um eine allfällige Kumulation von Metformin aufgrund Nierenfunktions-einschränkung bzw. Nierenversagens zu verhindern. Zudem verzögert Metformin den Abbau von Laktat in der Leber, welches sich bei größeren Operationen bzw. bei gastro-intestinalen Eingriffen vermehrt bilden kann. Bei sonst gesunden Diabetespatienten genügt vor kleineren Eingriffen aber ein Pausieren von Metformin am Operationstag [2, 4, 5].

Sulfonylharnstoffe können bei mangelnder Nahrungszufuhr (z.B. 12-stündiges Fasten präoperativ) Hypoglykämien auslösen. Zudem deuten tierexperimentelle Studien auf eine mögliche ungünstige Interferenz auf Hypoxie-bedingte Vasodilatation hin, was z. B. bei Patienten mit kritischer Koronardurchblutung Probleme verursachen könnte.

Acarbose kann bei manchen Patienten zu vermehrter Darmgasentstehung führen. Gliptine und vor allem subkutan zu verabreichende GLP-1-Mimetika können die Magenentleerung verzögern und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auslösen. Pioglitazon kann vermehrte Flüssigkeitsretention begünstigen und somit zur Volumenüberlastung beitragen.

Bei kurzen operativen Eingriffen kann die orale Therapie nach unkompliziertem chirurgischen Verlauf und Aufnahme der Nahrungszufuhr wieder angesetzt werden.

Bei längeren Operationen sollte frühestens am ersten postoperativen Tag die orale Antidiabetikatherapie wiederverordnet werden. Eine Kontrolle der Nierenfunktionsparameter vor neuerlicher Gabe von Metformin ist dabei erforderlich (auch bei Interventionen mit Verabreichung von Röntgenkontrastmittel).

Insulinpräparate sind perioperativ (vor allem bei schweren und längeren Eingriffen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung) derzeit die einzige therapeutische Option, um Blutzuckerwerte-Werte zu kontrollieren [2, 4, 5].

Bei großen Operationen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung ist eine an aktuell gemessene Blutglukosewerte adaptierte intravenöse Verabreichung von kurz wirksamen Insulinanaloga die Therapie der Wahl. In der Regel sind Insulindosen von 1 bis 3 Einheiten Insulin pro Stunde ausreichend, um die Blutglukose zu kontrollieren. Empfehlenswert ist die gleichzeitige Bereitstellung von intravenösen Glukoseinfusionen (ggf. mit Kaliumzusatz), um hypoglykämische Werte rasch korrigieren zu können.

Bei Patienten mit basal unterstützter oraler Therapie (BOT) kann bei Routineoperationen das abendliche bzw. morgendliche Basalinsulin in unveränderter Dosis appliziert werden, nachdem die orale Therapie (s. oben) präoperativ pausiert wurde. Engmaschige Blutglukose-Kontrollen perioperativ sind erforderlich, um allfällige

Korrekturen mittels i.v. Glukoseinfusion bzw. subkutaner zusätzlicher Gabe von rasch wirksamen Insulin bzw. Insulinanaloga zu gewährleisten.

Patienten mit Basis/Bolusinsulintherapie sollen ebenfalls bei Routineoperationen die vorgesehene Basalinsulindosis applizieren. Korrekturen der Bluglukosewerte-Werte erfolgen in Abhängigkeit von engmaschig durchgeführten Kontrollen mittels Glukoseinfusion oder kurzwirksamen Insulin.

Als Faustregel ist davon auszugehen, dass das Kohlenhydratäquivalent einer "Broteinheit" (BE=10-12 g Glukose) den Blutglose-Wert um 25 bis 50 mg/dl hebt, eine zusätzlich gespritzte Einheit kurz wirksames Insulin den Blutzucker um 25 bis 50 mg/dl senkt (in Abhängigkeit von Insulinresistenz, Verteilungsvolumen und wirksamer Diabetestherapie).

Somit müssen pro oral oder intravenös zugeführter BE etwa 1-2 Einheiten kurzwirksamen Insulins zusätzlich zum Basalinsulin verabreicht werden, um eine Euglykämie zu gewährleisten (prandiales Insulin).

Patienten unter konventioneller Insulintherapie mit einem Mischinsulin sollen bei Routineoperationen auf ein lang wirksames Insulin (1 oder 2x tgl. gespritzt) umgestellt werden, wobei die zu veranschlagende Insulindosis des lang wirksamen Insulins etwas 2/3 der Standarddosis des ursprünglichen Mischinsulins betragen soll.

Entsprechende Korrekturen mit i.v. Glukose und kurz wirksamen Insulin sind wie oben dargestellt durchzuführen.

Patienten unter Insulinpumpentherapie sind perioperativ in erster Linie mittels einer i.v. Insulininfusionstherapie zu behandeln. Die Steuerung der vom Pat. benutzten Insulinpumpe ist für nicht versierte Personen zu komplex [10]. Die vorbekannte Basalrate der Pumpe kann als Maßstab für die erforderliche Dosis an kurz wirksamen Insulinanaloga pro Stunde für die i.v. Infusion herangezogen werden.

Alternativ ist die Umstellung präoperativ von einer Insulinpumpe auf eine Basis/Bolustherapie anzudenken, wobei am Operationstag lediglich das Basalinsulin verabreicht wird.

Zusatzmedikation

Aufgrund der häufig bestehenden Multimorbidität stehen viele PatientInnen mit Diabetes mellitus unter Begleittherapie mit Herzkreislauf wirksamen Medikamenten (Präparate, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen bzw. Betablocker) und unter Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer in dualer Therapie, orale Antikoagulation, niedermolekulare Heparine, usw). Die Umstellung bzw. Pausierung dieser Medikamente ist in enger Absprache mit dem behandelnden Chirurgen und Anästhesisten zu bestimmen und muss sich am geschätzten Nutzen/Risikoprofil für den Patienten orientieren. Im Zweifelsfall sind spezialisierte Ärzte (z. B. Kardiolo-



gen bei Z.n. Stentimplantation) vor elektiven Eingriffen beizuziehen, um einerseits den günstigsten Operationstermin zu wählen bzw. ein optimales Management der gerinnungshemmenden Therapie festzulegen [1].

Empfehlungen

- Patienten mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Nichtdiabetiker. Das statistische Risiko für eine bestehende Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der vorbekannten Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System, Nieren, die Nerven und Sinnesorgane. Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).
- 2. Präoperative Untersuchungen sind in Abhängigkeit vom Umfang der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus des Patienten in enger Kooperation mit Anästhesisten und Chirurgen zu erheben (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
- 3. Präoperativ sollte ein HbA1c-Wert von 7 % bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patienten, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar ist, bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8 % liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10 % sollten nur bei vitaler bzw. dringlicher Operation durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C).
- 4. Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Bei kurzen operativen Eingriffen kann die orale Therapie nach unkompliziertem chirurgischen Verlauf und Aufnahme der Nahrungszufuhr wieder angesetzt werden. Bei längeren Operationen sollte frühestens am ersten postoperativen Tag die orale Antidiabetikatherapie wiederverordnet werden. Eine Kontrolle der Nierenfunktionsparameter vor neuerlicher Gabe von Metformin ist dabei erforderlich (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C).
- 5. Insulinpräparate sind perioperativ (vor allem bei schweren und längeren Eingriffen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung) derzeit die einzige therapeutische Option, um Blutzuckerwerte-Werte zu kontrollieren (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
- 6. Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung. Bei kritisch Kranken (auf Intensivstationen) erfordern Bluglukosewerte über 180 mg/dl die Initialisierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie, unter welcher in weiterer Folge die Blutglukose zwischen 140 und 180 mg/dl gehalten werden soll (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).

 Auf Normalstationen sollen perioperativ Blutzucker-Werte zwischen 110 und 140 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwerte -Werte über 180 mg/dl sind zu vermeiden bzw. über 200 mg/dl mittels Insulingabe zu therapieren (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C).

Interessenkonflikt

P. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gebe ich an, dass für mich persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Ich lege offen, dass ich in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten habe, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen habe (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt habe bzw. durchführe.

- J. H. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier.
- M. C. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, sanofi-aventis, Servier, Takeda.
- H. A. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.
- B. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure.

Literatur

 Österr. Ges. f. Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI). ÖGARI - Quellleitlinie zur präoperativen PatientInnenevaluierung (Juli 2011) inkl. Anamnesebogen ÖGARI vers 1.1.pdf. www.oegari.at (2011). (ARGE Präoperatives Patientenmanagement).



- Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: Translating evidence into practice. Cleveland Clin J Med. 2009;76(Suppl.4):53-9.
- Rizvi AA, et al. Perioperative management of diabetes and hyperglycemia in patients undergoing orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2010;18(7):426-35.
- 4. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. NEJM. 2006;355:1903–11.
- 5. Alexanian SM, et al. Creating a perioperative glycemic control program. Anesthesiol Res Pract. 2011; Article ID 465974, (doi: 10.1155/2011/465974).
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. NEJM.2009;360:1283-97.
- Griesdale DEG, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009;180(8):821-7.
- 8. Haga KK, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. JCTS. 2011;6:3.
- 9. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations. VIII. Diabetes care in specific settings. Diabetes Care. 2011;34(Suppl.1):43–48.
- Nassar AA, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. Endocr Pract. 2011;29:1-22.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:120–122 DOI 10.1007/s00508-012-0291-1

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring)

Ingrid Schütz-Fuhrmann, Edith Schober, Birgit Rami, Marietta Stadler, Martin Bischof, Sandra Fortunat, Markus Laimer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager

Online publiziert: 19. Dezember 2012 © Springer-Verlag Wien 2012

CGM-Continuous Glucose Monitoring— Statement of the Austrian Diabetes Association

Summary This position statement represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association regarding the clinical diagnostic and therapeutic application, safety and benefits of continuous subcutaneous glucose monitoring systems in patients with diabetes mellitus, based on current evidence.

Zusammenfassung Das Positionspapier repräsentiert die Empfehlungen der ÖDG zur diagnostischen und therapeutischen Anwendung der kontinuierlichen Glu-

- 3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich
- E-Mail: ingrid.schuetz-fuhrmann@wienkav.at

E. Schober · B. Rami

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

R. Prager

Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

M. Stadler \cdot M. Bischof \cdot R. Prager Krankenhaus St. Elisabeth, Wien, Österreich

S. Fortunat

 $1.\ Medizinische \ Abteilung, \ Landeskrankenhaus \ Klagenfurt, \ Klagenfurt, \ Österreich$

M. Laime

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus, Salzburg, Österreich

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg -Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich kosemessung bei Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus basierend auf der zurzeit zur Verfügung stehenden Evidenz.

Definitionen

Nach Art der Analyse

- Retrospektive Analyse: Dabei wird eine verblindete kontinuierliche interstitielle Glukosemessung retrospektiv auf Trends hin analysiert
- Real-time Monitoring: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Anzeige der Werte auf einem Display. Zusätzlich werden Trends angezeigt und Alarme warnen den Patienten bei Über- oder Unterschreiten definierter Werte. Temporäre Unterbrechung der Insulinzufuhr bei CSII bei Unterschreiten von definierten Grenzwerten der gemessenen interstitiellen Glukose ist bei einem Pumpensystem möglich.
- Diagnostische Anwendung von CGM: Die Systeme werden zeitweise angewendet um spezifische Glukose Exkursionen zu identifizieren. Mit diesem Wissen wird die bestehende Therapie optimiert ohne dass ein Sensorsystem auf Dauer eingesetzt wird.

Nach Dauer der Anwendung

- Intermittierende Anwendung von CGM: Die Systeme können verblindet, wie auch Real-time, zeitweise zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.
- Therapeutische Anwendung von CGM: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung auf Dauer, welche es dem Anwender erlaubt auf Basis von Trends und Glukosewerten unmittelbare Therapieanpassungen umzusetzen.



Zur Zeit verfügbare CGM Devices

• Enzyme-tipped Katheter – subkutan: iPro (Medtronic): retrospektives Monitoringsystem, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, interstitielle Glukosewerte werden alle 5 min gespeichert

Guardian-Real-Time Paradigm VEO (Medtronic): Real Time System - hoch/tief Alarme, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min

DexCom SEVEN® (DexCom): Real Time System – hoch/tief Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 7 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min

FreeStyle Navigator® (Abbot): Real Time System, hoch/tief Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 5 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte jede Minute (in Österreich dzt. nicht verfügbar)

Mikrodialyse-System, subkutan: GlucoDay (Menarini) - Real Time System -hoch/tief Alarme, Sensor 2
Tage anwendbar. interstitielle Glukosewerte werden alle 3 min gespeichert

Bei Kindern sind derzeit nur die Systeme von Medtronic zugelassen, Dexcom und FreeStyle Navigator wurden aber in Studien auch bei Kindern bereits getestet.

Einleitung

Bei den in Österreich zur Verfügung stehenden Geräten erfolgt die kontinuierliche Messung der Glukose subkutan über einen Sensor im interstitiellen Gewebe. Dabei wird alle paar Minuten ein Durchschnittswert ermittelt. Zur Kalibrierung der Systeme wird ein Blutglukosewert benötigt. CGM kann bei Kindern und Erwachsenen angewandt werden. Die Daten können "verblindet" erhoben und retrospektiv analysiert werden, oder auch auf einem Monitor sichtbar gemacht werden und zu unmittelbaren Therapieanpassungen herangezogen werden. Alarme warnen bei den Real-time-Systemen vor Hyper- und Hypoglykämien.

Wichtig ist, dass eine Verzögerung zwischen dem interstitiellen Wert und dem Blutglukosewert von ca. 10-20 min besteht. Die Verzögerung kann sich verlängern, wenn sich der Blutzucker sehr rasch ändert. Trends bei der interstitiellen Glukosemessung sind für die Änderung der Blutglukosewerte repräsentativ, aber absolute interstitielle Werte stimmen nicht immer mit den Blutglukosewerten überein. Eine kapilläre Glukosemessung sollte vor Durchführung einer Therapie den interstitiellen Wert bestätigen. CGM (retrospektiv und real-time) erlaubt die Darstellung der glykämischen Variabilität und hilft bei der Analyse der Glukoseexkursionen in Hinblick auf ihre Ursachen (Insulindosis, Mahlzeiten, Bewegung). Real-time-Systeme erlauben dem Anwender zusätzlich unmittelbar auf Glukosetrends zu reagieren.

Indikationen für CGM

Evidence-based klinische Indikationen

Therapeutisch – Der kontinuierliche Einsatz von CGMS führt bei Erwachsenen (Alter ≥ 25 Jahren) unter funktioneller Insulintherapie zu einer signifikanten HbA 1c Senkung [1-4]. Der Nutzen dieser Therapie (eine signifikante Reduktion des HbA 1c) konnte sogar bei Patienten mit einem befriedigenden Ausgangs-HbA 1c gezeigt werden, ohne dass es zu einer Zunahme der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien kam [5]. Die Verbesserung der Glykämie hing von der Tragedauer des Sensors ab [1, 2] (NEJM-JDRF 2008, STAR 3 2010). Bei Kindern und Jugendlichen war der Erfolg nicht signifikant, v. a. da die Frequenz der Sensortragedauer geringer war [2, 7] (NEJM-JDRF 2008, Diabetologia –ONSET 2010).

Evidenz zum Nutzen des retrospektiven Einsatzes von CGM in Hinblick auf eine HbA 1c Verbesserung besteht zurzeit weder bei Kindern, noch bei Erwachsenen.

Potentielle klinische Indikationen

Auf Basis der Studienlage und der persönlichen Erfahrung der Autoren wurde für folgende Indikationen für CGM ein Konsens erreicht:

Diagnostische Anwendung

Retrospektiv

- 1. Verdacht auf nächtliche Hypoglykämien oder Hyperglykämien in den frühen Morgenstunden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung insbesondere bei niedrigem HbA 1c, ohne dass über Hypoglykämien berichtet wird
- 3. Wenn das HbA 1c trotz intensivierter Insulintherapie und optimalem Selbstmonitoring nicht abgesenkt werden kann
- 4. In der Schwangerschaft oder bei geplanter Schwangerschaft, wenn das HbA 1c größer/gleich 6,1 % ist, oder wenn trotz optimierter intensivierter Insulintherapie wiederholt Hypoglykämien auftreten

Therapeutische Anwendung

CGM kann kontinuierlich angewendet werden

- bei CSII oder funktioneller Insulintherapie mit dem Pen, wenn auch nach Therapieoptimierung eine HbA 1c-Senkung auf Dauer unter 7,5 % (Leitlinien der ÖDG/Version 2009) nicht möglich ist
- 2. bei schweren und/oder nächtlichen Hypoglykämien, sowie bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen



- 3. bei moderaten Hyperglykämien in speziellen Situationen z. B. in der Schwangerschaft [6]
- bei Kleinkindern, welche eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung aufweisen, sehr sensibel auf Nahrung und Bewegung reagieren und sich oft noch nicht artikulieren können

Voraussetzung für die Verordnung/ Weiterverordnung und Betreuung der Patienten

Die Verordnung von CGM und die Betreuung der Patienten soll durch Diabetesspezialisten eines Zentrums vorgenommen werden. Dabei sind Erfahrung und Kenntnis in Bezug auf die Nutzung von CGM-Systemen Voraussetzung. Dies betrifft sowohl die technische Seite wie auch die Interpretation der Daten in Hinsicht auf die Optimierung der Therapie. Die Patienten müssen eine strukturierte Schulung erhalten und lernen selbständig Messergebnisse zu interpretieren und die Therapie entsprechend anzupassen. Das gilt aber nicht für Systeme mit retrospektiver Analyse.

Bei der Auswahl der Patienten ist es Ziel Patienten zu identifizieren, die den Sensor dauerhaft tragen und ihn auch in angemessener Art und Weise anwenden. Wenn der Patient nicht profitiert (glykämische Kontrolle, Patienten spezifischer Nutzen), soll die sensorunterstützte Insulinpumpentherapie wieder beendet und durch die ursprüngliche Therapie (Funktionelle Insulintherapie mit dem Pen oder mit einer Insulinpumpe) ersetzt werden.

Interessensk onflikt

- I. Sch.-F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Bayer Health Care, Medtronic, Roche, Eli Lilly, Medtrust, Novo Nordisk, sanofi-aventis.
- E. S. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.
- B. R.-M. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofiaventis, Takeda.
- M. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.
- M. B. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Medtrust, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Smiths Medical.
- S. Z. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtrust, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

- M. L. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Novartis, Novo Nordisk.
- R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A.Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.
- R. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

Literatur

- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010;363(4):311-320. 2010;363(11):1092.
- 2. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group.N Engl J Med. 2008;359(14):1464-76.
- Raccah D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real-Trend study. Diabetes Care. 2009;32(12):2245–50.
- Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2006;29(12):2730-32.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(8):1378-83.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ. 2008;25:337:a1680. doi:10.1136/bmj.a1680.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Sensor -augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study(ONSET) after 12 months of treatment. Diabetologia, 2010;53(12):2487-95.



Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]:123–128 DOI 10.1007/s00508-012-0287-x

Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Leitlinien Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen (Für den Ausschuss Insulinpumpentherapie der Österreichischen Diabetesgesellschaft)

Marietta Stadler, Sandra Zlamal-Fortunat, Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami-Merhar, Edith Schober, Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager, Martin Bischof

© Springer-Verlag Wien 2012

Guidelines for insulin pump therapy in children and adults

Summary This position statement is based on the current evidence available on the safety and benefits of continous subcutaneous insulin pump therapy (CSII) in diabetes mellitus with an emphasis on the effects of CSII on glycemic control, hypoglycaemia rates, occurance of ketoacidosis, quality of life and the use of insulin pump therapy in pregnancy. The current article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association

M. Stadler (⊠) · I. Schütz-Fuhrmann · R. Prager

3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich E-Mail: marietta.stadler@chello.at

S. Zlamal-Fortunat

 $1.\ Medizinische \ Abteilung, \ Landeskrankenhaus \ Klagenfurt, \ Klagenfurt, \ Österreich$

E-Mail: sandra.fortunat@gmx.at

M. Stadler \cdot R. Prager

Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

B. Rami-Merhar · E. Schober

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. Kautzky-Willer

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus, Salzburg, Österreich

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg -Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

M. Bischof

Krankenhaus St. Elisabeth, Wien, Österreich

for the clinical praxis of insulin pump treatment in children and adults.

Keywords: Insulin pump therapy, Guidelines, Diabetes mellitus

Zusammenfassung Dieses Positionspapier zur Anwendung der subkutanen Insulinpumpentherapie (CSII) bei Diabetes mellitus basiert auf aktueller Evidenz zu Sicherheit und Vor-und Nachteile der CSII, insbesondere im Hinblick auf glykämische Kontrolle, Hypoglykämie, ketoazidotische Entgleisung, Lebensqualität und Anwendung in der Schwangerschaft. Dieser Artikel beinhaltet die Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft für die klinische Anwendung der Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen.

Schlüsselwörter: Insulinpumpentherapie, Leitlinie, Diabetes mellitus

Grundlagen

Bei der subkutanen Insulininfusion mit externen Insulinpumpen oder Insulinpumpentherapie (CSII) wird über eine externe Arzneimittelpumpe kurzwirksames Insulin über einen Katheter und eine subkutan platzierte Verweilkanüle, welche vom Patienten alle 2-3 Tage gewechselt wird, verabreicht. Die basale Insulinabdeckung (Basalrate) erfolgt durch die frei programmierbare kontinuierliche Abgabe von schnell wirksamem Insulin, wodurch die Injektion von Verzögerungsinsulin im Rahmen der intensivierten Insulintherapie (IIT) ersetzt wird. Bei Blutzuckerkorrekturen und zu den Mahlzeiten appliziert der Patient die anhand eines individuell berechneten Schemas erforderliche Insulinmenge per Knopfdruck aus dem Insulinreservoir der Pumpe (Bolus). Daher ist eine zusätzliche Insulinapplikation mit einem Insulinpen nur in Notfällen (Ketoazidose, Pumpendefekt) erforderlich. Die derzeit verfügbaren



Insulinpumpen können den Blutzucker nicht messen (open-loop), daher sind regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen erforderlich. Der entscheidende Unterschied zur IIT besteht in der Möglichkeit der genaueren Anpassung der Basalrate und der Bolusgaben auf den individuellen Insulinbedarf, mit dem Ziel über den gesamten Tagesverlauf eine möglichst physiologische Insulinsubstitution zu gewährleisten und damit eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle zu erreichen [29]. Die rezenten technischen Entwicklungen bei den Glukosesensoren ermöglichen die Kombination von CSII mit s.c. kontinuierlicher Glukosemessung in Echtzeit (sensorgestützte CSII) mit Alarmen bei Hyper- bzw. Hypoglykämie bzw. mit vorübergehender Abschaltung der Insulinzufuhr bei wiederholter Hypoglykämiewarnung und eröffnen damit neue Perspektiven in der CSII.

Welche Vor-und Nachteile bietet die CSII?

Glykämische Kontrolle

Drei Metaanalysen [Evidenklasse (EK) Ia] zeigten bei T1DM im Vergleich zu IIT eine verbesserte glykämische Kontrolle bei gleichbleibender Hypoglykämiefrequenz sowie einen reduzierten Insulinverbrauch unter CSII [39, 23, 32]. Möglicherweise profitieren Typ 1 Diabetiker, die unter IIT keinen ausreichend guten HbA1c erreichen konnten, hinsichtlich des HbA1c Wertes besonders von der Umstellung auf CSII [42]. Bei Kindern und jugendlichen Patienten zeigte eine Metaanalyse (EK Ia) ebenfalls eine verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zur IIT [36]. Wesentlich bei Kindern und Jugendlichen ist die Anpassung der Basalrate an die alterspezifischen physiologischen Erfordernisse [3, 14].

Die mittels kontinuierlicher s.c. Glukosemessung erfasste Glukoseexposition unter CSII und IIT war in einer randomisierten cross-over Studie bei T1DM Patienten unter CSII deutlich geringer als unter IIT bei vergleichbaren HbA1c Werten und Hypoglykämiegesamtraten (EK IIb) [22].

Bei Patienten mit T2DM ist die Datenlage spärlich und zeigt derzeit keinen klaren Vorteil hinsichtlich HbA1c oder Hypoglykämiehäufigkeit (EK Ib) [23, 41]. CSII dürfte die metabolische Kontrolle vorallem bei Typ 2 Diabetikern mit inital schlechter metabolischer Kontrolle verbessern (EK 2-) [43].

Frequenz und Schwere von Hypoglykämien

Eine rezente Metaanalyse von 22 Studien bei T1DM (1414 Patienten) fand eine deutliche Reduktion der Frequenz schwerer Hypoglykämien unter CSII gegenüber IIT, wobei die Hypoglykämie-Reduktion bei jenen Patienten am ausgeprägtesten war, die zuvor unter IIT die höchsten Hypoglykämieraten hatten (EK Ia) [40]. Eine zweite Metaanalyse inkludierte auch ältere Studien und fand bei CSII trotz besserer Einstellung als bei IIT die gleiche Inzidenz

an Hypoglykämien (EK Ia) [23]. Eine pädiatrische Metaanalyse zeigt nur eine minimale Reduktion des Hypoglykämierisikos (EK Ia) [36], während Beobachtungsstudien eine klare Verminderung des Riskos für schwere Hypoglykämien berichten (EK IIb) [7, 34]. Obwohl in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien unter CSII berichtet werden [EK Ia [42], EK Ib [1, 13, 19, 46] bzw. IIb [4, 8, 9, 11]] dürfte also letztendlich doch ein günstiger Effekt der CSII auf das Auftreten von Hypoglykämien zu erwarten sein.

Sensorgestützte Insulinpumpentherapie

Insulinpumpentherapie in Kombination mit kontinuierlicher subkutaner Glukosemessung (sensorgestützte CSII) führt im Vergleich zur funktionellen Insulintherapie mit Insulinpens zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei Erwachsenen und Kindern [STAR 3 Studie, [5, 6, 45] EK Ib; Eurythmics Studie, [21] EK Ib].

Die Anwendung von sensorgestützte CSII) im Vergleich zu CSII mit konventioneller Blutzuckerselbstmessung wirkte sich bei Kindern mit neumanifestem T1DM günstig auf die glykämische Variabilität und die C-Peptid Restsekretion aus und konnte bei jenen Kindern, die den Sensor regelmäßig trugen (d. h. mindestens einmal pro Woche) auch den HbA1c reduzieren [ONSET Studie, [28] EK Ib]. Sensorgestützte CSII mit automatischer vorübergehender Abschaltung der Insulinzufuhr bei Hypoglykämiewarnung konnte die Häufigkeit von Hypoglykämien reduzieren (EK IIb) [15].

Ketoazidotische Entgleisungen

Unter CSII entsteht bei einem Ausfall der Insulinzufuhr (z. B. technischer Defekt, Katheterverschluss oder -dislokation) in kürzester Zeit ein absoluter Insulinmangel. Innerhalb weniger Stunden können daher klinische Anzeichen von Ketoazidose auftreten [2].

Einige frühe Studien wiesen auf eine erhöhte Rate von Ketoazidosen unter CSII hin (EK IIb) [27, 30]. Durch den technischen und medizinischen Fortschritt (Alarmsysteme der Insulinpumpen, Verbesserung des Materials von Kathetern und Insulinreservoir, Erfahrung mit der Betreuung von InsulinpumpenpatientInnen) hat die Häufigkeit von Ketoazidosen bei Insulinpumpentherapie abgenommen (EK IIa, bzw. Ib) [31, 38]. Die meisten aktuelleren Studien zeigen, dass mit entsprechender Schulung des Patienten Ketozidosen unter CSII bei erwachsenen Patienten nicht häufiger auftreten als unter IIT (EK IIb) [4, 8, 9, 11]. Pädiatrische Studie beobachten jedoch ein erhöhtes Risiko für diabetische Ketoazidosen bei kindlichen Pumpenpatienten (EK IIb) [20] und auch eine rezente Metaanalyse findet ein gering erhöhtes Ketoazidose-Risiko bei CSII (EK Ia) [36].



Schwangerschaft und CSII

Ein Cochrane Review, der die CSII mit IIT bei schwangeren Diabetikerinnen verglich, kam zu dem Schluss, dass es bisher noch zuwenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, um eine klare Aussage zu treffen, welche Art der Insulinzufuhr (CSII oder IIT) die günstigere sei (EK Ia) [17]. Eine weitere Metaanalyse von 6 randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus dem Zeitraum 1986 bis 1993 konnte zeigen, dass die CSII in der Schwangerschaft im Hinblick auf metabolische Kontrolle (HbA1c, Tagesinsulindosis), Schwangerschaftsverlauf (mittlere Schwangerschaftsdauer, Früh- und Fehlgeburtenrate) und perinatales Outcome (Sectioraten, Geburtsgewicht, neonatale Hypoglykämie) gleichwertig zur IIT war (EK Ia) [33]. Auch kleinere rezente Studien belegen die Gleichwertigkeit von CSII und IIT in der Schwangerschaft [EK IIb, [25] EK IIb, [12]].

Eine Ersteinstellung auf CSII in der Schwangerschaft war in einer kontrollierten Studie ohne Verschlechterung der glykämischen Kontrolle möglich, wobei das mütterliche und perinatale Outcome vergleichbar waren mit jenem von Patientinnen unter IIT und Patientinnnen, die bereits vor der Schwangerschaft CSII hatten (EK IIb) [18].

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage die CSII in der Schwangerschaft als gleichwertig zur IIT angesehen werden (EK Ia, IIb, III). Wenn eine Insulinpumpentherapie in der Schwangerschaft angestrebt wird, sollte dies bereits präkonzeptionell bei Kinderwunsch erfolgen. Eine Gravidität sollte erst möglich sein, wenn die Patientin in die neue Therapieform gut eingeschult und damit stabil ist. Die Neueinstellung auf CSII während der Schwangerschaft ist sorgfältig abzuwägen und ist nur unter engmaschiger Betreuung und eingehender Schulung möglich.

Besondere Möglichkeiten der variablen Insulinabgabe bei CSII

Bolusoptionen

In die Insulinpumpensoftware integrierte Boluskalkulationsprogramme berechnen unter Berücksichtigung von aktuellem Blutzucker, der vom Patienten geschätzten Kohlenhydratmenge, der individuell festgelegten Zielblutzuckerwerte und Korrekturfaktoren und des aus vorangegangenen Bolusgaben noch biologisch wirksamen Insulins die zu applizierende Insulindosis. Konsequente Anwendung des Bolusrechners führte zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei jugendlichen Typ 1 Diabetikern (EK Ib) sowie bei pumpenerfahrenen Typ 1 Diabetikern (EK III) [26]. Die PatientInnen sollten die Bolusvorschläge regelmäßig kritisch überprüfen und dennoch weiterhin in der Lage sein selbsständig eine Bolusberechnung durchzuführen.

Überdies bieten manche Insulinpumpen auch verschiedene Bolusarten an, um eine optimale prandiale Insulinsubstitution zu ermöglichen. Die Anwendung eines dualen Bolus (50 % Insulin sofort, 50 % über meh-

rere Stunden) bei Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index verbesserte die postprandiale Glykämie im Vergleich zu jenen T1DM Patienten, die einen normalen Bolus abriefen (EK IIb) [24, 35].

Lebensqualität

Die CSII erleichtert eine flexiblere Lebensführung im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, Arbeit und Freitzeitaktivitäten (Sport), da die CSII über eine höhere Variabilität der basalen und prandialen Insulinversorgung mehr Möglichkeiten für die Steuerung der Glykämie unter verschiedensten Alltagsbedingungen ermöglicht. Für die Gruppe der erwachsenen Typ 1 Diabetiker wurde in zwei Studien eine gleich gute Lebensqualität unter CSII und IIT belegt (EK Ib) [16, 46]. In kleineren Studie waren die Patientenzufriedenheit und die negativen Auswirkungen des Diabetes auf den Alltag unter CSII verbessert (EK IIb) [10]. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für T2DM Patienten (EK Ib) [41] (EK IIb) [37]. Eine randomisierte multizentrische Studie bei Kindern mit T1DM zeigte eine höhere Behandlungszufriedenheit unter CSII verglichen mit IIT [EK IIa] [44].

Empfehlungen für die klinische Praxis

Indikationen für die CSII bei Erwachsenen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA1c bzw. glykämische Variabilität) (Empfehlungsgrad A) insbesondere bei:
 - Dawn Phänomen
 - Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft (eventuell auch sensorgestützte CSII erwägen)
- Neigung zu Hypoglykämien (Empfehlungsgrad B)
- (ausgeprägte) Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (eventuell auch sensorgestützte CSII erwägen)
- Diabetische Polyneuropathie
- Ausgeprägte Insulinresistenz
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport, Schichtarbeit, etc.)

Indikationen für die CSII bei Kindern und Jugendlichen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA1c bzw. glykämische Variabilität) (Empfehlungsgrad A) insbesondere bei:
 - Dawn Phänomen
 - starken Blutzuckerschwankungen
- Säuglinge und Kleinkinder (eventuell auch sensorgestützte CSII erwägen)
- Rezidivierende schwere Hypoglykämien (eventuell auch sensorgestützte CSII erwägen)



- · Nadelphobie
- Sondersituationen (Z.B Autismus, ketogene Diät, etc.)
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport etc.)

Mindestanforderungen an die CSII- Patienten bzw. deren Betreuungspersonen (Eltern)

- Fähigkeit zur korrekten Durchführung der der Basis-Bolus-Therapie (IIT)
- Bereitschaft an einer Schulung zur Insulinpumpenbehandlung (Bedienung der Pumpe, Einweisung in die CSII) teilzunehmen
- Bereitschaft zu regelmäßiger Blutzuckerselbstkontrolle (nüchtern, vor den Mahlzeiten, vor dem Schlafengehen, also mindestens 5 Messungen/Tag)
- Bereitschaft zu regelmäßiger Protokollierung der Blutzuckermesswerte, BE und Bolusabgaben (ggf. auch computergestützt über die Schnittstellen von Blutzuckermessgeräten und Insulinpumpen) und Bereitschaft zu regelmäßigen ambulanten Kontrollen

Empfehlungen zur Qualifikation von Ärzten, die erwachsene CSII Patienten betreuen

- Erfahrung mit der Betreuung von Typ 1 Diabetikern und CSII-Patienten (z. B. Additivfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel oder 12 monatige Tätigkeit an einer Diabetesambulanz mit Betreuung von Patienten mit CSII und/oder IIT und Teilnahme an strukturierten CSII-Fortbildungen)
- Erfahrung in der Schulung von IIT Patienten

Empfehlungen zur Qualifikation von Ärzten, die Kinder und Jugendliche mit CSII betreuen

- Erfahrung mit der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII- (z. B. Additivfacharzt für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie oder 12 monatige Tätigkeit an einer Diabetesambulanz mit Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit CSII und/oder IIT und Teilnahme an strukturierten CSII-Fortbildungen)
- Erfahrung in IIT Schulung von Kindern und Jugendliche (bzw ihrer Betreuungspersonen)

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums

- Erfahrung mit der Betreuung von Typ 1 Diabetikern und CSII-Patienten
- Einrichtung einer Diabetesambulanz mit definierten Ambulanzzeiten für CSII
- Abhaltung einer Patienten-Schulung im Mindestumfang von 5 h bei Ersteinstellung:
 - Grundlagen der Pumpentherapie; Bedienung der Pumpe;
 - Beherrschung von Notfällen: Hyper/-Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen;
 - steriles Stechen von Kathetern;
 - Umstieg auf Pentherapie

- Durchgehende Versorgungsmöglichkeit für Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums für Kinder und Jugendliche

- Erfahrung mit der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII
- Abhaltung einer Patienten-Schulung und Schulung der Eltern und Betreuungspersonen (Kindergärtnerinnen, Tagesmütter etc) im Mindestumfang von 5 h bei Ersteinstellung:
 - Grundlagen der Pumpentherapie; Bedienung der Pumpe;
 - Beherrschung von Notfällen: Hyper/-Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen;
 - steriles Stechen von Kathetern;
 - Umstieg auf Pentherapie
- Durchgehende Versorgungsmöglichkeit für kindliche und jugendliche Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

Evidenzklassen (EK):

Ia: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib: randomisierte vergleichende klinischen Studien IIa: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb

IIb: prospektive, inbesondere vergleichende Kohortenstudien

III: retrospektive Studien

IV: Evidenz außerhalb von Studien (Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen, Einzelfallberichte)

Interessenskonflikt

M. S. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten:Medtronic, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

S.Z. F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtrust, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofiaventis, Servier, Takeda.

I. Sch.-F. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten:Bayer Health Care, Medtronic, Roche, Eli Lilly, Medtrust, Novo Nordisk, sanofi-aventis.



- B. R.-M. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofiaventis, Takeda.
- E. S. hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.
- A. K. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline Pharma, Eli Lilly Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.
- R. W. hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, A.Menarini, Merck Serono, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi, Servier, Takeda.
- R. P. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.
- M. B. hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Medtrust, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Smiths Medical.

Literatur

- Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 1995;18:361-76.
- Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. Diabetes Care. 1998;21:817–21.
- 3. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. Pediatr Diabetes. 2012;13:1–5.
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Audit of medical care. Am J Med. 1985;79:685-91.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:311-20.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. Diabetes Care. 2011;34:2403-5.

- Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. Pediatr Diabetes. 2008;9:590-5.
- 8. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. Diabetes Care. 1996;19:324–7.
- 9. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999;22:1779–84.
- Chantelau E, Schiffers T, Schutze J, Hansen B. Effect of patient-selected intensive insulin therapy on quality of life. Patient Educ Couns. 1997;30:167-73.
- 11. Chantelau E, Spraul M, Muhlhauser I, Gause R, Berger M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. Diabetologia. 1989;32:421-6.
- 12. Chen R, Ben Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:404-5.
- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:811-5.
- 14. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de BC, Bakker-van WW, Van Den Berg N, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. Diabetologia. 2008;51:1594-601.
- Danne T, von Schüz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents -- the Hannover recipe. Pediatr Diabetes. 2006;7(Suppl 4):25–31.
- Devries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care. 2002;25:2074-80.
- 17. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18(3):CD005542.
- 18. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1283–91.
- 19. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. Diabetes Care. 2000;23:1232–5.



- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. Pediatr Diabetes. 2009:10:33-7.
- 21. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, Diem P, Fermon C, Wentholt IM, Hoekstra JB, Devries JH. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med. 2011;28:1158–67.
- 22. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetes Care. 2005;28:533–8.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2008;51:941-51.
- Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther. 2005;7:233-40.
- Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008:137:47-9.
- 26. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. J Int Med Res. 2008;36:1112-6.
- Knight G, Jennings AM, Boulton AJ, Tomlinson S, Ward JD. Severe hyperkalaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin pump. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291:371-2.
- 28. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. Diabetologia. 2010;53:2487-95.
- 29. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes. 2000;49:2142–8.
- Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr., Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, Nielsen RL, Sanner CA. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. JAMA. 1984;252:3265-9.
- 31. Mecklenburg RS, Guinn TS. Complications of insulin pump therapy: the effect of insulin preparation. Diabetes Care. 1985;8:367-70.
- 32. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD005103.
- 33. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:447–56.

- 34. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. Pediatr Diabetes. 2008;9:291-6.
- 35. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. Diabetes Care. 2008;31:1491-5.
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Pediatr Diabetes. 2009;10:52-8.
- 37. Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. Diabetes Care. 2005;28:53–8.
- 38. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:593–8.
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2002;324:705.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med. 2008;25:765-74.
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, Peterson GE, Mudaliar SR, Reinhardt RR. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. Diabetes Care. 2003 26:2598–603.
- 42. Retnakaran R, Hochman J, Devries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. Diabetes Care. 2004;27:2590-6.
- 43. Reznik Y, Morera J, Rod A, Coffin C, Rousseau E, Lireux B, Joubert M. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus: a survey on a cohort of 102 patients with prolonged follow-up. Diabetes Technol Ther. 2010:12:931–6.
- 44. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2008;9:472–9.
- 45. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Pediatr Diabetes. 2012;13:6-11.
- 46. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. Diabetes Care. 2001;24:1722-7.

