

Supplement 2/16 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 2016

Gastherausgeber:

Österreichische Diabetes Gesellschaft

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

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Austrian Lipid Consensus 2016

Österreichischer Lipid Konsensus 2016

Gastherausgeber:

Österreichische Adipositas Gesellschaft, Österreichische Atherosklerosegesellschaft, Österreichische Diabetes Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie, Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie, Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Österreichische Kardiologische Gesellschaft, Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

Koordinator: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen



wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

128. Jahrgang 2016

Wien Klin Wochenschr (2016) 128 [Suppl 2]: S37–S228
© Springer-Verlag Wien 2016

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2016

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft
Koordinator Ausschuss Leitlinien: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Austrian Lipid Consensus 2016

Österreichischer Lipid Konsensus 2016

Gastherausgeber: Österreichische Adipositas Gesellschaft, Österreichische Atherosklerosegesellschaft, Österreichische Diabetes Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie, Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie, Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Österreichische Kardiologische Gesellschaft, Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft
Koordinator: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Dieser Beitrag ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Eigentümer und Copyrightinhaber: © Springer-Verlag/Wien 2016. Printed in Germany by Stuertz GmbH, Würzburg, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

| | |
|---|-----|
| Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose (<i>Michael Roden</i>) | 37 |
| Typ 2 Diabetes mellitus – Screening und Prävention. Update 2016 (<i>Marietta Stadler, Elke Fröhlich-Reiterer, Rudolf Prager</i>) | 41 |
| Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Grundsatz Statement (<i>Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Heinz Drexel, Peter Fasching, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Friedrich Hoppichler, Susanne Kaser, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Elke Fröhlich-Reiterer, Michael Roden, Christoph Säly, Guntram Schernthaner, Harald Sourij, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser</i>) | 45 |
| Insulintherapie bei Diabetes mellitus (<i>Monika Lechleitner, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher</i>) | 54 |
| Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus. Leitlinie der österreichischen Diabetesgesellschaft 2016 (<i>Guntram Schernthaner, Heinz Drexel, Alexander Rosenkranz, Gerit-Holger Schernthaner, Bruno Watschinger</i>) | 62 |
| Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (<i>Thomas C. Wascher, Bernhard Paulweber, Hermann Toplak, Christoph H. Säly, Heinz Drexel, Bernhard Föger, Friedrich Hoppichler</i>) | 68 |
| Thrombozytenaggregationshemmer (<i>Thomas C. Wascher, Christoph H. Säly</i>) | 71 |
| Diabetische Neuropathie (<i>Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Claudia Francesconi, Markus Kofler</i>) | 73 |
| Diabetischer Fuß (<i>Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Claudia Francesconi, Wolfgang Sturm, Gerd Köhler</i>) | 80 |
| Diabetische Nierenerkrankung – Update 2016. Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (<i>Harald Sourij, Roland Edlinger, Friedrich Prischl, Martin Auinger, Alexandra Kautzky-Willer, Marcus D. Säemann, Rudolf Prager, Martin Clodi, Guntram Schernthaner, Gert Mayer, Rainer Oberbauer, Alexander R. Rosenkranz</i>) | 85 |
| Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (<i>Stephan Radda, Matthias Bolz, Stefan Egger, Vanessa Gasser-Steiner, Martina Kralinger, Stefan Menzel, Christoph Scholda, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich, Katharina Krepler</i>) | 97 |
| Gestationsdiabetes (GDM) (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Dagmar Bancher-Todesca, Angelika Berger, Andreas Repa, Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser</i>) | 103 |
| Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG) (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner</i>) | 113 |
| Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (<i>Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine E. Hofer</i>) | 119 |
| Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (<i>Joakim Huber, Michael Smeikal, Monika Lechleitner, Peter Fasching</i>) | 124 |
| Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (<i>Karin Schindler, Johanna Brix, Sabine Dämon, Friedrich Hoppichler, Renate Kruschitz, Hermann Toplak, Bernhard Ludvik</i>) | 131 |
| Blutzuckerselbstkontrolle (<i>Thomas C. Wascher, Lars Stechemesser</i>) | 137 |
| Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (<i>Claudia Francesconi, Christian Lackinger, Raimund Weitgasser, Paul Haber, Josef Niebauer</i>) | 141 |

| | |
|---|-----|
| Diabetesschulung bei Erwachsenen mit Diabetes (<i>Raimund Weitgasser, Martin Clodi, Sarah Cvach, Peter Grafinger, Monika Lechleitner, Kinga Howorka, Bernhard Ludvik</i>) | 146 |
| Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Heidemarie Abrahamian, Raimund Weitgasser, Peter Fasching, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner</i>) | 151 |
| Migration und Diabetes (<i>Kadriye Aydinkoc-Tuzcu, Karin Schindler, Alexandra Kautzky-Willer, Bernhard Ludvik, Peter Fasching</i>) | 159 |
| Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus (<i>Raimund Weitgasser, Heidemarie Abrahamian, Martin Clodi, Sandra Zlamal-Fortunat, Heinz F. Hammer</i>) | 163 |
| Positionspapier der ÖDG: Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (<i>Martin Clodi, Michael Resl, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Föger, Raimund Weitgasser</i>) | 167 |
| Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (<i>Heidemarie Abrahamian, Alexandra Kautzky-Willer, Angelika Rießland-Seifert, Peter Fasching, Christoph Ebenbichler, Peter Hofmann, Hermann Toplak</i>) | 170 |
| Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (<i>Peter Fasching, Joakim Huber, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Ludvik</i>) | 179 |
| Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus (<i>Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami-Merhar, Sabine Hofer, Marietta Stadler, Martin Bischof, Sandra Zlamal-Fortunat, Markus Laimer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager</i>) | 184 |
| Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (<i>Marietta Stadler, Sandra Zlamal-Fortunat, Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine Hofer, Julia Mader, Michael Resl, Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager, Martin Bischof</i>) | 188 |
| Adipositas und Typ 2 Diabetes (<i>Hermann Toplak, Friedrich Hoppichler, Thomas C. Wascher, Karin Schindler, Bernhard Ludvik</i>) | 196 |
| Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes (<i>Monika Lechleitner, Friedrich Hoppichler, Susanne Kaser</i>) | 201 |
| Maturity onset diabetes of the young (MODY) – Screening, Diagnostik und Therapie (<i>Susanne Kaser, Michael Resl</i>) | 204 |
| Andere spezifische Diabetesformen (<i>Greisa Vila, Alois W. Gessl, Michaela Riedl, Anton Luger</i>) | 208 |
| Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (<i>Martin Clodi, Christoph Säly, Friedrich Hoppichler, Michael Resl, Clemens Steinwender, Bernd Eber</i>) | 212 |
| Österreichischer Lipidkonsensus. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen. Gemeinsames Konsensus-Statement von acht österreichischen Fachgesellschaften. Update 2016 (<i>Hermann Toplak, Bernhard Ludvik, Monika Lechleitner, Hans Dieplinger, Bernhard Föger, Bernhard Paulweber, Thomas Weber, Bruno Watschinger, Sabine Horn, Thomas C. Wascher, Heinz Drexel, Marianne Brodmann, Ernst Pilger, Alexander Rosenkranz, Erich Pohanka, Rainer Oberbauer, Otto Traindl, Franz Xaver Roithinger, Bernhard Metzler, Hans-Peter Haring, Stefan Kiechl</i>) | 216 |

VORWORT zu den Anleitungen für die Praxis 2016

Vor vier Jahren wurden die Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur umfassenden Betreuung von Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus zuletzt überarbeitet. Da in den letzten Jahren zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten und diese auch in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden, ergab sich die Notwendigkeit, die Leitlinien nun neu zu erstellen und zu überarbeiten. Das Ziel dieser neuen Leitlinien, an der eine Vielzahl von Diabetologinnen Österreichs mitgearbeitet haben, ist es, eine fundierte Anleitung zur Verbesserung der Diabetesbetreuungsqualität auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zu ermöglichen.

Sämtliche Themenschwerpunkte wurden überarbeitet und einige abermals neu eingebracht. Wir haben in diesen Anleitungen für die Praxis versucht, die brauchbare und verfügbare Evidenz der zuletzt publizierten Studien einfließen zu lassen.

Wir hoffen, mit diesen Leitlinien zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus in Österreich beitragen zu können und Ihnen eine praktische orientierende Hilfe bei den Therapieentscheidungen zu bieten. Wir werden die Leitlinien zukünftig weiterhin regelmäßig überarbeiten und auf der Website der ÖDG relevante Updates veröffentlichen.

In diesem Schwerpunktheft wird auch der neu überarbeitete Österreichische Lipidkonsens publiziert. Hier sind wie in den ÖDG-Leitlinien die zuletzt neu publizierten Studien und Erkenntnisse eingearbeitet worden.

Der "Österreichische Lipidkonsensus 2016" bezieht sich auf das Lipidmanagement im Rahmen der vaskulären Primär- und Sekundärprävention bei Erwachsenen. Er gibt Anleitungen für die individuelle Risikostratifizierung und die daraus abgeleiteten Behandlungsziele und diskutiert ebenso die Evidenz hinsichtlich der Reduktion vaskulärer Endpunkte durch die verfügbaren lipidsenkenden Therapien.

Diese beiden Schwerpunkte sollen dazu beitragen, in Österreich eine praktisch orientierende Hilfe in der Diabetes- und Lipidtherapie zu gewähren.

*Mit freundlichen Grüßen
Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz
Vorsitzender des Ausschusses Leitlinien ÖDG*

Diabetes Mellitus – Anleitungen für die Praxis

Herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Der Ausschuss Leitlinien*:

Abrahamian Heidemarie
 Clodi Martin (Vorsitzender)
 Drexel Heinz
 Fasching Peter
 Föger Bernhard
 Francesconi Claudia
 Fröhlich-Reiterer Elke
 Hoppichler Friedrich
 Kaser Susanne
 Kautzky-Willer Alexandra
 Lechleitner Monika
 Ludvik Bernhard
 Prager Rudolf
 Roden Michael
 Säly Christoph
 Schernthaner Guntram
 Sourij Harald
 Toplak Hermann
 Wascher Thomas C.
 Weitgasser Raimund

Unter Mitarbeit von*:

Auinger Martin
 Aydinkoc-Tuzcu Kadriye
 Bancher-Todesca Dagmar
 Berger Angelika
 Bischof Martin
 Bolz Matthias
 Brix Johanna
 Cvach Sarah
 Dämon Sabine
 Ebenbichler Christoph
 Eber Bernd
 Edlinger Roland
 Egger Stefan
 Gasser-Steiner Vanessa
 Gessl Alois W.
 Grafinger Peter
 Haber Paul
 Hammer Heinz F.
 Harreiter Jürgen
 Hofer Sabine E.
 Hofmann Peter
 Hoppichler Fritz
 Howorka Kinga
 Huber Joakim
 Kofler Markus
 Köhler Gerd

Kralinger Martina
 Krepler Katharina
 Kruschitz Renate
 Lackinger Christian
 Laimer Markus
 Luger Anton
 Mader Julia
 Mayer Gert
 Mennel Stefan
 Niebauer Josef
 Prischl Friedrich
 Radda Stephan
 Rami-Merhar Birgit
 Repa Andreas
 Resl Michael
 Riedl Michaela
 Rießland-Seifert Angelika
 Säemann Marcus D.
 Schernthaner Gerit-Holger
 Schindler Karin
 Scholda Christoph
 Schütz-Fuhrmann Ingrid
 Smeikal Michael
 Stadler Marietta
 Stechemesser Lars
 Steinwender Clemens
 Stolba Ulrike
 Sturm Wolfgang
 Vila Greisa
 Wedrich Andreas
 Zlamal-Fortunat Sandra

Autoren des Lipidkonsensus*:

Brodmann Marianne
 Dieplinger Hans
 Drexel Heinz
 Föger Bernhard
 Horn Sabine
 Lechleitner Monika
 Ludvik Bernhard
 Oberbauer Rainer
 Paulweber Bernhard
 Pilger Ernst
 Pohanka Erich
 Roithinger Franz Xaver
 Rosenkranz Alexander
 Toplak Hermann
 Traindl Otto
 Wascher Thomas C.
 Watschinger Bruno
 Weber Thomas

* In alphabetischer Reihenfolge.

Impressum

Verleger

Springer-Verlag GmbH, Prinz-Eugen-Straße 8–10,
1040 Wien, Österreich
Tel.: +43/1/330 24 15, Fax: +43/1/330 24 26
Internet: www.springer.com

Eigentümer und Copyright

© Springer-Verlag Wien, 2016
Springer ist Teil von
Springer Science+Business Media
springer.at

Leitung Professional Media

Springer Medizin | Dr. Alois Sillaber
Tel.: +43/1/330 24 15-552, Fax: +43/1/330 24 26
E-Mail: alois.sillaber@springer.at

Planung

Springer Medizin | Gabriele Hollinek
Tel.: +43/1/330 24 15-256, Fax: +43/1/330 24 26
E-Mail: gabriele.hollinek@springer.at

Herstellung

Springer Berlin Heidelberg | Patricia Hofrichter
Tel.: +49/6221-4878433, Fax: +49/6221/48768433
E-Mail: patricia.hofrichter@springer.com

Anzeigen

Springer Medizin | Dipl. Tzt. Elise Haidenthaler
Prinz-Eugen-Straße 8-10, Postfach 11, 1040 Wien, Österreich
Tel.: + 43/1/330 24 15-237, Fax: +43/1/330 24 26
E-Mail: elise.haidenthaler@springer.at
Es gilt die Anzeigenpreisliste 2016

Abonnements

Springer Wien New York | Michaela Bolli
Tel.: +43/1/330 24 15-227, Fax: +43/1/330 24 26
E-Mail: michaela.bolli@springer.at

Elektronische Version

Verfügbar unter www.SpringerLink.com,
www.springer.com/508

Bestellinformationen

ISSN Print Edition 0043-5325
ISSN Electronic Edition 1613-7671

Erscheinungsweise

2016 erscheint Jahrgang 128 (24 Hefte). Bestellungen nehmen jede
Buchhandlung oder Springer Medizin entgegen.

Im Abonnement der „Wiener klinischen Wochenschrift“ ist der kosten-
lose Bezug der „Wiener klinischen Wochenschrift Education“ und
des „Wiener klinischen Magazins“ inkludiert.

Bezugspreis

Jährlich EUR 593,-/Einzelheft EUR 30,- zuzüglich MwSt. und
Versandkosten.

Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin
(ÖGIM) der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)
und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) er-
halten die Zeitschrift im Zuge ihrer Mitgliedschaft. Die Versandkosten
für den SAL-Versand (Surface Airmail Lifted) nach Japan, Indien,
Australien und Neuseeland sind auf Anfrage erhältlich. Das

Abonnement für Einzelbezieher gilt mit Bezug des ersten Heftes
jeweils für ein Jahr mit der in der Preisliste für einen vollen Jahrgang
angegebenen Anzahl von Ausgaben. Abbestellungen innerhalb die-
ser Laufzeit können nicht entgegengenommen werden. Das
Abonnement der Zeitschrift verlängert sich automatisch um ein wei-
teres Jahr, wenn nicht bis 2 Monate vor Ablauf des Abonnements
beim Verlag eine schriftliche Kündigung eingegangen ist. Der Bezug-
spreis ist im Voraus zahlbar. Bei Adressenänderungen muss neben
dem Titel der Zeitschrift die neue und alte Adresse angegeben
werden. Adressenänderungen sollten mindestens 6 Wochen vor Gül-
tigkeit gemeldet werden.

Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren: Die Autorin/der
Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht
anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde.

Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen
Manuskripts und der darauf folgenden Annahme zur Veröffentlichung
durch den Editor-in-Chief die notwendigen Nutzungsrechte zur Ver-
vielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht
der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Ver-
breitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien
durch Springer Science + Business Media. Die Autorin/der Autor holt,
falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor
Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter
sind somit geklärt.

Hinweise zur Verwertung

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Ab-
bildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch
auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des
Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen,
Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elek-
tronischen Systemen.

Produkthaftung

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbe-
zeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne beson-
dere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im
Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei
zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden
dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsfor-
men sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage
auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine
Gewähr.

Abstracted/Indexiert in

Science Citation Index, Science Citation Index Expanded (SciSearch),
Journal Citation Reports/Science Edition, PubMed/Medline, SCO-
PUS, EMBASE, Chemical Abstracts Service (CAS), Google Scholar,
EBSCO, CAB International, Academic OneFile, Biological Abstracts,
BIOSIS, CAB Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Gale,
Global Health, INIS Atomindex, MLA International Bibliography,
OCLC, SCImago, SPOLIT, Summon by ProQuest.

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF.

Datenkonvertierung und Umbruch

le-tex publishing services GmbH
04229 Leipzig, Germany

Verlagsort: Wien

Herstellungsort: Heidelberg



Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose

Michael Roden

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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 besseren Unterscheidung dieser Diabetestypen gegenübergestellt. Darüber hinaus werden die Kriterien für die korrekte biochemische Diagnose unter Nüchternbedingungen 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.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Hyperglykämie · Glukoseintoleranz · Abnorme Nüchternglukose

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.

Keywords Diabetes mellitus · Hyperglycemia · Glucose intolerance · Impaired fasting glucose

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).

M. Roden (✉)
Universitätsklinik für Endokrinologie und Diabetologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf,
Düsseldorf, Deutschland
E-Mail: michael.roden@ddz.uni-duesseldorf.de

M. Roden
Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum
DDZ, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung,
Düsseldorf, Deutschland

M. Roden
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät,
Heinrich-Heine-Universität,
Düsseldorf, Deutschland

M. Roden
Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, DZD e. V., Partner
Düsseldorf,
Düsseldorf, Deutschland

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 Betazellen 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 auf.
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), medikamentös-chemisch (z. B. Glukokortikoide, α -Interferon, Posttransplantations-Diabetes, HIV/ADIS-Therapie), 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, wobei allerdings das Auftreten des Diabetes vor der 20. Gestationswoche nicht für einen GDM, sondern für einen präkonzeptionell bestehenden manifesten Diabetes mellitus spricht (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 Nüchtern- und 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

Tab. 1 Differentialdiagnostische Überlegungen zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes (10 Kriterien)

| Kriterium ^a | Typ 1 Diabetes | Typ 2 Diabetes |
|--|--|--|
| Häufigkeit | Selten, < 10 % der Diabetes-Fälle | Häufig, – 90 % der Diabetes-Fälle |
| Manifestationsalter | Meist Jüngere, < 40 a (Ausnahme: LADA) | Meist Ältere > 40 a, zunehmend frühere Manifestation |
| Körpergewicht | Meist normalgewichtig | Meist übergewichtig, adipös |
| Symptome | Häufig | Seltener |
| Neigung zur diabetischen Ketoazidose (DKA) | 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 | Offt erst nach längerem Verlauf |

^aSymptome, Klinik und Verlauf beider Diabetestypen weisen aber eine hohe Variabilität auf, die die Differentialdiagnose im Einzelfall erschweren kann

– außer bei Vorliegen klassischer klinischer Symptome – immer erforderlich ist.

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). Niedrigere Werte schließen das Vorliegen von einer Glukosestoffwechselstörung oder Folgeschäden aber nicht aus. 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 eine Zeit von ≥ 8 h ohne jegliche Kalorienaufnahme;

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 (11,2 mmol/l) + Klassische Symptome ^c ODER ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen ^b | – |
| Nüchtern-Glukose (venöses Plasma) | ≥ 126 mg/dl an 2 Tagen ^b | ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), aber ≤ 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (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 (7,8 mmol/l), aber ≤ 199 mg/dl (11,0 mmol/l) (Gestörte Glukosetoleranz, „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, so dass auf die Testwiederholung verzichtet werden kann. Ergeben unterschiedliche Tests unterschiedliche Ergebnisse, dann ist der Test mit erhöhtem Ergebnis zu wiederholen
^cBei Vorliegen von Hyperglykämie und klassischen Symptomen ist die Diagnose ohne Testwiederholung gegeben, da z. B. bei Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes das HbA1c normal sein kann
^dWeiterführende Diagnostik mittels Nüchtern-Glukose oder OGTT ist erforderlich

- Bei der Durchführung ist auf die mögliche Verfälschung der Diagnose durch interkurrente Erkrankungen (z. B. Infektionen, Dehydratation, gastrointestinale Krankheiten) oder Medikamenten-Einnahme (z. B. Glukokortikoide) zu achten;
- Für die Diagnose des GDM gelten andere als die in Tab. 2 gelisteten Kriterien (siehe ÖDG-Leitlinien zu Gestationsdiabetes).
- Hemmung der Glykierung: z. B. Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E;
- Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester;
- Alter: bei identen Glukosewerten nimmt das HbA1c mit dem Alter zu;
- Ethnizität: z. B. höhere HbA1c-Werte bei Afroamerikanern und Südasiaten als bei nicht hispanischen Weißen.

HbA1c

Mit den ÖDG-Leitlinien 2012 wurden auch erhöhte HbA1c-Werte in die Standardkriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus 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% [4, 5]. Für HbA1c-Werte von 5,7% bis einschließlich 6,4% ist ein erhöhtes Diabetes-Risiko anzunehmen, so dass in diesem Fall eine Abklärung mittels Nüchtern-Glukose und OGTT empfohlen wird. Vergleichbare HbA1c-Schwellenwerte für andere mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Diabetesfolgen sind bisher nicht etabliert [5]. So ist ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus auch bei niedrigeren HbA1c-Werten nicht ausgeschlossen. Von besonderer Bedeutung ist die eingeschränkte Aussagekraft des HbA1c-Wertes unter den folgenden Umständen, die den Einsatz des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus ausschließen sollten:

- Veränderungen des Hämoglobins (Hb): z. B. angeborene Hämoglobinopathien (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD); Hb-Modifikationen bei Urämie (karbamyliertes Hb) oder Azetylsalizylsäure (azetyliertes Hb);
- Veränderung der Erythrozyten-Lebensdauer (Turnover): z. B. verlangsamter Turnover bei Eisenmangel- und Vitamin-B12-Mangel-Anämien oder Niereninsuffizienz erhöht das HbA1c; beschleunigter Turnover bei hämolytischen Anämien oder chronischen Leber-Erkrankungen senkt das HbA1c;

Zur besseren Vergleichbarkeit der Methoden zur Bestimmung des HbA1c sollen ausschließlich Methoden verwendet werden, die nach dem neuen Standard der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) referenziert sind [3, 6]. 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. dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ist wie folgt:

$$\text{HbA1c in Prozent} = (0,09148 \cdot \text{HbA1c in mmol/mol}) + 2,152$$

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 kohlenhydratreiche (≥ 150 g/Tag) Ernährung
10-16 h Nahrungs- und Alkohol-Karenz vor dem Test

Testung 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 von GDM notwendig

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. Eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoide, Adrenalin (Epinephrin), Phenytoin und Furosemid können die Glukosetoleranz verschlechtern.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Poxel, sanofi-aventis.

Literatur

1. 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)).
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl 1:S8–16.
3. 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.
4. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124 Suppl 2:1–3.
5. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5 % cutoff perform? *Diab Met Syn Obes.* 2013;6:477–91.
6. 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.



Typ 2 Diabetes mellitus – Screening und Prävention

Update 2016

Marietta Stadler · Elke Fröhlich-Reiterer · Rudolf Prager

Online publiziert: 6. April 2016

© Die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist auf Springerlink.com mit Open Access verfügbar.

Zusammenfassung Die Diabetesprävalenz nimmt weltweit zu, wobei etwa die Hälfte aller Betroffenen noch nicht diagnostiziert ist. Dieses Positionspapier der Österreichischen Diabetesgesellschaft basiert auf aktueller Evidenz zu Screening und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus.

Schlüsselwörter Diabetesprävention · Typ 2 Diabetes · Diabetesscreening · Leitlinie

Typ 2 Diabetes mellitus—screening and prevention – Update 2016

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.

M. Stadler (✉)
Diabetes Research Group, King's College London,
Großbritannien,
London, England
E-Mail: marietta.stadler@kcl.ac.at

R. Prager
3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselerkrankungen
und Nephrologie und Karl-Landsteiner-Institut für
Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,
Krankenhaus Wien-Hietzing,
Wien, Österreich
E-Mail: rudolf.prager@wienkav.at

E. Fröhlich-Reiterer
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

Keywords Diabetes prevention · Type 2 diabetes · Diabetes screening · Guideline

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]. Im Jahr 2013 wurden diese Zahlen nach oben revidiert: 2013 waren 382 Mio. an Diabetes erkrankt, und die Schätzung für 2035 beläuft sich auf 592 Mio. Diabetiker weltweit. Die größte Zunahme wird in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommensniveau erwartet [3].

In Österreich wird gemäß einer Erhebung der Statistik Austria die Diabetesprävalenz auf etwa 6% geschätzt (Statistik Austria, Gesundheitsbefragung 2006/2007). Ausgehend von epidemiologischen Studien sind jedoch etwa die Hälfte der Typ 2 Diabetiker noch nicht als solche diagnostiziert [4], haben aber bereits ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit [5, 6]. Angesichts der 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 ein erhöhtes T2DM-Risiko auf, ebenso Personen asiatischer, afrikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft [7].

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 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 [7] (Tab. 2). Bei einem Nüchternblutzucker >100 mg/dl sollte ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden [7] (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

Tab. 2 Kriterien für Typ-2-Diabetesscreening bei Kindern und Jugendlichen. (Adaptiert nach [8])

| Kriterien für Typ-2-Diabetesscreening bei Kindern und Jugendlichen |
|---|
| Ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zweier folgenden Risikofaktoren |
| Typ 2 Diabetes bei Verwandten 1. bis 2. Grades |
| Extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile) |
| Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hyertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans) |
| Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier) |
| <i>BMI</i> Body Mass Index |

Diabetes Prevention-Study (DPS) [9] und das Diabetes Prevention Program (DPP) [10] dokumentieren bei Patienten mit IGT eine 58-prozentige relative Risikoreduktion für das Auftreten von T2DM durch Lebensstilmodifikation. In den Nachbeobachtungen beider Studien blieb das Risiko an T2DM zu erkranken, in den Interventionsgruppen anhaltend niedriger (34-36% relative Risikoreduktion) [11, 12] und die Lebensstil-Interventionen erwiesen sich, obwohl aufwendig, als kosteneffektiv aus gesundheitsökonomischer Sicht [13].

Daher ist es wichtig, bei Personen mit erhöhtem T2DM-Risiko - selbst, wenn noch keine manifeste Glukosestoffwechselstörung 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).

Tab. 1 Kriterien für Diabetesscreening bei asymptomatischen Erwachsenen. (Adaptiert nach [1])

| Kriterien für Diabetesscreening bei asymptomatischen Erwachsenen |
|--|
| Bei Alter ≥ 45 Jahre |
| Unabhängig vom Alter bei Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m ²) und einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren |
| 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 |
| Polyzystisches Ovarialsyndrom, Geburt eines Kindes mit > 4,5 kg Körpergewicht, oder vorangegangenen Schwangerschaftsdiabetes |
| IFG oder IGT zu einem früheren Zeitpunkt, HbA1c ≥ 5,7 |
| Kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung |
| Hochrisikopopulation (asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft) |
| Acanthosis nigricans |
| <i>BMI</i> Body Mass Index, <i>IFG</i> gestörte Nüchternglukose, <i>IGT</i> gestörte Glukosetoleranz |

Ernährung

Grundsätzlich sollte die Ernährung auf Basis einer gesunden Mischkost erfolgen, die fettarm, kohlenhydrat- und ballaststoffreich ist. Weniger als 30 % des Tagenergiebedarfs 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 [1].

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 [7].

Medikamentöse Diabetesprävention

Als Medikamente mit Potenzial für die Diabetesprävention haben sich Metformin, alpha-Glukosidasehemmer, Orlistat und Glitazone herauskristallisiert. Keine der medikamentösen Interventionen war jedoch so effektiv wie die Lebensstilintervention. Metformin ist die Substanz mit der besten Evidenzlage hinsichtlich Effektivität, Langzeitsicherheit und Kosteneffizienz [13, 14].

Bei besonders hohem Diabetesrisiko (IFG, IGT, oder einem HbA_{1c} > 5,7 %, insbesondere jene mit Adipositas > 35 kg/m², Alter < 60 Jahren oder mit vorangegangenen Gestationsdiabetes) kann daher auch die Gabe von Metformin erwägt werden [7], (Empfehlungsgrad A).

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.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Stadler hat in den letzten 36 Monaten keine Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von Unternehmen erhalten.

E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Roche.

R. Prager hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson

Medical, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

Open Access

Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–31.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782–7.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:137–49.
4. 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.
5. 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.
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.
7. Standards of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S4.
8. Neu A, Beyer P, Burger-Busing J, Danne T, Etspuler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Nake A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R, Holterhus PM. Diagnosis, therapy and control of diabetes mellitus in children and adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:425–34.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-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.
10. 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.
11. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.

12. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study - secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.
13. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*. 2012;35:723-30.
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35:731-7.



Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Grundsatz Statement

Martin Clodi · Heidemarie Abrahamian · Heinz Drexel · Peter Fasching · Bernhard Föger · Claudia Francesconi · Friedrich Hoppichler · Susanne Kaser · Alexandra Kautzky-Willer · Monika Lechleitner · Bernhard Ludvik · Rudolf Prager · Elke Fröhlich-Reiterer · Michael Roden · Christoph Säly · Guntram Schernthaner · Harald Sourij · Hermann Toplak · Thomas C. Wascher · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Die Hyperglykämie ist wesentlich an der Entstehung mikro- und makrovaskulärer Spätkomplikationen bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten/Patientinnen beteiligt. Während Lebensstilmaßnahmen die Eckpfeiler jeder Diabetestherapie bleiben, benötigen im Verlauf die meisten Patienten/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 dieser Leitlinie haben wir die rezenten evidenzbasierten Daten für die klinische Praxis zusammengestellt.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus Typ 2 · Therapie · Blutzuckersenkung

Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus 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.

M. Clodi (✉)
Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen
Brüder Linz,
Linz, Österreich
E-Mail: martin.clodi@medinterne.at

ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
JKU Linz
Linz, Österreich

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

H. Drexel
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie,
Landeskrankenhaus Feldkirch und Vorarlberg, Institute for
Vascular Investigation and Treatment (VIVIT),
Feldkirch, Österreich

P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie,
Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation,
Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich

B. Föger
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz,
Vorarlberg, Österreich

C. Francesconi
Sonderkrankenanstalt, Rehabilitationszentrum Alland,
Alland, Österreich

F. Hoppichler
Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Salzburg,
Salzburg, Österreich

S. Kaser
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische
Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

A. Kautzky-Willer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität Wien,
Wien, Österreich

The definition of individual targets regarding optimal therapeutic efficacy and safety is of great importance. In this guideline we present the most current evidence-based best clinical practice data for healthcare professionals.

Keywords Diabetes mellitus Type 2 · Therapy · Glucose lowering

Einleitung

Die Hyperglykämie der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei, und ist Cofak-

tor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen.

Das primäre Ziel einer antihyperglykämischen Therapie ist daher, neben dem Vermeiden von akuten Komplikationen der Hyperglykämie, die Prävention vaskulärer Komplikationen. Des 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.

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 werden.

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 aktuell gültigen ADA/EASD Position Statement [1] dargestellt. Welche Kombinationen (insbesondere Triplekombinationen) zu bevorzugen sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund unzureichender Datenlage noch nicht beantwortet werden.

Generell ist für die meisten Patienten/Patientinnen ein HbA1c < 7,0 % für einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz notwendig.

Entsprechend der aktuell verfügbaren Datenlage sollten die HbA1c-Zielwerte möglichst individuell an den jeweiligen Patienten in einem Bereich zwischen 6,0–8,0 % angepasst werden.

Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keiner relevanten kardiovaskulären Komorbidität kann auch ein HbA1c-Wert zwischen 6,0 und 6,5 % sinnvoll sein.

Kann dieses Therapieziel nicht komplikationslos und ohne große Gefahr für Hypoglykämien erreicht werden, so kann auch ein HbA1c-Zielwert ≤ 7,0 % ausreichend sein. Die Reduktion von mikrovaskulären sowie auch makrovaskulären Spätkomplikationen wurde mittlerweile nachgewiesen.

Bei Patienten mit mehreren, schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung so-

M. Lechleitner

Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters, Hochzirl, Österreich

B. Ludvik

1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich

R. Prager

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

E. Fröhlich-Reiterer

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

M. Roden

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf, Deutschland

C. Säly

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch und Vorarlberg, Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

G. Schernthaner

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

H. Sourij · H. Toplak

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

T. C. Wascher

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

R. Weitgasser

Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Tab. 1 Duale Therapie mit Metformin

| Metformin + | | | | | | | |
|----------------|----------|-------------|---------|------------|----------|----------|---------|
| Duale Therapie | SGLT-2 H | Pioglitazon | DPP 4 H | SU/Glinide | GLP 1 Ra | Acarbose | Insulin |

Tab. 2 Triple-Therapie mit Metformin

| Metformin + | | | | | | |
|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Triple-Therapie | SGLT-2 H + | Pioglitazon + | DPP-4-H + | SU/Glinide + | GLP-1-Ra* + | Insulin + |
| | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder |
| | Pioglitazon oder | DDP-4-H oder | Pioglitazon oder | DDP-4-H oder | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder |
| | DPP-4 H oder | SGLT-2 H* oder | SGLT-2 H oder | SGLT-2 H* oder | Insulin oder | SGLT-2 H* oder |
| | Insulin oder | Insulin oder | Insulin | Insulin oder | SGLT-2 H* | GLP-1-Ra* |
| | GLP-1-Ra* | GLP-1-Ra* | | GLP-1-Ra* | | |

* die Kombination von GLP-1-Ra und SGLT-2 H ist derzeit noch nicht zugelassen
Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden

Tab. 3 Therapie bei Metformin-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation

| Monotherapie | SGLT2-H | Pioglitazon | DPP-4-H | SU/Glinide | GLP-1-Ra | Insulin |
|-----------------|----------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Duale Therapie | SGLT2-H* + | Pioglitazon + | DPP-4-H + | SU/Glinide + | GLP-1-Ra + | Insulin + |
| | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder |
| | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder |
| | DPP-14 H oder | SGLT-2 H oder | SGLT-2 H oder | SGLT-2 H oder | Insulin oder | SGLT-2 H oder |
| | Insulin oder | GLP-1-Ra oder | Insulin | GLP-1-Ra oder | SGLT-2 H* | GLP-1-Ra |
| | GLP-1-Ra* | Insulin | | Insulin | | |
| Triple-Therapie | SGLT2-H* + 2 weitere | Pioglitazon + 2 weitere | DPP-4-H + 2 weitere | SU/Glinide + 2 weitere | GLP-1-Ra* + 2 weitere | Insulin + 2 weitere |
| | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder | SU/Glinide oder | Pioglitazon oder |
| | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder | Pioglitazon oder | DPP-4-H oder |
| | DPP-4-H oder | SGLT-2 H* oder | SGLT-2 H* oder | SGLT-2 H* oder | Insulin oder | SGLT-2 H* oder |
| | Insulin | Insulin oder | Insulin oder | Insulin oder | SGLT-2 H* | GLP-1-Ra* oder |
| | GLP-1-Ra* | GLP-1-Ra* | | GLP-1-Ra* | | |

DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten sollten nicht kombiniert werden
* die Kombination von GLP-1-Ra und SGLT-2 H ist derzeit noch nicht zugelassen
Prinzipiell kann Acarbose in jeder Kombination eingesetzt werden

wie multiplen Spätkomplikationen kann ein HbA1c-Zielwert bis zu 8,0 % als ausreichend erachtet werden.

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) maximal 180 mg/dl sein.

Orale Antidiabetika

Metformin

Metformin wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)-Glukoseproduktion, nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren 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 zweimal 500–850 mg pro Tag begonnen und sollte langsam bis zu 2000 mg gesteigert werden. 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, schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, Malnutrition, eine

dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder andere hypoxische Situationen. Entsprechend dem für Österreich gültigen Zulassungstext darf Metformin bei Patienten/Patientinnen mit eGFR-Werten zwischen 45–59 ml/min bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktatazidosen in einer Dosierung von 1000 mg, täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, angewandt werden. Die Nierenfunktion sollte zumindest alle 3–6 Monate kontrolliert werden. Falls die eGFR unter 45 ml/min abfällt, muss Metformin abgesetzt werden. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie auch bei Diarrhoe und Exsikkose und der Applikation von Kontrastmittel sollte Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden.

Pioglitazon

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR- γ 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 0,7 %. 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 zählt das erhöhte Hypoglykämierisiko. Eine Gliclazid-basierte große randomisierte Outcome-Studie konnte eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse zeigen (ADVANCE) [2]. Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen. In den letzten Jahren wurden Sulfonylharnstoffe in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht. Zum heutigen Zeitpunkt liegen allerdings keine prospektiv geführten, randomisiert kontrollierten Studien vor, welche eine gesteigerte kardiovaskuläre Ereignisrate oder eine erhöhte Mortalität der Sulfonylharnstoffe dokumentiert haben.

Glinide

Glinide (Repaglinid) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzer dauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Analog zu den Sulfonylharnstoffen besteht jedoch auch ein Hypoglykämierisiko. 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, Alogliptin) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieeignung und sind gewichtsneutral. Aufgrund 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 substanzeneigene HbA1c-Senkung von ca. 0,8 % beobachtet.

Rezente Endpunktstudien belegen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sita-, Saxa- und Alogliptin. Im Rahmen der Savor-Timi-53-Studie wurde unter einer Therapie mit Saxagliptin eine signifikant häufigere Rate von Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet. Dieses Resultat bestätigte sich jedoch in den Studien für Sita- und Alogliptin nicht. Für Saxa-, Sita- und Alogliptin konnte kardiovaskuläre Sicherheit, aber kein kardiovaskulärer Zusatznutzen nachgewiesen werden [4]. In den RCTs fand sich eine numerisch erhöhte Inzidenz für Pankreatitis im Promillebereich, diese erreichten jedoch in den Einzelstudien kein Signifikanzniveau.

GLP-1-Rezeptor Agonisten

Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor Agonisten (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Dulaglutid) führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung sowie Auslösung eines Sättigungseffekts. Sie müssen subkutan in Intervallen von ein Mal täglich bis ein Mal wöchentlich je nach Substanz verabreicht werden. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieeignung und eine in Studien beobachtete Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo. In einer rezenten Studie mit Lixisenatid konnte die kardiovaskuläre Sicherheit für diese Substanz belegt werden, allerdings konnte kein substanzspezifischer kardiovaskulärer Zusatznutzen gezeigt werden.

SGLT2-Inhibitoren

Der Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glucose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Die SGLT2-Inhibitoren bewirken daher eine kontrollierte, moderate Glucosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Die aktuell verfügbaren Substanzen sind Dapagliflozin, Empagliflozin und Canagliflozin. Prinzipiell können SGLT-2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden.

Aktuell werden gerade kardiovaskuläre Endpunktstudien zur weiteren Evaluierung dieser Substanzen durchgeführt. Neben der Blutzuckersenkung (das HbA1c sinkt um 0,5–1 %) kommt es zu einer Senkung des Blutdruckes (2–4/1–2 mmHg) und zu einer Gewichtsabnahme (–2 kg), wobei das LDL-Cholesterin gering ansteigt (etwa 5 %). Aufgrund der glukosurischen Wirkung dieser Medikamentenklasse ergibt sich auch ein moderater, diuretischer Effekt. Unter Therapie mit Gliflozinen wurden vereinzelt das Auftreten von euglykämischen Ketoazidosen berichtet [4, 5]. Laut einer FDA-Warnung vom Dezember 2015 gibt es dafür potenzielle Risikofaktoren: Infektionen, „Low-Carbohydrate Diet“, Reduktion/Absetzen einer laufenden Insulintherapie, Absetzen von oralen Insulinsekretagoga und Alkoholmissbrauch. Entsprechend einer Warnung der EMA sollten zur Risikominimierung des Auftretens einer seltenen, aber möglichen Ketoazidose unter den Gliflozinen generell einige Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Bei Verordnung des Medikamentes müssen die Patienten über die Symptome der Ketoazidose aufgeklärt werden, sollte sich eine Ketoazidose bestätigen, müssen die SGLT-2-Hemmer sofort abgesetzt werden, eine stationäre Therapie ist ebenfalls erforderlich. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Ketoazidose (geringe Insulinsekretionsreserve, Erkrankungen, welche die Nahrungsmittelaufnahme reduzieren, schwere Dehy-

dratation, plötzliche Insulinreduktionen, Operationen oder Alkoholabusus) sollten die Gliflozine vorsichtig eingesetzt werden. Generell soll eine Pausierung der Gliflozine bei Operationen und/oder schweren Erkrankungen erfolgen.

Die im September 2015 publizierte Empa-Reg Outcome-Studie [6] zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Insult) durch Empagliflozin verglichen mit Placebo (HR 0,86 CI 0,74–0,99 $p = 0,04$).

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 mithilfe eines zusätzlich verabreichten, prandialen Insulins oder mittels Mischinsulin erfolgen (s. Leitlinie Insulintherapie, Tab. 4).

Formen der Insulintherapie

Mögliche Formen der Insulintherapie sind:

- Basisinsulin: 1 x 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 x 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.

Evidenzlage

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

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensiviertere 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 [3].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als First-Line-Therapie bei Übergewichtigen Patienten dar [7]. In dieser Gruppe wurden

Tab. 4 Leitlinie ÖDG 2016

| Klasse | HbA1c | Hypoglykämie | Vorteile | Nachteile |
|--|--------------------|---------------------------|--|--|
| Metformin | ^b | Nein | Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse | KI und GI Nebenwirkungen |
| Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge) | | | | |
| Alpha-Glucosidase-Inhibitoren | ^a | Nein | Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral | GI Nebenwirkungen |
| DPP-4-Hemmer | ^{a bis b} | Nein | Gewichtsneutral | Moderate Wirksamkeit |
| GLP-1-Rezeptor Agonisten | ^b | Nein | Gewichtsreduktion | Nausea, subkutane Injektion |
| Insulin | ^c | Ja | Keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen | Gewichtszunahme |
| Insulinsekretagoga | | | | |
| Sulfonylharnstoffe | ^b | Ja Gliclazid < Glimepirid | | Mögliche Gewichtszunahme |
| Glinide | ^{a bis b} | Ja | Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle | Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme |
| Pioglitazon | ^b | Nein | Reduktion makrovaskulärer Ereignisse | Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen |
| SGLT-2 Hemmer | ^a | Nein | Empagliflozin zeigt in einer RCT bereits nach 3 Jahren eine Mortalitätsreduktion, Gewichtsreduktion, Senkung des Blutdruckes | Genitale Infekte, mögliche Ketoazidosen |
| 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). ^a 1,0 % HbA1c-Senkung ^b 1,0–2 % HbA1c-Senkung ^c 2,0 % HbA1c-Senkung; Reevaluierung alle 3 Monate. Falls HbA1c nicht im Zielbereich, plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie | | | | |

Tab. 5 Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Benefit antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten

| Substanzklasse | Substanz | Kardiovaskuläre Vorerkrankung in % | MACE | CV Mort | Ges. Mort |
|----------------|---------------|------------------------------------|---------|---------|-----------|
| DPP-4i | Alogliptin | 100 | Neutral | Neutral | Neutral |
| | Saxagliptin | 78 | Neutral | Neutral | Neutral |
| | Sitagliptin | 74 | Neutral | Neutral | Neutral |
| Glitazone | Pioglitazon | 100 | (+) | Neutral | Neutral |
| GLP1-RA | Lixisenatide | 100 | Neutral | Neutral | Neutral |
| Insulin | Glargin | 59 | Neutral | Neutral | Neutral |
| SGLT2i | Empagliflozin | 100 | + | + | + |

Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population belegt, dass durch intensivierete Therapie langfristig nicht nur diabetesspezifische Komplikationen reduziert werden können, sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [8]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe.

UKPDS [8], ADVANCE [2, 9], ACCORD [9] und VADT [10] legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle, erreicht durch intensivierete Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung, erreicht werden sollte und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszu-

nahme aufrechterhalten werden sollte. Langzeitbeobachtungen der Studien haben einen generellen Trend gezeigt, dass eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von ca. 20 % erreicht werden kann [11].

Die im September 2015 publizierte Empa-Reg Outcome-Studie [6] zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Insult) durch Empagliflozin verglichen mit Placebo (HR 0,86 CI 0,74–0,99, p = 0,04). Kardiovaskulärer Tod (HR 0,62 CI 0,49–0,77, p < 0,001) und Gesamtmortalität (HR 0,68; 0,57–0,82; p < 0,001) wurden bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK 75 %, Herzinfarkt 43 %, Schlaganfall 26 %, PAVK 23 %, Herzinsuffizienz 10 %) unter Empagliflozin signifikant im Vergleich

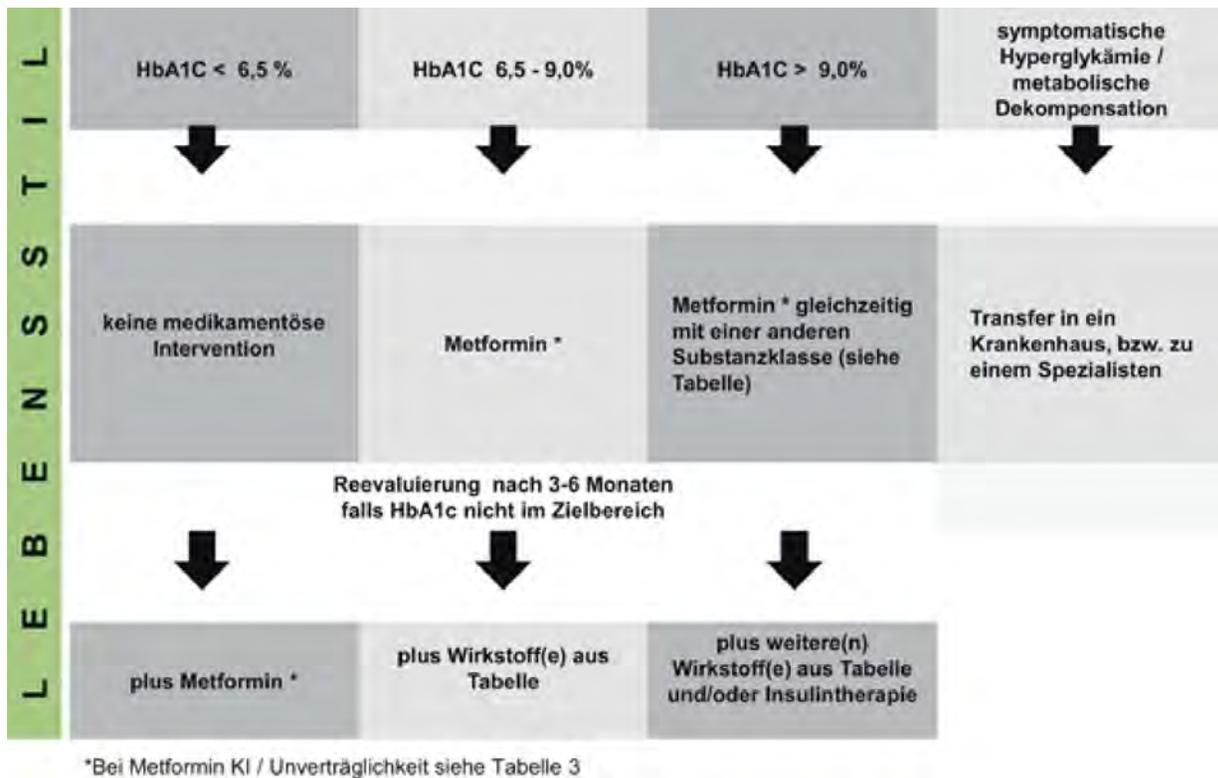


Abb. 1 Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus Typ 2. (Nach Leitlinie ÖDG 2016)

zu Placebo gesenkt. Auch die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz sank unter Empagliflozin um ein Drittel (HR 065; 0,50–0,85; 0,002), das Auftreten von nicht-tödlichem Herzinfarkt, instabiler Angina und nicht-tödlichem Schlaganfall wurden hingegen nicht signifikant beeinflusst. Besonders bemerkenswert ist, dass die Effekte trotz hervorragender Vorbehandlung (75 % Metformin, 48 % Insulin, 75 % Statine, 80 % ACE/ARB, 90 % Plättchen-Inhibitoren; 25 % CABG) nachweisbar waren und zeitlich bereits sehr frühzeitig (nach 3–6 Monaten) auftraten. In Bestätigung früherer Studien fanden sich genitale Mykosen unter dem SGLT-2-Hemmer signifikant häufiger, ansonsten wurde Empagliflozin gut vertragen, Ketoazidosen fanden sich – trotz Vorbehandlung der Patienten mit Insulin in der Hälfte aller Patienten – nicht gehäuft.

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention inkonklusiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine positive Endpunktstudie [12], die für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt [13] oder Schlaganfall [14] deutliche Vorteile zeigt. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt diese möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften [15].

In der BARI2D-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Typ 2 Diabetikern mit koronarer 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 [16].

Eine Post-hoc-Metaanalyse zeigt, dass eine Behandlung mit Acarbose möglicherweise zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (insbesondere Myokardinfarkten) führen kann [17].

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

FACT-Box

- Basis jeder Diabetestherapie ist eine lebenslange Lebensstilintervention.
- Bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung ist ein HbA1c-Wert zwischen 6,0 und 6,5 % anzustreben.
- Für die meisten Patienten/Patientinnen ist ein HbA1c-Ziel < 7,0 % für einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz notwendig.
- Metformin nimmt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Behandlung ein.
- Die SGLT-2-Hemmer stellen einen innovativen, wirkungsvollen neuen therapeutischen Ansatz dar. Für Empagliflozin gibt es eine positive Outcome-Studie mit signifikanter Reduktion der Mortalität.
- Derzeit gibt es nur für Empagliflozin und Pioglitazon (sekundärer Endpunkt) positive kardiovaskuläre Daten aus placebokontrollierten, randomisierten prospektiven Studien (RCT).

Standard-Therapie zeigen. Interessanterweise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme nur gering ausgeprägt ([18]; Tab. 5).

Zielwerte (Abb. 1)

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

C. Francesconi und E. Fröhlich-Reiterer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

H. Abrahamian 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, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, Servier.

H. Drexel hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier, Takeda, Genzyme.

P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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 gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. P. Fasching legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten hat, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst) rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt.

B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Takeda, sanofi-aventis.

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis.

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

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

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

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

G. Schernthaner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Certmedica, Germania Pharmazeutika, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Omron Germany, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Takeda, Vivus.

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

R. Weitgasser hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

Literatur

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149.
- Group AC, 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;358:2560–2572.
- UK prospective diabetes study (ukpds) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (ukpds 33). *Lancet*. 1998;352:837–853.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687–1693.
- Scherthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of glp-1 analogues, dpp-4 inhibitors and sglT2 inhibitors on the renal system. *Diabet vasc dis res*. 2014;11:306–323.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- UK prospective diabetes study (ukpds) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (ukpds34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
- 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;359:1577–1589.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–2296. doi:10.1093/eurheartj/ehv239.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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;366:1279–1289.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, PROactive investigators. 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;49:1772–1780.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke*. 2007;38:865–873.
- 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;298:1180–1188.
- Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, BARI 2D Study Group, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: Meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10–16.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, The ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–328.

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: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Die vorliegende Leitlinie 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

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.

Keywords Insulin therapy · Regimen · Dosage

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].

M. Lechleitner (✉)
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich
E-Mail: monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

M. Roden
Institut für Klinische Diabetologie,
Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ,
Düsseldorf, Deutschland

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
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. Medizinische 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

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. Entsprechend 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 [3–5]. Anhaltend günstige Effekte der intensivierten Blutzuckerkontrolle zeigten sich in den Langzeitauswertungen der DCCT/EDIC-Studie hinsichtlich mikro- [6–8] 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 Diamicon 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 niedrigere 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 Nichterreichen 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 stringente antihyperglykämische Therapie wird dementsprechend für Patienten mit langer Diabetesdauer (>15 Jahre), höherem Lebensalter (>70 Jahre), manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und Komorbiditäten nicht empfohlen [1, 16–19].

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 [20].

Insulinbedarf

Der individuelle Insulinbedarf bei Typ 1 Diabetes leitet sich bei einem absoluten Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt bei normaler Betazellfunktion als basale Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich mit ca. 1,0 E/h und diskontinuierlich entsprechend der Nahrungszufuhr. Die prandiale

Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselfgesunden 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 Stoffwechselfgesunden 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 Insulinresistenz 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, intensivierete Insulintherapie) und wird vom Ausmaß der individuellen Insulinsensitivität und Betazellreserve mitbestimmt.

Insuline

Zur Insulintherapie stehen in Österreich ausschließlich humanes Insulin bzw. Insulinanaloga grundsätzlich in einer Konzentration von 100 IE pro ml zur Verfügung. Als

Tab. 1 Insuline – Wirkkinetik

| Insulin | Wirkungsbeginn (min) | Wirkmaximum (Peak, h) | Wirkdauer (h) |
|---|----------------------|-----------------------|---------------|
| Normalinsulin | 30 | 1,5–3,5 | 7–8 |
| Kurzwirksame Insulinanaloga | 5–15 | 1–3 | 3–5 |
| NPH-Insulin | 30–60 | 4–6 | 8–14 |
| Langwirksame Insulinanaloga | 30–60 | Flache Wirkkurve | bis zu 24 h |
| Ultralangwirksame Insulinanaloga (Insulin Deglutec) | | flache Wirkkurve | bis zu 42 h |

Insuline mit höheren Konzentrationen wurden Insulin Glargin U 300 und Insulin Lispro U 500 eingeführt.

Die routinemäßige Verabreichung von Insulin erfolgt subkutan mittels Injektionspritze bzw. Pen oder durch eine Insulinpumpe. Stoffwechsellentgleisungen 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 und 2).

Der Einsatz der kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin Lispro und Insulin Aspart in der Schwangerschaft ist möglich.

Metaanalysen konnten aufzeigen, dass der Einsatz kurz- und langwirksamer Insulinanaloga in einer reduzierten Hypoglykämierate resultiert [21–23] (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 [24].

Neuentwicklungen in der Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga sind Insulin Glargin U 300 [25, 26] und Insulin Deglutec [27, 28]. In den klinischen Studien

Tab. 2 Insulinpräparate

| | Sanofi-Aventis | Lilly | Novo |
|----------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Kurzwirksame Insuline | Insuman rapid | Huminsulin Lilly normal | Actrapid |
| Kurzwirksame Insulinanaloga | Apidra (Glulisin) | Humalog (Lispro) | NovoRapid (Aspart) |
| Langwirksame Insuline | Insuman basal | Huminsulin Lilly basal | Insulatard |
| Lanwirksame Insulinanaloga | Lantus (Glargin) Lantus U 300 (Toujeo) | | Levemir (Detemir) Deglutec (Tresiba) |
| Mischinsuline | Insuman Comb 15 Insuman Comb 25 Insuman Comb 50 | Huminsulin Lilly Profil III | Mixtard 30 |
| Mischinsuline mit Insulinanaloga | | Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 | NovoMix 30 Novomix 50 NovoMix 70 |

zur Effektivität und Sicherheit von Insulin Glargin U 300 zeigte sich im Vergleich zur Insulin Glargin U 100 eine niedrigere Hypoglykämierate [25, 26]. Bei Typ 1 Diabetikern konnte anhand von Clamp-Untersuchungen eine geringere intraindividuelle Schwankung der Wirkeffektivität und eine stabilere Blutzuckerkontrolle unter Insulin Glargin U 300 dargestellt werden [29].

Insulin Deglutec zeigt eine besonders lange Wirkdauer von bis zu 42 h, eine geringe Variabilität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung und ein niedriges Hypoglykämierisiko [27, 28].

Als Hauptnebenwirkungen der Insulintherapie gelten die Hypoglykämie und die Gewichtszunahme. Hinsichtlich der Diskussion zur Sicherheit von Insulinanaloga muss bei Typ 2 Diabetes [30–32] das häufig erhöhte Tumorrisiko in Folge von Übergewicht, körperlicher Inaktivität und höherem Lebensalter berücksichtigt werden [32]. Das Vermeiden hoher Insulindosierungen und die Umsetzung von Tumor-Vorsorgeuntersuchungen sind vor allem bei Patienten mit Typ 2 Diabetes erforderlich und 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, 33, 34].

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.

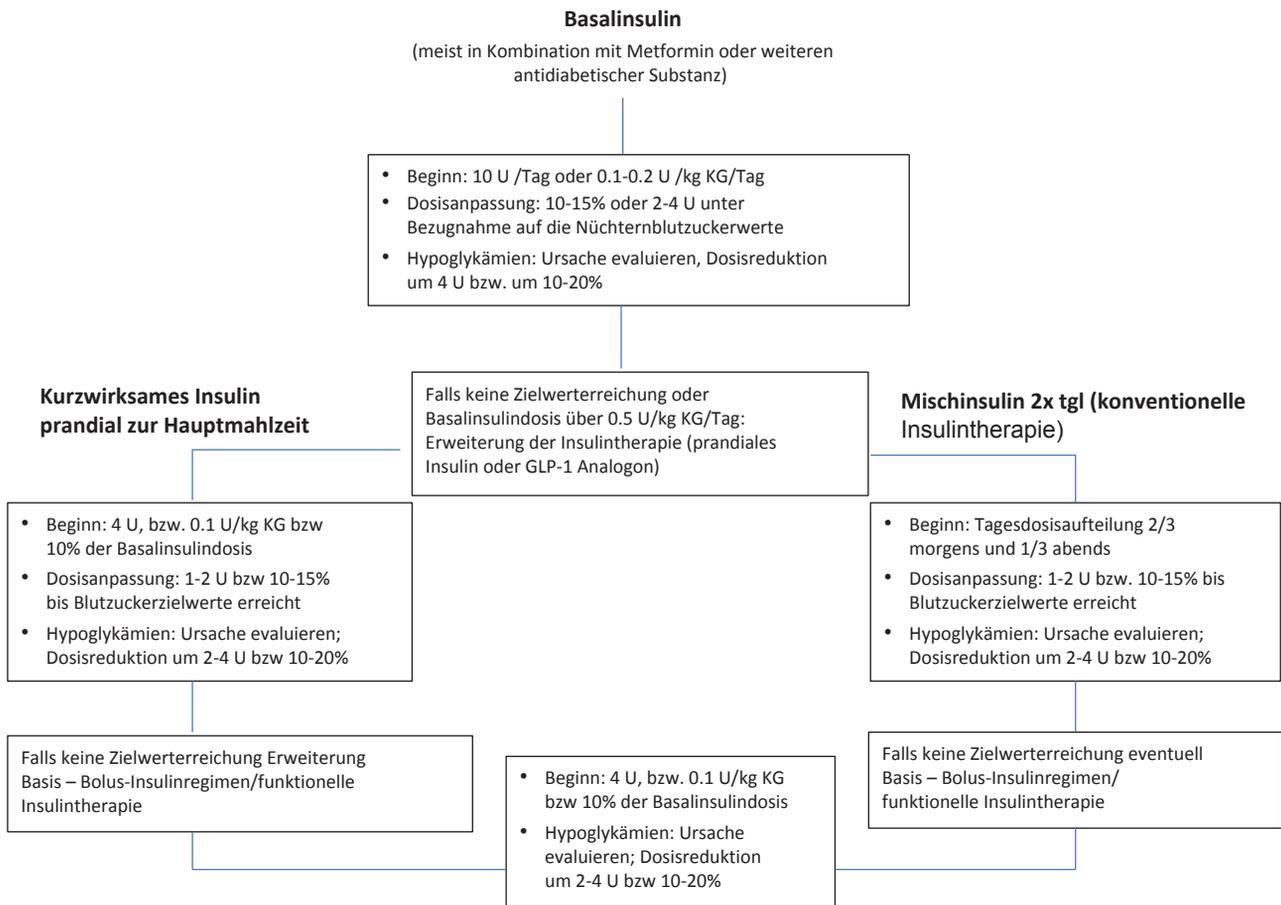
Die Basalinsulinsubstitution macht ca. 50% der Tagesinsulindosis aus, wobei der physiologische Insulinbedarf bei gesunden Probanden im Fastenzustand ca 1 IE/h beträgt. Vor allem in den frühen Morgenstunden („dawn“), aber auch am Abend („dusk“) steigt der Insulinbedarf bei Erwachsenen leicht auf ca. 1,2–1,4 IE/h 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, Deglutec) 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 Blutzucker 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 subkutane 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 des Diabetikers die Bereitschaft zu dieser Therapieform, technisches Verständnis sowie eine entsprechende Schulung. 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



nach Standards of Medical Care in Diabetes 2015, Diabetes Care 2015

Abb. 1 Insulin Algorithmus – ADA/EASD

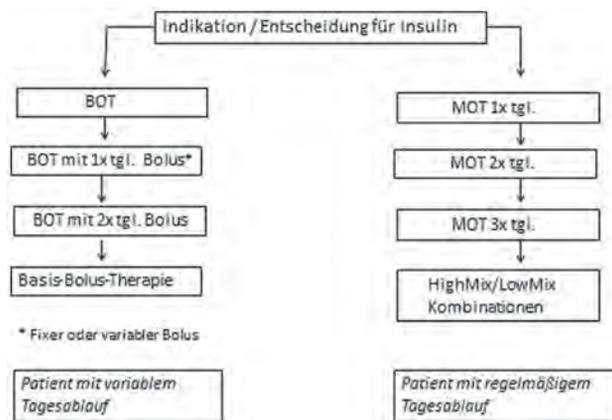


Abb. 2 Konzepte zur Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

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 [35] (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 (Abb. 1, 2; [16, 17]). 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). Die **Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)** gilt als einfache und in der Praxis erprobte Möglichkeit zur initialen Insulinisierung. Als Startdosis werden 0,1 E/kg KG bzw. 6-10 E Basalinsulin empfohlen, die Titration der Insulindosierung erfolgt anhand der Nüchternblutzuckerwerte. Eine alternative Insulintherapieform stellt die

Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT) mit Mischinsulin am Abend dar.

Einzelstudien und Metaanalysen 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 [36, 37]. Die Kombination mit Metformin bewirkt eine geringere Gewichtszunahme unter der 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. kurzwirksamen Insulinanaloga erweitert werden [38].

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 [39]. Auch eine Kombination mit **Pioglitazon** oder einem **Gliptin** kann zur Reduktion hoher Insulintagesdosen sinnvoll sein. Bei Kombination von **Sulfonylharnstoffderivaten** mit Insulin ist das Hypoglykämierisiko und ein damit möglicherweise assoziiertes höheres kardiovaskuläres Risiko zu berücksichtigen [40].

Unter Kombination von Insulin mit **SGLT-2 Inhibitoren** und Metformin konnten bei schlecht eingestellten Diabetikern eine Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle und günstige Gewichtseffekte dargestellt werden [41, 42]. Zu beachten ist das Risiko der Entwicklung einer euglykämischen Ketoazidose unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren [43].

Eine alternative Form zur Kontrolle der prandialen Hyperglykämie bei Therapie mit Basalinsulin stellt die Kombination mit GLP1-Analoga dar [16, 17, 44, 45]. Von Vorteil ist insbesondere der gewichtsreduzierende Effekt der GLP-1 Analoga sowie das gegenüber der Kombination mit prandialem Insulin niedrigere Hypoglykämierisiko.

Klinische Praxis – Wahl der Insulintherapieform

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

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

Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi-aventis, Takeda.

R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi, Takeda.

B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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 gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich KEIN Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt.

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

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

G. Schernthaner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

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

T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungs-

unterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Poxel, sanofi-aventis.

Literatur

- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S41–S8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lechin JM, Lorenzi G, Zinman B, DCCT/EDIC Research Group. Diabetes controls and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013;62:3976–86.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
- 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.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–4.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429–42.
- 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.
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah NO, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA. Intern Med*. 2015;175:356–62.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, et al; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2014;37:2702–4.
- 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.
- Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner 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.
- Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for 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;367:319–28.
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin Glargin 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose controls and hypoglycemia in a 6-months randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37:2755–62.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin Glargine 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose controls and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37:3235–43.
- Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:787–800.
- Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:19–31.

29. Becker RH, Dammen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units/ml provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at study state compared with insulin glargine 100 units/ml. *Diabetes Care*. 2015;38:637–43.
30. Smith U, Gale EM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52:1699–708.
31. Ruitter 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.
32. Gristina V, Cupri MG, Torchio M, Mezzogori C, Cacciabue L, Panova M. Diabetes and cancer: a critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links. *Biomed Rep*. 2015;3:131–6.
33. 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;361:1736–47.
34. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice- or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:58–66.
35. Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:425–33.
36. 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 Syst Rev*. 2004;4:CD003418.
37. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr Pract*. 2011;17:563–7.
38. Donner T, Munoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol*. 2012;97:1405–13.
39. 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.
40. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA*. 2014;311:2288–96.
41. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124–36.
42. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33–59.
43. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:1687–93.
44. Rhinehart AS. Adding GLP-1 receptor agonist therapy to basal insulin for postprandial glucose control. *Clin Diabetes*. 2015;33:73–5.
45. Digenio A, Karve S, Candrilli SD, Dalal M. Prandial insulin versus glucagon-like peptide-1 added to basal insulin: comparative effectiveness in the community practice setting. *Postgrad Med*. 2014;126:49–59.

Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

Leitlinie der österreichischen Diabetesgesellschaft 2016

Guntram Schernthaler · Heinz Drexel · Alexander Rosenkranz ·
Gerit-Holger Schernthaler · Bruno Watschinger

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Die Blutdrucksenkung ist eine 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 130–140 mmHg systolisch und 80–90 mmHg diastolisch liegen dürften. Niedrigere Blutdruckzielwerte (z. B. 120/80 mmHg) können zwar das Risiko für Schlaganfall und diabetische Nephropathie weiter senken, sind aber mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Sehr niedrige Blutdruckwerte (<120 mmHg) sollten insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankung 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-Rezeptorblocker in der First-Line-Therapie eingesetzt werden sollen.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Blutdrucksenkung · Antihypertensive Therapie · Herzinfarkt · Schlaganfall · Periphere arterielle Verschlusskrankheit · Diabetische Nephropathie

Antihypertensive therapy in diabetes mellitus – Guidelines of the Austrian Diabetes Association 2016

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 130–140 mmHg systolic and 80–90 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 · Peripheral arterial disease · Diabetic nephropathy

G. Schernthaler (✉)
Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung,
Wien, Österreich
E-Mail: guntram.schernthaler@meduniwien.ac.at

H. Drexel
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie,
Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

A. Rosenkranz
Klinische Abteilung für Nephrologie,
Medizinische Universitätsklinik Graz,
Graz, Österreich

G.-H. Schernthaler
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

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 nicht diabetischen 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 einher 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 zu erzielen wären. 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 wurde, obwohl evidenzbasierte Interventionsstudien für diese Zielwerte nie vorlagen. Diese niedrigen Zielblutdrucke hatte man empfohlen, da man annahm und 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 der letzten Jahre haben allerdings diese Annahme nicht bestätigt [7-10], so dass Experten heute Blutdruckzielwerte von 130-140/80-90 mmHg empfehlen. In speziellen Situationen könnten auch niedrigere Blutdruckzielwerte sinnvoll und für den individuellen Patienten vorteilhaft sein.

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, so dass von niedrigeren Zielwerten als 130/80 mmHg im generellen 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 Therapie-regime empfohlen, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) enthalten. Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung können prinzipiell alle Antihypertensiva (Diuretika, Kalziumantagonisten, Betablocker) 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, so dass 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 allerdings nicht, die Blutdruckzielwerte 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 6000 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 niedrig-dosierten Diuretika im Sinne einer Dreifachkombination häufig sinnvoll.

Antihypertensive Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz

Eine internationale Expertengruppe hat für KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evidenzbasierte Richtlinien für die antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) oder Makroalbuminurie festgelegt, die 2012 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-Therapie 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.

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 2012 publizierten 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.

In einer rezenten schwedischen Studie des Diabetes-Nationalregisters [20] wurden über 33.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes (Mittleres Alter: 75±9 Jahre; Diabetesdauer 10±8 Jahre) und CKD (eGFR 45–49 ml/min/1,73 m²) über 5,3 Jahre nachverfolgt. Das geringste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamt-

mortalität wurde bei systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerten von 135–139 bzw. 72–74 mmHg beobachtet. Das höchste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 2,3 [95 % CI 2,0; 2,6]) und Gesamtmortalität (HR 2,4, [95 % CI 2,1; 2,7]) fand sich bei systolischen Blutdruckwerten von 80–120 mmHg und bei Werten von 160–230 mmHg (kardiovaskuläre Ereignisse HR 3,0 [95 % CI 2,6; 3,3]) und Gesamtmortalität (HR 2,0 [95 % CI 1,8; 2,3]). Auch niedrige diastolische Blutdruckwerte (40–63 mmHg) waren mit einem signifikant erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 2,0 [95 % CI 1,8; 2,2]) und Gesamtmortalität (HR 2,0 [95 % CI 2,0; 2,6]) assoziiert. Diese große Observationsstudie zeigt, dass selbst bei älteren Patienten mit CKD niedrigere Zielwerte als <140/90 mmHg das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamtsterblichkeit signifikant senken dürften.

In einer rezenten Network-Metaanalyse von Palmer et al. [21], in der aus 157 Studien über 43.000 Patienten vorwiegend mit Typ 2 Diabetes und CKD inkludiert wurden, fanden sich überraschende Ergebnisse. Eine terminale Niereninsuffizienz (analysiert in 13 h) wurde am besten durch eine duale RAAS-Blockade mit ACE-Inhibitor und ARB verhindert (OR 0,62, 95 % CI 0,43; 0,90), diese war der ARB-Monotherapie (OR 0,77, 95 % CI 0,65; 0,92) und der ACE-Inhibitor-Monotherapie (OR 0,71, 95 % CI 0,51; 1,01) überlegen. Die Überlegenheit der dualen RAAS-Blockade war unabhängig von der Blutdrucksenkung und fand sich vor allem bei Patienten mit Makroalbuminurie [21]. Da das Risiko für eine Hyperkaliämie bzw. für ein akutes Nierenversagen generell etwas höher war (OR 2,69, 95 % CI 0,97; 7,47 and 2,69, 95 % CI 0,98; 7,38), sind weitere prospektive Studien für eine Nutzen-Risiko-Analyse der dualen RAAS-Blockade unbedingt erforderlich.

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

Im Blutdruckarm der ACCORD-Studie wurden 4700 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 betragen die Blutdruckwerte 119 versus 133 mmHg. Durch die intensivierte Therapiestrategie konnte der Schlaganfall um ca. 47 % gesenkt werden, während die Mortalität nicht beeinflusst wurde. Die intensivierte Therapie war allerdings mit schwerwiegenden Rhythmusstörungen, Hyperkaliämie, Arrhythmie und Hypotension assoziiert, so dass die intensivierte Therapie für diese Patienten nicht länger empfohlen werden kann. Auch 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 [22]; bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten <110 mmHg war die Mortalität im Vergleich zu Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von 125–130 mmHg signifikant erhöht. Auch in der VADT-Studie fand sich eine signifikante

Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse, wenn die diastolischen Blutdruckwerte <70 mmHg abgesenkt wurden [23].

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 [24]. Noch 2007 wurden für PAVK-Patienten generell Blutdruckzielwerte $<130/80$ mmHg gefordert [25], obwohl dafür keine Evidenz aus Studien vorlag. In der Post-hoc-Analyse der INVEST-Studie [26] 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 (Gesamtmortalität, nicht fataler Herzinfarkt und nicht fataler Schlaganfall). Der beste Outcome (niedrigste HR für den primären Outcome) fand sich bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 135 bis 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 [26].

Der Einsatz von Betablockern bei Patienten mit PAVK wird in der Literatur kontroversiell diskutiert [27]. In den Post-hoc-Daten der INVEST-Studie [26] fand sich allerdings kein Hinweis, dass bei PAVK-Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus durch den Einsatz von Betablockern die Ischämie oder die Amputationsrate verschlechtert wird.

Metaanalysen 2011–2015

Zwischen 2011 und 2015 wurden mehrere Metaanalysen publiziert [20, 28–30], die zu etwas unterschiedlichen Schlussfolgerungen kamen. Bangalore et al. haben 2011 alle randomisiert-kontrollierten Studien zusammengefasst, die den Einfluss der intensivierten Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz analysiert haben [28]. Diese Analyse ergab keinen Hinweis, dass die früher empfohlenen Blutdruckzielwerte unter 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 [29], ob unterschiedliche Blutdruckzielwerte für diese Patienten eine Bedeutung haben. Die intensivierten Therapiestrategien senken 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 weiter signifikant gesenkt wurde. In einer Meta-Regressionsanalyse [27]

fand sich eine signifikante Schlaganfallrisikosenkung um 13 % für jede 5-mm-Senkung des systolischen Blutdrucks und um 11 % für jede 2-mm-Senkung des diastolischen Blutdrucks. Im Gegensatz dazu zeigte das quantitativ weitaus bedeutendste Herzinfarkt-Risiko keine Assoziation mit der Blutdrucksenkung.

Aufgrund der Datenlage sind im Jahr 2014 mehrere internationale Guidelines [30–32] publiziert wurden, die bei Diabetespatienten übereinstimmend - im Gegensatz zu früheren Empfehlungen [33] aus dem Jahr 2003 (JNC 7) - einen relativ hohen Blutdruck-Zielwert von $<140/90$ bzw. 85 mmHg empfehlen.

Eine rezente Metaanalyse von Emdin et al. aus dem Jahr 2015 [34], die an über 100.000 Diabetespatienten aus 40 Studien, die zwischen 2006 und 2014 durchgeführt wurde, kam zu überraschenden Ergebnissen, die mit den sehr konservativen Empfehlungen rezenter Guidelines [16, 30–32] im Widerspruch stehen. Jede Blutdrucksenkung um 10 mmHg war mit einem signifikant reduzierten Risiko für Mortalität ([RR], 0,87; 95 % CI, 0,78; 0,96), kardiovaskulären Ereignissen (RR, 0,89 [95 % CI, 0,83; 0,95]); KHK (RR, 0,88 [95 % CI, 0,80; 0,98]); Schlaganfall (RR, 0,73 [95 % CI, 0,64; 0,83]), Albuminurie (RR, 0,83 [95 % CI, 0,79; 0,87]) und Retinopathie (RR, 0,87 [95 % CI, 0,76; 0,99]) assoziiert. Emdin et al. [34] analysierten zusätzlich den Effekt einer systolischen Blutdrucksenkung bei Patienten, die nach dem mittleren Blutdruckausgangswert >140 mmHg, <140 mmHg, >130 mmHg und <130 mmHg stratifiziert waren. Für Schlaganfall und Reduktion der Albuminurie waren auch Blutdrucksenkungen unter 130 mmHg mit einer signifikanten Risikosenkung assoziiert, wobei eine weitere Risikosenkung für diese Endpunkte sogar bei Blutdruckausgangswerten unter 130 mmHg zu beobachten war.

Zusammenfassend kann aufgrund der derzeitigen Datenlage bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie kein einheitlicher Blutdruckzielwert für alle Endorganschäden empfohlen werden [8–10, 20, 28, 29, 34]. Während Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Schlaganfall von relativ niedrigen Blutdruckzielwerten profitieren dürften, ist dies für Patienten mit kardialer Erkrankung sicherlich nicht der Fall. Eine individualisierte Hochdrucktherapie, abhängig von der Komorbidität, sollte daher bei Patienten mit Diabetes mellitus angestrebt werden. Die meisten Experten empfehlen derzeit eine Senkung des Blutdrucks auf 130–140/80–90 mmHg. In speziellen Situationen könnten auch niedrigere Blutdruckzielwerte sinnvoll und für den individuellen Patienten vorteilhaft sein.

Verschiedene 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 unter 140 mmHg zu erreichen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

G. Schernthaner, H. Drexel, A. Rosenkranz, G.-H. Schernthaner und B. Watschinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 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.
- 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.
- 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. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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.
- 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.
- Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation*. 2011;123:2776–8.
- Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. *J Clin Hypertens*. 2012;14:97–102.
- 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.
- 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.
- Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, ROADMAP Trial Investigators, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907–17.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *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, Herausgeber. Type 2 diabetes. Principle and practice. 3rd Aufl. New York: Informa Healthcare; 2007.
- Weber M, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, ACCOMPLISH Investigators, et al. 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 Suppl*. 2012;2:405–14.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, ONTARGET investigators, et al. 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.
- Redon J, Mancia G, Sleight P, ONTARGET Investigators, 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;59:74–83.
- 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.
- Afghahi H, Svensson MK, Pirouzifard M, et al. Blood pressure level and risk of major cardiovascular events and all-cause of mortality in patients with type 2 diabetes and renal impairment: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia*. 2015;58:1203–11.
- Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:2047–56.
- 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.
- Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abaira C, Duckworth W; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011;34:34–8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:66–70.
- 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;123:279–10.
- 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.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014;16:14–26.

31. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20.
32. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878–85.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
34. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.

Addendum

Am 11. September 2015 wurde die **SPRINT** (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Studie nach 3,3 Jahren vorzeitig abgebrochen, da die intensivierete Blutdrucksenkung mit Zielwerten von systolischen Blutdruckwerten um 120/80 mm Hg mit einer signifikanten Senkung der kardiovaskulären Ereignisse einherging (28). In der SPRINT-Studie wurden 9361 Patienten mit Hypertonie, aber ohne Diabetes, die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen - kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min), 10-Jahres-Framingham kardiovaskulärer Risikoscore von $\geq 15\%$ oder Alter von ≥ 75 Jahre - eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert entweder der Therapiegruppe mit einem Zielblutdruck von systolisch < 140 mm Hg oder < 120 mm Hg zugeteilt. Um den Zielblutdruck von < 120 mm Hg systolisch zu erreichen, wurden im Mittel 2,8 verschiedene Antihypertensiva benötigt, um den Zielblutdruck von < 140 mmHg systolisch zu erreichen, wurden im Mittel 1,8 verschiedene Antihypertensiva benötigt. Der Blutdruck zu Studienbeginn war mit 139/78 mm Hg relativ niedrig, obwohl im Mittel nur 1,8 Antihypertensiva eingesetzt wurden. Nach einem Jahr lagen die mittleren Blutdruckwerte in der intensivierten Therapiegruppe bei 121,4/68,7 mm Hg bzw. 136,2/76,3 mm Hg in der Kontrollgruppe (Differenz 13,1 mm Hg).

Der primäre Endpunkt war das erste Auftreten von Herzinfarkt, akutem Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod infolge einer kardiovaskulären Erkrankung. Sekundäre Zielp Parameter waren u. a. die Gesamtsterblichkeit, Abnahme der Nierenfunktion, Dialysepflichtigkeit, Auftreten von Demenz und Verschlechterung der kognitiven Funktion.

Neben dem primären Endpunkt (1,65 % vs. 2,19 % per Jahr; HR 0,75; 95% CI 0,64–0,89; $P < 0,001$) wurde auch die Gesamtmortalität (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,90; $P = 0,003$) sowie die Herzinsuffizienz (HR 0,62; 0,45–0,84; $p < 0,002$) in der intensivierten Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant gesenkt. Die intensivierete Blutdrucksenkung führte hingegen zu keiner Risikosenkung von einem nichtfatalen Herzinfarkt, Schlagan-

fall oder akutem Koronarsyndrom. Erwartungsgemäß traten in der intensivierten Therapiegruppe Hypotension, Synkope, Elektrolyt-Abnormalitäten und akutes Nierenversagen häufiger auf.

Ob die Ergebnisse der SPRINT-Studie generell auch auf die Behandlung von Diabetespatienten übertragbar sind, wird aufgrund des Ausschlusses von Diabetespatienten eine langjährige Debatte auslösen.

Denkbar ist, dass niedrige Blutdruckzielwerte (< 120 mm Hg) auch bei Diabetikern mit kurzer Diabetesdauer und mäßigem kardiovaskulärem Risiko angestrebt werden sollen. Die in der SPRINT-Studie eingeschlossenen nicht-diabetischen Patienten hatten allerdings nur in 20 % eine kardiovaskuläre Erkrankung und erhielten nur in 42 % eine Statintherapie. Die in der EMPA-REC-Outcome-Studie eingeschlossenen Patienten hatten vergleichsweise in 99 % eine kardiovaskuläre Vorerkrankung und waren in 77 % mit Statinen behandelt (29). In der SPRINT-Studie (28) konnte der kombinierte renale Endpunkt bei Patienten, die bei Studienbeginn eine eGFR < 60 ml (n = 2646) aufwiesen, nicht gesenkt werden. Da die SPRINT-Studie in erster Linie eine kardiovaskuläre Studie ist, können Empfehlungen für Patienten mit CKD (Stadien 3 und 4) erst bei Vorliegen von neuen renalen Endpunktstudien gegeben werden (30). Aufgrund des nur mäßigen kardiovaskulären Risiko der in der SPRINT-Studie eingeschlossenen Patienten können diese Daten auch nicht auf Diabetespatienten mit oft komplexer Co-Morbidität übertragen werden (31). Bemerkenswert erscheint auch, dass ein signifikanter Benefit der intensivierten Therapiegruppe nur bei Patienten mit einem Ausgangsblutdruck von < 132 mm Hg zu beobachten war, aber nicht bei jenen Patienten mit initialen systolischen Blutdruckwerten von 132–145 oder > 145 mm Hg (28, 31). Möglich erscheint auch, dass die günstigen Ergebnisse der SPRINT-Studie vorwiegend auf die Selektion von Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck zurückzuführen sind (31). Zusammenfassend bleibt abzuwarten, ob nach Vorliegen von weiteren Ergebnissen der SPRINT-Studie, neue Empfehlungen auch für die in der SPRINT-Studie nicht eingeschlossenen Diabetespatienten möglich sind.

Literatur

28. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–28
30. Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, Toto RD, Cheung AK. Managing Hypertension in Patients with CKD: A Marathon, Not a SPRINT. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
31. Esler M. SPRINT, or False Start, Toward a Lower Universal-Treated Blood Pressure Target in Hypertension. *Hypertension*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus

Thomas C. Wascher · Bernhard Paulweber · Hermann Toplak · Christoph H. Säly · Heinz Drexel · Bernhard Föger · Friedrich Hoppichler

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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 lipid-senkender Medikamente dar.

Schlüsselwörter Hyperlipidämie · Statine · Diabetes mellitus

T. C. Wascher (✉)

I. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
Wien, Österreich
E-Mail: thomas.wascher1@chello.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. H. Säly · H. Drexel
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie/VIVIT-Institut,
Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

B. Föger
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz,
Lehrkrankenhaus der MU Innsbruck und Wien,
Bregenz, Österreich

F. Hoppichler
Abteilung für Innere Medizin, SIPCAN Institut,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,
Salzburg, Österreich

Lipids—Diagnosis and therapy in diabetes mellitus

Summary Hyper- and dyslipidemia contribute to cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients. Pharmacological therapy to lower LDL cholesterol 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

Grundsatzstatement

Für jedes Ausmaß der Hyperlipidämie haben Patienten mit Diabetes ein gegenüber einem Patienten ohne Diabetes deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Auf Grund dieser klaren Datenlage wurde für Patienten mit Diabetes mellitus in den Leitlinien der ESC die Risikokategorie „hohes“¹ oder „sehr hohes“² kardiovaskuläres Risiko vorgesehen.

Lipidstatus

Folgende Parameter sind Bestandteil einer kompletten Lipiddiagnostik und sollten in jedem Fall erhoben werden:

- Gesamtcholesterin
- Triglyzeride

¹Typ 1 Diabetes ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

²Typ 2 Diabetes sowie Typ 1 Diabetes mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin (kann bis zu Triglyzeriden von 350 mg/dl mit der Friedewald-Formel als Gesamtcholesterin - HDL-Cholesterin-Triglyzeride/5 errechnet werden)
- Nicht-HDL-Cholesterin (sollte bei Triglyzeriden >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 |

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit zusätzlichen Risikofaktoren kann eine Statintherapie unabhängig vom LDL-Cholesterinwert erwogen werden.

Therapieziele

Unter medikamentöser lipidsenkender Therapie sollen folgende Lipidwerte angestrebt werden:

| | | |
|-----------------------|------------------|----------------------|
| LDL-Cholesterin: | < 70 mg/dl | Optimal ^a |
| | > 50 % Reduktion | Ausreichend |
| Nicht-HDL-Cholesterin | < 100 mg/dl | Optimal |
| | < 130 mg/dl | Ausreichend (s. o.) |
| Triglyzeride: | < 150 mg/dl | Optimal |
| | 150–200 mg/dl | Ausreichend |

^aBei Hochrisiko-Patienten wurde in einer Studie [7] zusätzlicher Nutzen bei noch niedrigeren LDL-C-Werten beobachtet

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

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

Initiale Therapie

In den meisten Fällen wird ein Statin zur initialen Therapie herangezogen werden.

Die initiale Auswahl ist jedenfalls aber vom Lipidstatus abhängig.

- Triglyzeride >400 mg/dl nach erfolgreicher Lebensstilintervention: unabhängig vom LDL-Cholesterin
Fibrat

Als Startdosis sollte bei Statinen mit evidenzbasierten Dosierungen (also in der Potenz zumindest äquivalent zu Simvastatin 40 mg/d) 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 Nichterreichen des Therapiezieles:

Ezetimibe Wenn das LDL-C trotz maximal verträglicher oder maximaler Statindosierung über dem angestrebten Zielbereich liegt. Eine weitere Reduktion des LDL-C um etwa 20 % ist zu erwarten.

PCSK9-Hemmer Wenn das LDL-C trotz maximal verträglicher oder maximaler Statindosierung über dem angestrebten Zielbereich liegt. Eine weitere Reduktion des LDL-C um 50 % ist zu erwarten.

Fibrate Triglyzeride >200 mg/dl, LDL-C im oder annähernd im Zielbereich, HDL-C annähernd normal oder erniedrigt.

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 vor Therapiebeginn bestimmt werden. Eine Kontrolle der Leberenzyme sollte 8 Wochen nach Therapiebeginn oder Dosissteigerung erfolgen; routinemäßige Kontrollen der CK sind bei asymptomatischen Patienten nicht erforderlich (angepasst an die ESC-Guidelines).

Auf die Möglichkeit einer symptomatischen Myopathie muss der Patient hingewiesen werden.

Evidenzlage

Basis der Therapieempfehlungen sind die Leitlinien der ESC [1, 2] sowie mehrere Metaanalysen der verfügbaren Statinstudien [3–6], 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 Kombination von Ezetimibe mit einem Statin stammt aus der IMPROVE-IT-Studie [7]. In dieser konnte bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom durch die Kombination im Vergleich zu einer Monotherapie mit Statinen eine signifikante weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet werden.

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

FIELD-Studie [8] und der ACCORD-Studie [9]. In ACCORD wurde Fenofibrat „on top“ der Statintherapie eingesetzt.

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, sanofi-sventis.

B. Paulweber hat von folgenden Firmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, MEDA, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Rottapharm/Madaus, sanofi-aventis, Takeda, Unilever.

H. Toplak hat von folgenden Firmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genericon, Germania, Insumed, Meda, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

C. H. Säly hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, sanofi-aventis, Pfizer.

H. Drexel ist national PI der ODYSSEY Outcome-Studie (Sanofi), hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Amgen, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, BMS, Merck, Eli Lilly erhalten.

B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, sanofi-aventis.

F. Hoppichler hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
- 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 90,056 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 disease: 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 high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- 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.
- The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.



Thrombozytenaggregationshemmer

Thomas C. Wascher · Christoph H. Säly

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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 atherothrombotischer 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

Inhibition of platelet aggregation

Summary Acute thrombotic complications as a key feature of accelerated atherothrombotic disease typically precipitate cardiovascular events and therefore strongly contribute to cardiovascular morbidity 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

T. C. Wascher (✉)
1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
Wien, Österreich
E-Mail: thomas.wascher1@chello.at

C. H. Säly
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie/VIVIT-Institut,
Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

Grundsatzstatement

Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation reduziert kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein 2–4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Verfügbare Substanzen

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

Indikation zur Therapie

Die vorhandene Datenlage legt nahe, dass in der Primärprävention Männer ab dem 50. Lebensjahr und Frauen ab dem 60. Lebensjahr mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden sollten, wenn zumindest ein weiterer wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden ist (Evidenzklasse C).

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

Therapieformen

Acetylsalicylsäure ist für die meisten Patienten die First-Line-Therapie als Thrombozyten-Aggregationshemmer (Evidenzklasse E).

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

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 Patientenjahren und für gastrointestinale Blutungen bei 3/10.000 Patientenjahren; das Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure ist stark altersabhängig.

Magenschutz

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

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

Evidenzlage

Eine Metaanalyse der ATTC aus dem Jahr 2002 zeigt, dass Patienten mit Diabetes bei erhöhtem Risiko im gleichen Ausmaß von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure profitieren wie Patienten ohne Diabetes [1].

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

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

Die letzte verfügbare Metaanalyse (auf Basis individueller Einzeldaten) bestätigt ältere Analysen [5] dahingehend, dass Hochrisiko-Patienten mit Diabetes in der Primärprävention im gleichen Ausmaß profitieren wie Patienten ohne Diabetes (Evidenzklasse A).

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

T. C. Wascher und C. H. Säly haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur

1. 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.
2. 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;295(3):306–13.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanouchi 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;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;337:a1840.
5. 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;373(9678):1849–60.



Diabetische Neuropathie

Monika Lechleitner · Heidemarie Abrahamian · Claudia Francesconi · Markus Kofler

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst Mono- und Polyneuropathieformen, die diabetische Plexopathie, 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

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 sensorimotor neuropathy, are provided.

Keywords Diabetic neuropathy

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 [3, 7, 45].

Typische Symptome der diabetischen Polyneuropathie finden sich bei bis zu 50 % aller Diabetiker, insbesondere bei gezielter Befragung [1, 3, 7, 16, 33, 40, 45, 46]. Rund 20 % der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen [2, 11]. 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 Glukosetoleranz [46]. Durch eingehende diagnostische Maßnahmen, wie Prüfung der Sehnenreflexe, der Vibrationsempfindung sowie Schmerz- und Temperaturdiskriminierung, werden die Fehlfunktionen und Defizite in Folge einer Neuropathie klinisch gezielt erfasst. Diese Untersuchungen ermöglichen auch die Diagnose einer symptomarmen und schmerzlosen Neuropathie. Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie erhöht sich dadurch auf bis zu 60 % betroffener Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus [7, 12, 13]. Symptomatische periphere Neuropathieformen werden grundsätzlich 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 [22, 32, 36]. In die Entwicklung der

M. Lechleitner (✉)
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich
E-Mail: monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

C. Francesconi
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
Alland, Österreich

M. Kofler
Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Hochzirl,
Hochzirl, Österreich

diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die großteils in Folge der Hyperglykämie auftreten [30, 37]. Dazu zählen die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktase-reaktion [39], oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [17], Funktionsstörungen von Struktur- und Funktionsproteinen durch die nicht-enzymatische 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 [37]. Die Serumkonzentration inflammatorischer Zytokine und von Osteoprotegerin zeigte bei Patienten mit Neuropathie erhöhte Werte [10]. Differentialdiagnostisch müssen weitere Formen der Neuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin-B12-Mangel, Infektionen (Neuroborreliose, HIV-Infektion), chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, Paraproteinämien, Amyloidose, und ein paraneoplastisches Geschehen sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie [3].

Klinisches Erscheinungsbild

Distale symmetrische sensomotorische Neuropathie

Die distale symmetrische sensible Neuropathie stellt mit bis zu 70% die klinisch häufigste Manifestationsform dar [3, 7].

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 häufig zeigt sich eine Zunahme während der Nachtstunden.

KlinischfindensichabgeschwächteoderfehlendeEigreflexe, Sensibilitätsstörungen (Hyperästhesie bei leichter Berührung), ein herabgesetztes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie) und ein gestörtes Temperaturempfinden (Thermhypästhesie). Ausgeprägte Tiefensensibilitätsstörungen können zu einer sensorischen 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. peroneus beobachtet. Auch das Risiko zur Entwicklung eines Kompressionssyndroms, insbesondere 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 als 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

Grundsätzlich kann die autonome Neuropathie alle Organsysteme 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 [3, 7, 38, 43].

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 [13].

Für den Patienten besonders belastend sind urologische Manifestationen der autonomen Polyneuropathie, wie die Zystopathie und die erektile Dysfunktion [38, 43].

Die diabetische Zystopathie 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) [3]. 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 [3] (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 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, Zyanose, Fußpulse) sind dabei grundlegende Maßnahmen.

Neurologischer Basisstatus

Der klinisch-neurologische Basisstatus beinhaltet die Reflexprüfung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Temperaturdiskriminierung, Beurteilung des Lagesinnes und den Stimmgabeltest zur Erfassung der Pallaesthesie [3, 26, 34]. Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung der diabetischen Neuropathie angeführt [24, 28, 36]. 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. 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 mmHg) [38, 43]. Der sogenannte Neuropad-Test kommt als visueller Screeningtest als Indikator für eine diabetische Neuropathie zum Einsatz [27].

Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer diabetischen Neuropathie dar [6, 14, 48]. Die elektrophysiologische Abklärung ermöglicht dabei die Darstellung unterschiedlicher Subformen der diabetischen Neuropathie. Eine gemischte sensomotorische und autonome Neuropathie findet sich bei rund 70 % der Patienten, eine sensible Neuropathieform bei rund 30 %. Die sensible Neuropathie wird in 3 Subgruppen unterteilt, wobei 2 a die dick-myelinisierten Fasern betrifft, 2 b die dünn-myelinisierten Fasern und 2 c gemischte Fasern. Eine rein motorische oder rein autonome Neuropathie findet sich nur in jeweils $<1\%$ der Fälle [5].

Die früheste elektroneurographische Veränderung ist eine Amplitudenabnahme des sensorischen Aktionspotenzials des N. suralis (<6 μ V). Weitere sensitive Parameter für eine diabetische Neuropathie sind die sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis und die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus. Die eher milde Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit ist Ausdruck einer primären Demyelinisierung, während die Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Potenziale auf einen Axonverlust zurückzuführen ist. Leitungsblöcke sind an sich untypisch mit Ausnahme von Nervenkompressionssyndromen, die wiederum beim Diabetiker häufiger auftreten. Vermehrte temporale Dispersion kommt typischerweise an Engpässen und bei fortgeschrittener Neuropathie vor. An den oberen Extremitäten empfiehlt sich die Untersuchung des N. radialis, der nicht durch Engpässe im Karpaltunnel bzw. Sulcus n. ulnaris beeinträchtigt ist.

Diabetische lumbosakrale Plexopathie bzw. thorakale Radikulopathie sind elektromyographisch durch fokale Denervierung im entsprechenden Myotom gekennzeichnet.

Die *autonome Testung* dient der Erfassung einer reinen oder begleitenden autonomen Neuropathie. Dazu zählen kardiovaskuläre Parameter (RR-Intervall-Varianz in Ruhe während forcierter Atmung und während eines Valsalva-Manövers; Kipptischuntersuchung mit Blutdruckmessung im Liegen, Stehen, während Valsalva-Manövers und isometrischer Anspannung; Spektralanalyse) sowie Messung der sympathischen Hautantwort.

Das Ausmaß einer axonalen Degeneration dünn- bzw. unmyelinisierter Nervenfasern wird am besten in einer standardisierten 3-mm-Hautstanzbiopsie mittels immunhistochemischer Färbung mit dem neuronalen

zytoplasmatischen Marker PGP 9,5 quantifiziert [19]. Eine neue nicht-invasive Technik stellt die korneale konfokale Mikroskopie zur Bestimmung der Innervationsdichte, -länge und -verzweigung in der Kornea dar [20].

Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Kausale Therapie

Optimierung der glykämischen Kontrolle

Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine Basismaßnahme sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie dar [3, 6]. Die Ergebnisse der DCCT-Studie konnten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 aufzeigen, dass unter intensiver Insulintherapie und damit verbesserter glykämischer Kontrolle auch die diabetische Polyneuropathie um 60% verringert wird [9]. Aus Analysen nach Abschluss der DCCT-Studie geht hervor, dass die prophylaktische Wirkung einer verbesserten glykämischen Kontrolle nachhaltig günstige Effekte zeigt [21].

Auch nach Pankreastransplantation wurde eine verzögerte Progression der diabetischen Polyneuropathie beschrieben [15].

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% [35]. 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 mikrovasculäre Spätkomplikationsrate zu beobachten [18].

Der Effekt einer verbesserten glykämischen Kontrolle auf die Prognose der Neuropathie ist bei lang dauerndem Typ 1 und Typ 2 Diabetes weniger deutlich ersichtlich.

In der Oslo- [4] und Stockholm-Studie [29], 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 [2] und dem VA-Diabetes Trial [11] 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 als auch in der Therapie der diabetischen Neuropathie, zählen entsprechende Schulungsinhalte über die diabetische Neuropathie und das diabetische Fußsyndrom. Zumindest einmal jährlich sollte bei Diabetikern eine Screening-Untersuchung 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 Sekretion neuraler Wachstumsfaktoren. Die Ergebnisse der ALADIN-, OPRIL- und SYDNEY-Studien weisen auf eine günstige Einflussnahme der Thioctsäure (Alpha-Liponsäure) auf die diabetische Neuropathie hin [23, 41, 42, 47]. 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 symptomatische Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie umfasst Antidepressiva, Antiepileptika, sowie Analgetika (Tab. 1) [6, 7, 8, 41]. Kombinationstherapien können die Therapieeffektivität der Einzelsubstanz erhöhen. Nur bei einem Drittel der Patienten kann durch eine Monotherapie eine mindestens 50-prozentige Schmerzreduktion erreicht werden.

Bei therapierefraktären Schmerzen kann die elektrische Rückenmarkstimulation eine Behandlungsoption bieten. Physikalische Therapiemaßnahmen, einschließlich der transdermalen Elektrostimulation, kommen in der symptomatischen Therapie zum Einsatz, wie auch Capsaicin, eine lokal hyperämisierende Substanz.

Antidepressiva

Die schmerzhemmende Wirkung trizyklischer Antidepressiva ist unabhängig vom antidepressiven Effekt zu beobachten. Als kostengünstigste Standardmedikation gilt Amitriptylin, wobei das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil, wie Müdigkeit, Hypotension, Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalten bei Prostatahyperplasie und Reflextachykardien, eine Kontraindikation für den Einsatz bei älteren Patienten darstellt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils erscheint Nortriptylin günstiger als Tryptizol. Als dualer Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor ist Duloxetin für die Therapie der diabetischen Neuropathie zugelassen. Duloxetin aktiviert deszendierende, inhibitorische serotonerge und noradrenerge Bahnen im Zentralnervensystem [3, 6, 42]. Für Venlafaxin und Duloxetin liegen darüber hinaus Daten zur Verbesserung der Lebensqualität vor [6]. Die Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, leichte Übelkeit und Appetitreduktion, sind meist transient. Duale Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren können einen nachteiligen Effekt auf den Blutzucker ausüben, was eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation notwendig machen kann. Außerdem sollte insbesondere eine Therapie mit Venlafaxin wegen potenzieller Entzugssymptome nur langsam ausgeschlichen werden [44].

Tab. 1 Medikamentöse Schmerztherapie Konsensus-Statement der Österr. Schmerzgesellschaft

| Substanzklasse | Wirkmechanismus | Wirkstoff | Evidenzgrad |
|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------|
| Antidepressiva | Trizyklische Antidepressiva | Amitrypiline, Nortryptiline | Ia/III |
| | SSRI | Paroxetin, Citalopran | Ib/Ib |
| | SNRI | Duloxetin, Venlafaxin | Ia/Ia |
| Antikonvulsiva | Wechselwirkung mit L-Dopa-Transportsystem | Gabapentin | Ib |
| | α 2-delta-Ligand | Pregabalin | Ia |
| | Systemischer Natriumkanalblocker | Carbamazepin, Lamotrigine | IV/IV |
| | Kolnat-Rezeptor-Antagonist | Topiramat | Ila |
| Opioide | Vollsynthetisches schwach wirksames Opiod | Tramadol | Ib |
| | Stark wirksames Opiod | Oxycodon | Ib |
| Alpha-Liponsäure | Antioxidans | | Ia |
| Vitamine und Spurenelemente | | Vitamin E | IV |
| | | Vitamin B1 | IV |
| | | Vitamin B6 | IV |
| | | Vitamin B9 (Folsäure) | IV |
| | | Vitamin B12 | IV |
| | | Kombination B1, B6, B12 | IV |
| | | Magnesium | IV |

Antiepileptika

Für Gabapentin liegen Studienergebnisse über die Effektivität bei diabetischer Neuropathie vor mit Nachweis einer günstigen Einflussnahme auf die Beschwerdesymptomatik [3, 6, 7]. Pregabalin ist zunehmend ein Mittel der ersten Wahl, da sich die lineare Pharmakokinetik und wesentlich raschere Aufdosierbarkeit in der klinischen Praxis als vorteilhaft zeigen [25, 44]. Auch für Pregabalin bestätigen Einzelstudien und Metaanalysen die hohe Wirkeffektivität in der Behandlung der schmerzhaften Neuropathie [31]. Zu berücksichtigen ist die ausschließlich renale Elimination von Gabapentin und Pregabalin, die eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich macht.

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-Reuptake-Hemmern und Tramadol auftreten können [42]. Stärkere neuropathische Schmerzen erfordern den Einsatz von Opioiden [3, 7, 41].

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 Ruhetachykardie wird eine Therapie mit Betablockern empfohlen, bei diabetischer Magenentleerungsstörung Metoclopramid und Erythromycin [38, 43]. Bei der erektilen Dysfunktion Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-sventis, Takeda.

H. Abrahamian 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.

C. Francesconi und M. Kofler haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur

1. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton 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.
2. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
3. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S58–66.
4. 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.
5. Bolton CF, Remtulla H, Toth B, Bernardi L, Lindsay RM, Maryniak O, Burton SR. Distinctive electrophysiological features of denervated muscle in uremic patients. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:539–42.
6. Brill 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.
7. Callaghan BC, Cheng HAT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatment. *Lancet Neurol*. 2012;11:521–34.
8. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1518–22.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Guastella V, Mick G. Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. *Diabetes Metab*. 2009;35:12–9.
17. 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.
18. 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.
19. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merckies ISJ, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:903–e49.
20. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, Boulton AJ. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46:683–8.
21. 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.
22. 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.
23. McIllduff 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Papanas N, Paschos P, Papazoglu D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, Tsapas A. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1378–82.
28. Rahman M, Griffin SJ, Rathman W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med*. 2003;20:368–74.
29. 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;39:1483–8.
30. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy. An update. *Diabetologia*. 1999;42:773–88.
31. Snedcor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167–84.
32. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:8–14.
33. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–93.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanism as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:573–83.
38. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freema R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26:1553–79.
39. 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.
40. 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.
41. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy: update 2006. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1084:250–68.
42. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:255–61.
43. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2011;3:216–27.
44. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2015;29:146–56.
45. Ziegler D, Gries FA. Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes Stoffwechs.* 1992;1:24–8.
46. 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.
47. 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.
48. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve.* 2007;36:144–66.

Diabetischer Fuß

Monika Lechleitner · Heidemarie Abrahamian · Claudia Francesconi ·
Wolfgang Sturm · Gerd Köhler

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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

Schlüsselwörter Diabetischer Fuß · Diagnose · Therapie

The diabetic foot

Summary These are the guidelines for preventive care, diagnosis and treatment of the diabetic foot syndrome.

M. Lechleitner (✉)

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl,
Hochzirl, Österreich
E-Mail: monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

C. Francesconi
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
Alland, Österreich

W. Sturm
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

G. Köhler
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

Diabetic periphery 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 foot · Diagnosis · Therapy

Grundsatzstatement

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

Bis zu 25 % aller Diabetiker entwickeln ulzeröse Läsionen im Fußbereich, die jährliche Inzidenz wird auf 2 % geschätzt [1]. Das diabetische Fußsyndrom stellt die Hauptursache für nicht traumatische 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 ulzeröse Läsion erhebbar. PAVK-Patienten mit Diabetes haben eine schwerwiegende periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine schlechtere Prognose als PAVK-Patienten ohne Diabetes [2].

Tab. 1 Diagnostische Kriterien für PAVK entsprechend ABI [4]

| |
|--|
| Die Identifikation, dass ein potentiell gefährdeter Fuß vorliegt |
| Regelmäßige Kontrolle und Untersuchung des gefährdeten Fußes |
| Schulung des Patienten, dessen Familie und alle im Gesundheitsbereich arbeitenden Personen |
| Routinemäßiges Tragen von geeignetem Schuhwerk |
| Behandlung von präulzerösen Anzeichen (z. B. Hornhautschwielen) |

Tab. 2 IWGDF Risiko-Klassifizierung 2015 und empfohlene Screening-Frequenz

| Kategorie | Charakteristika | Frequenz |
|-----------|---|-----------------|
| 0 | Keine Neuropathie | Jährlich |
| 1 | Neuropathie | Halbjährlich |
| 2 | Neuropathie mit pAVK und/oder Fußdeformität | Alle 3–6 Monate |
| 3 | Neuropathie und Ulzerationen in der Vorgeschichte oder Amputationen | Alle 1–3 Monate |

Pathophysiologie

Eine periphere diabetische sensomotorische Neuropathie ist bei mehr als 90% der Fußulzerationen ein ursächlicher Faktor, die periphere arterielle Verschlusskrankung bei zumindest 50%, und häufig finden sich Überschneidungen [3]. Bei Patienten mit einer Neuropathie können schon kleine Verletzungen zu einem diabetischen Fußsyndrom führen, auch nicht passende Schuhe sind eine häufige Ursache. Die motorische Neuropathie führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Flexoren und Extensoren und damit zu Deformitäten im Bereich des Fußes. Durch die veränderte Mechanik entstehen Areale mit erhöhtem Druck, welche zur Bildung von Hornhautschwielen führen. In diese Hornhautschwielen kann es durch ein weiteres repetitives Trauma zu einer Einblutung kommen, welche schlussendlich ebenfalls zum Ulkus führen kann. Als Folge der autonomen Neuropathie findet sich eine trockene, rissige Haut, die eröffneten arterio-venösen Shunts bewirken einen warmen, häufig ödematösen Fuß [4, 5].

Die komplexeste und schwerwiegendste Fußkomplikation ist die diabetische Neuro-Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) im Sinne einer progressiven und destruktiven Arthropathie einzelner Gelenke und/oder Knochen, welche zu einer ausgeprägten Fußdeformität führen kann.

Prävention

Zur Prävention eines diabetischen Fußsyndroms gibt es 5 Schlüsselemente (Tab. 1).

Bei Personen mit Diabetes sollten zumindest jährlich eine Screeninguntersuchungen der Füße durchgeführt werden, um sie einer Risikokategorie zuordnen zu können. Die Häufigkeit der weiteren Fußkontrollen erfolgt entsprechend der Risikokategorie (Tab. 2) [6, 7].

Tab. 3 Diagnostische Kriterien für PAVK entsprechend ABI [8, 9]

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Normal | 0,91–1,30 |
| Leichte Obstruktion | 0,70–0,90 |
| Moderate Obstruktion | 0,40–0,69 |
| Schwere Obstruktion | <0,40 |
| Schlechte Kompressionsfähigkeit | >1,30 |

Tab. 4 Differentialdiagnostische Kriterien für die Polyneuropathie und PAVK

| 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, Ferselinfekte akral |
| Neurologie | Gestörte Sensibilität (Druck, Schmerz, Vibration, Temperatur) | Keine oder nur diskrete Ausfälle |
| Schmerzen | Nachts, in Ruhe | Bei Belastung |
| Durchblutung | Fußpulse +++ | Fußpulse fehlend |

Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen umfassen:

- Inspektion des Fußes (Hautveränderungen, Mykosen, Nagelstruktur, orthopädische Deformierungen, Atrophien, Nekrose: Zehenbereich, Ferse, lateraler Fußrand),
- Anamnese (Schmerzen, Sensibilitätsstörungen),
- Untersuchungen auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie (s. Kapitel Neuropathie) [3–7],
- Untersuchungen auf das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung (PAVK) (Gehstrecke, Fußpulse, ABI < 0,9 – kann bei Vorliegen einer Mediasklerose verfälscht sein) (Tab. 3),
- Inspektion der Schuhe.

Ein pathologischer ABI ist prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, bei nicht-konkulsivem ABI sollte als nächster diagnostischer Schritt eine Duplexsonographie der peripheren Arterien inklusive Analyse des Dopplerspektrums erfolgen [9].

Die Differentialdiagnose, ob es sich primär um einen neuropathischen oder ischämischen Fuß handelt, zeigt Tab. 4.

Bei Vorliegen eines Risikofußes sollten kurzfristige Kontrolluntersuchungen erfolgen, Schulungsmaßnahmen wiederholt werden und orthopädische Behelfe sind an zu passen. Das Ausmaß der orthopädischen Behelfe hängt von der Fußdeformität ab und reicht von Weichbettungseinlagen mit diabetischer Ausstattung in Konfektionsschuhen bis zu orthopädischen Maßschuhen. Beim Vorliegen einer Mykose ist eine antimykotische Behandlung angezeigt und eine professionelle Fußpflege sollte erfolgen, damit „präulzeröse Läsionen wie zum Beispiel Hyperkeratosen abgetragen werden können“.

Tab. 5 Klassifikation des Schweregrades der Infektion

| Probe-to-bone-test, vaskuläre Situation, bei lokalen Infektionszeichen Abstrichentnahme, Röntgen (MRT) abwägen | | | |
|--|--|--|--|
| Schweregrad | Milde Infektion | Moderate Infektion | Schwere Infektion |
| Tiefe | Cutis und/oder Subcutis | Knochen, Sehnen oder Gelenke | Jede Infektion mit systemischen Entzündungszeichen |
| Entzündungszeichen | <ul style="list-style-type: none"> • Schwellung/Verhärtung • Rötung < 2 cm und > 0,5 cm • Lokaler Schmerz/Druck • Überwärmung • Eitriges Wundsekret | <ul style="list-style-type: none"> • Entzündungszeichen wie bei milder Infektion • Rötung > 2 cm • Keine systemischen Entzündungszeichen | <ul style="list-style-type: none"> • Temp > 38 ° od. < 36 ° • Herzfrequenz > 90/min • Atemfrequenz > 20/min • Leukos > 12.000 od. < 4000 |
| Therapie | <ul style="list-style-type: none"> • Primär ambulante antibiotische Therapie • Primär gram-positive Kokken | <ul style="list-style-type: none"> • Primär ambulante antibiotische Therapie • Stationäre Aufnahme erwägen bei schwerer pAVK, Stoffwechsellage | <ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Aufnahme • BK abnehmen • Je nach Schweregrad chirurgische Intervention erwägen |

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

Schulung von Menschen mit Diabetes mellitus und Angehörigen

Die Schulung von Patient und Angehörigen ist ein essenzieller Punkt sowohl in der Prävention als auch bei einem bestehenden Ulkus. Präventiv sollten die Füße einmal täglich vom Betroffenen kontrolliert werden (auch die Zehenzwischenräume). Zu vermeiden ist barfuß oder mit dünnen Socken gehen. Auf korrektes nicht zu enges Schuhwerk sollte geachtet werden. Vor dem Anziehen der Schuhe ist der Schuh auf Fremdkörper zu überprüfen. Es wird empfohlen, die Füße einmal täglich mit warmem Wasser (unter 37 Grad) zu waschen und diese auch im Zehenzwischenraum zu trocknen. Wärmedecken und ein zu heißes Fußbad gehen mit einer hohen Verbrennungsgefahr einher. Die trockene Haut sollte einmal täglich mit einer harnstoffhaltigen Creme gepflegt werden (nicht zwischen den Zehen). Auf eine korrekte und verletzungsfreie Nagelpflege ist zu achten [1, 3, 10].

Therapie

Fußulkus

Anhand der klinischen Untersuchung sollten Ulzerationen bei Menschen mit Diabetes in neuropathisch, neuro-ischämisch und primär ischämisch klassifiziert werden (Tab. 5). Klassisch neuropathische Ulzerationen zeigen sich rund, wie ausgestanzt, mit einer umgebenden Hyperkeratose. Jeder Patient mit einem diabetischen Fußsyndrom muss auf eine vorliegende PAVK gescreent werden. Hinsichtlich der PAVK umfassen die diagnostischen Maßnahmen im weiteren die farbkodierte Duplexsonographie sowie nicht-invasive und invasive angiographische Verfahren (MR-Angiographie, CT-Angiographie, konventionelle intraarterielle Angiographie),

die in Abhängigkeit von Co-Morbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) und Verfügbarkeit eingesetzt werden. Die Revaskularisation gilt als zentrales Ziel im Stadium III und IV nach Fontaine [9, 11].

Infektion

Infektionen sind immer mit einem hohen Amputationsrisiko verbunden. Da alle Wunden immer kolonisiert sind, ist eine Infektion klinisch durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome zu diagnostizieren (Rötung, Überwärmung, Schmerzen, Schwellung, eitriges Sekretion). Wird eine Infektion nicht adäquat behandelt, kann in weiterer Folge eine Osteomyelitis auftreten. Bei jeder Ulzeration muss daran gedacht werden, insbesondere bei tiefen Wunden und bei einem positiven „Probe to Bone“-Test (der Knochen kann mit einer Sonde sondiert werden). Bei Verdacht auf eine Osteomyelitis sollte ein konventionelles Röntgen durchgeführt werden, bei unklaren Fällen ein MR in Betracht gezogen werden [1, 12, 13].

Beim Vorliegen einer Infektion ist ein tiefer Wundabstrich durchzuführen oder eine Gewebeprobe zu entnehmen. Die Klassifikation des Schweregrades der Infektion erfolgt entsprechend der in Tab. 5 angeführten klinischen Symptome.

Milde Infektionen werden meist durch aerobe gram-positive Kokken verursacht, insbesondere Staphylococcus aureus. Bei chronischen und moderaten bis schweren Infektionen findet man meist Mischinfektionen, inklusive anaerober Erreger [1, 14].

Behandlung eines Ulkus

Als grundlegende therapeutische Maßnahme gilt die Optimierung der glykämischen Kontrolle. Bei einer bestehenden Mangelernährung ist diese auszugleichen [3, 13].

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei einem Ulkus ist die Druckentlastung. Der Goldstandard hierbei ist ein Total Contact Cast oder ein nicht abnehmba-

rer Walker. Sind diese Maßnahmen kontraindiziert sollte ein abnehmbarer Walker verwendet werden. Wenn auch dieser kontraindiziert ist, sind spezielle Schuhanpassungen in Erwägung zu ziehen. Vorfußentlastungsschuhe sind nicht zu empfehlen [1, 15]. Bei Vorliegen einer PAVK ist die Revaskularisierung anzustreben. Die optimale Revaskularisierung ist abhängig von der Verschlussmorphologie, den Komorbiditäten des Patienten, der lokalen Expertise des Behandlungsteams und der Patientenpräferenz [9, 13].

Bei einer bestehenden milden Infektion sollte eine empirische Antibiose mit Substanzen gegen Staphylokokkus aureus und Streptokokken begonnen werden. Bei moderaten bis schweren Infektionen muss sowohl das grampositive als auch das gramnegative Spektrum abgedeckt werden. Gegebenenfalls ist auch eine chirurgische Nekrektomie zu erfolgen.

Die feuchte Wundbehandlung ist das Mittel der Wahl. Eine VAC- oder HBO-Therapie kann in Spezialfällen in Erwägung gezogen werden. Fußbäder oder lokale Antibiotika sollten nicht mehr zur Anwendung kommen.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung ist eine Behandlung interdisziplinär mit allen Berufsgruppen anzustreben.

Diabetische Neuroosteoarthropathie (Charcot-Fuß)

Der Charcot-Fuß, dessen Pathogenese immer noch nicht genau geklärt ist, präsentiert sich klinisch als geschwollener, überwärmter, geröteter Fuß mit einer Fußdeformität [12, 13, 16]. Im Röntgen zeigen sich Frakturen bis zur kompletten Auflösung des Fußskeletts. Im MR ist die Erkrankung schwer von einer Osteomyelitis zu unterscheiden. Die wichtigste Differentialdiagnose ist das Erysipel. Man unterscheidet einen aktiven Charcot-Fuß von einem chronisch stabilen Charcot. Der aktive Charcot-Fuß muss durch eine absolute Ruhigstellung für bis zu einem Jahr meist mittels TCC in einen chronisch stabilen Charcot überführt werden. Der chronisch stabile Charcot kann dann wieder vom Menschen mit Diabetes belastet werden ohne eine große Gefahr eines weiteren Zusammenbruchs des Fußgewölbes.

Zusammenfassung

Ziel ist es, durch eine Optimierung der metabolischen Kontrolle, Schulungsmaßnahmen und die Fußuntersuchung die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms zu verhindern. Bei Vorliegen von Ulzerationen muss die Therapie und diagnostische Abklärung durch ein auf den diabetischen Fuß geschultes Behandlungsteam erfolgen. Durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist immer eine Optimierung der Behandlung anzustreben.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis.

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

C. Francesconi hat keinen Interessenkonflikt.

G. Köhler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk.

W. Sturm hat von folgenden Unternehmen Honorare erhalten: AstraZeneca, Bayer, BoehringerIngelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daiichi-Synkyo, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, AstraZeneca.

Literatur

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217–28.
2. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24:1433–7.
3. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl 1:S58–66.
4. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:225–31.
5. Boulton AJM, Malik RAV, Arezzo JCA, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27:1458–86.
6. International Working Group on the Diabetic Foot. http://www.iwgd.org/files/2015/website_summary.pdf accessed. Zugegriffen: 9. Aug. 2015.
7. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SE, 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.
8. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333–41.
9. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851–1906.
10. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for prevention diabetic foot ulceration: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:633–58.

11. 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.
12. Brandl R, Stiegler H. Das diabetische Fußsyndrom - Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:593–602.
13. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetic foot syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122:416–24.
14. Malecki R, Rosinski K, Adamiec R. Etiological factors of infections in diabetic foot syndrome - attempt to define optimal empirical therapy. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:39–48.
15. 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.
16. 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.



Diabetische Nierenerkrankung – Update 2016

Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich Prischl · Martin Auinger · Alexandra Kautzky-Willer ·
 Marcus D. Säemann · Rudolf Prager · Martin Clodi · Guntram Schernthaner · Gert Mayer · Rainer Oberbauer ·
 Alexander R. Rosenkranz

Online publiziert: 6. April 2016

© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

Zusammenfassung Rezente epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 5 % aller Österreicher Diabetes mit Nierenbeteiligung aufweisen. Diese betrifft somit in Österreich etwa 400.000 Menschen. Das Risiko des Auftretens und Fortschreitens der Erkrankung kann durch Lebensstilinterventionen und Optimierung der Einstellung des Blutdrucks und Blutzuckers vermindert werden. In diesem gemeinsamen Artikel der Österreichischen Gesellschaften für Nephrologie und Diabetologie werden entsprechende Diagnostik und therapeutische Strategien bei diabetischer Nierenerkrankung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter Diabetische Nierenerkrankung · Chronische Niereninsuffizienz · Diabetische Nephropathie

Diabetic kidney disease – Update 2016

Abstract Recent epidemiological evaluations have shown that approximately 5 % of all Austrians suffer from diabetes including renal involvement, i. e. 400.000 people in Austria are affected. The risk of start and progression of this disease can be ameliorated by lifestyle interventions as well as optimization of blood pressure and glucose levels. The present article represents the joint recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Soci-

H. Sourij
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,
 Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische
 Universität Graz,
 Graz, Österreich

R. Edlinger · M. Auinger · R. Prager
 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing
 der Stadt Wien, Karl Landsteiner Institut für
 Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,
 Wien, Österreich

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

A. Kautzky-Willer
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
 Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
 Universität Wien,
 Wien, Österreich

M. D. Säemann · R. Oberbauer
 Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse,
 Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
 Universität Wien,
 Wien, Österreich

M. Clodi
 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige
 Brüder Linz,
 Linz, Österreich

G. Schernthaner
 1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung,
 Wien, Österreich

G. Mayer
 Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik für
 Innere Medizin IV,
 Innsbruck, Österreich

A. R. Rosenkranz (✉)
 Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für
 Innere Medizin, Medizinische Universität Graz,
 Graz, Österreich
 E-Mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

ety for Nephrology for the prevention and treatment of diabetic kidney disease.

Keywords Diabetic kidney disease · Chronic kidney disease · Diabetic nephropathy

Die Nierenbeteiligung im Rahmen des Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren zur häufigsten Ursache terminalen Nierenversagens in Österreich geworden [1]. Strategien zur Verhinderung des Auftretens bzw. der Progression sind daher von größter Bedeutung. In Österreich waren im Jahr 2013 26 % der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (23 % Typ 2 Diabetes (DM2), 3 % Typ 1 Diabetiker (DM1)). Es muss darauf hingewiesen werden, dass seit 2007 die inzidenten Zahlen der Dialysepatienten mit DM2 kontinuierlich rückläufig sind, die Prävalenz jedoch weiterhin leicht steigt oder stabil bleibt [1]. Letzteres wird durch rezente Daten aus dem Register unterstrichen, die eine Steigerung der Überlebensrate von DM2-Patienten im Zeitraum von 1998 auf 2007 um insgesamt ein Jahr zeigen konnten [2].

Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus I (DM1)

Der Verlauf der Nierenerkrankung beim Patienten mit DM1 ist weniger variabel als bei Patienten mit DM2 und die optimale/intensive Blutzuckereinstellung ist hier die wichtigste Intervention. Bei optimaler Einstellung ($HbA_{1c} < 7$) kam es nach 25 Jahren zu einer 36- bis 76-prozentigen Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einem $HbA_{1c} \sim 9\%$ [3]. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in der intensiv behandelten Gruppe lag bei 11/1000 Patienten [4]. Sobald entweder eine Hypertonie oder eine Albuminurie (ab Stadium A2) vorliegt, gilt die medikamentöse RAAS-Blockade als Therapiegesichert [5, 6].

Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus II (DM2)

Die Prävalenz des DM2 in Österreich schwankt regional zwischen 5 und 7 %, etwa 25 % dieser Patienten haben auch eine CKD-Stadium G3 oder höher ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [7]. Durch das erhöhte Mortalitätsrisiko von DM2-Patienten („competing risk of death“) sind nur fast ein Viertel aller Patienten mit terminaler Nierenerkrankung DM2-Patienten [1]. Die Nierenerkrankung bei DM2 ist heterogener als bei DM1-Patienten und somit der Verlauf und die Prognose nur ungenau abzuschätzen. Gesichert ist die Wirksamkeit einer RAAS-Blockade sowohl hinsichtlich der Entstehung einer Albuminurie [8, 9] als auch der Progressionshemmung der Nephropathie unabhängig vom Blutdruck (gemessen an Hand der Albuminurie) [10, 11]. Neben der Reduktion manifester Nephropa-

thien konnte in der HOPE-Studie auch eine deutliche Mortalitätsreduktion (24 %) gezeigt werden [12].

Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des Diabetes mellitus, findet sich häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Albuminurie. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40 % der Patienten mit einer Albuminurie Stadium A2 (siehe unten) eine größere Albuminurie bzw. Proteinurie (Stadium A3), die jedoch insgesamt nur in etwa 20 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet [13]. Das Auftreten einer Albuminurie per se geht mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen und Mortalität einher. Früher ging man von einem „klassischen Durchlaufen“ aller Stadien bis zur Entwicklung terminaler Niereninsuffizienz aus und betonte die Wertigkeit der Albuminurie im Stadium A2 als Parameter der Frühdiagnostik. Niedrige Werte der Albuminurie sind nicht immer ein eindeutiger Beweis für eine Nephropathie aufgrund des Diabetes mellitus, zeigen aber eine deutliche Assoziation zur endothelialen Dysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Bei vielen diabetischen Patienten mit erhöhten Nierenfunktionsparametern findet sich jedoch keine Albuminurie [13], so dass hier primär eine mikro-/makrovaskuläre Komponente in der Niere anzunehmen ist, selten auch eine Regression der Albuminurie unter Therapie beziehungsweise ein unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismus, der auch in Zukunft andere therapeutische Schritte als bisher erfordern könnte.

Definition der diabetischen Nierenerkrankung

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde der Begriff der diabetischen Nephropathie als klinisches Syndrom basierend auf interkapillärer oder nodulärer Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) bei Patienten mit Diabetes länger als 20 Jahre, persistierender Albuminurie, Hypertonie, Retinopathie und progressivem Nierenfunktionsverlust geprägt [14, 15]. Diese Definition wurde später durch die klassischen fünf Stadien des natürlichen Krankheitsverlaufes ergänzt: Stadium I, Hyperfiltration mit glomerulärer Hypertrophie und transienter Albuminurie; Stadium II, die ruhige Phase mit Normalisierung der GFR und der Albuminexkretion, begleitet durch Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine Mesangialexpansion; Stadium III, inzipiente Nephropathie mit persistierender Mikroalbuminurie; Stadium IV, „overt“ Nephropathie mit Verschlechterung der Albuminurie (von Mikro- zur Makroalbuminurie) und Retinopathie, Blutdruckverschlechterung und Abnahme der Nierenfunktion; und letztlich Stadium V, mit variablem GFR-Verlust bis zur terminalen Niereninsuffizienz, charakteristischerweise 25–30 Jahre nach Krankheitsbeginn, welches aber aufgrund der hohen Mortalität häufig nicht erreicht wird [16]. Obwohl dieses beschriebene Modell

Abb. 1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (a) und deren Risikokonstellation abhängig von der Stadieneinteilung unter Einbeziehung der Albuminurie (b). (Nach [31])

| GFR (ml/min/1,73m ²) | Stadium | Funktionseinschränkung |
|----------------------------------|---------|--------------------------|
| >90 | G1 | keine |
| 60-89 | G2 | geringgradig |
| 45-59 | G3a | gering- bis mittelgradig |
| 30-44 | G3b | mittel- bis hochgradig |
| 15-29 | G4 | hochgradig |
| <15 | G5 | Nierenversagen |

a

| | A1 | A2 | A3 |
|-----|------|--------|--------|
| G1 | Grün | Gelb | Orange |
| G2 | Grün | Gelb | Orange |
| G3a | Grün | Orange | Rot |
| G3b | Rot | Rot | Rot |
| G4 | Rot | Rot | Rot |
| G5 | Rot | Rot | Rot |

laut KDIGO Guidelines 2012

Grün: geringes Risiko, Mortalität, kardiovaskulär, Progression der CNE etc.

Gelb: mäßiges Risiko, **Orange:** hohes Risiko, **Rot:** sehr hohes Risiko

Albuminausscheidung in A1 (<30mg/g Kreatinin), sowie A2 (30-300mg/g) und A3(>300mg/g)

b

und der Ablauf primär auf Daten von Patienten mit DM1 basierte [17, 18], wurde es routinemäßig auch auf Patienten mit DM2 angewandt und war auch noch zuletzt in den Richtlinien der beiden Gesellschaften so verankert [19]. Mittlerweile geht man davon aus, dass mehr als 50 % der Patienten mit DM2 in Langzeitbeobachtungen eine GFR < 60 ml/min ohne vorangehende Albuminurie entwickeln [20–23] beziehungsweise der Verlauf der Albuminurie nicht mit dem Nierenfunktionsverlust korreliert [24].

Der neue Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ reflektiert die beobachtete strukturelle und klinische Heterogenität sowohl bei DM1 als auch vor allem bei DM2. Daher erscheint der neue Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ wesentlich besser die unterschiedlichen Verläufe, speziell die vorhergehend beschriebene Diskordanz zwischen der Abnahme der Nierenfunktion und der Albuminurie zu reflektieren [25], was bisher nicht entsprechend beachtet wurde. Dieser Begriff wurde daher auch im anglikanischen Bereich bereits eingeführt und in die entsprechenden Expertengruppen übernommen [26, 27].

Histologische Untersuchungen zeigten bei Nierenbiopsien von Patienten mit Albuminurie und DM2 drei pathologische Kategorien [28]: Kategorie I mit

fast normaler Nierenstruktur, die bei 35 % der Personen mit Mikroalbuminurie sowie 10 % der Personen mit Proteinurie gesehen wurden; Kategorie II hatte eine typische diabetische Nephropathologie (wie bei DM1) bei 30 % mit Mikroalbuminurie und 55 % mit Proteinurie. Zusätzlich fand sich klinisch bei dieser Population auch eine signifikante proliferative Retinopathie, längeres Bestehen des DM2, schlechte metabolische Kontrolle, und progredienter Nierenfunktionsverlust; bei Patienten in Kategorie III zeigten sich atypische Veränderungen des Nierengewebes und nur milde glomeruläre diabetische Läsionen in 35 % der Fälle sowohl bei Mikroalbuminurie als auch Proteinurie [28]. In der Folge wurde von der Renal Pathology Society eine Klassifikation auf Basis von Biopsien von Patienten mit DM1 und 2 erstellt, die 4 Kategorien (Klasse I–IV) umfasst [29]. Diese neue Klassifikation, welche auch den Grad der interstitiellen Fibrose, interstitiellen Inflammation, und vaskuläre Läsionen definiert, hat zum Ziel durch die Staging Kriterien zu erstellen, welche sowohl über die Schwere der Läsionen ebenso wie über den prognostischen Wert informiert. Tatsächlich könnte dies in Zukunft zu einem wichtigen Tool hinsichtlich Zeitpunkt und Art von Therapien werden, und somit das Outcome bei diabetischer Nierenerkrankung positiv beeinflussen [30].

Tab. 1 Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion. (Nach [32, 34])

| | |
|--|--|
| Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD4-Formel | |
| GFR (ml/min)/1,73 m ² KÖF = 186 × (sCr) ^{1,154} × Alter × (0,724 bei Frauen) | |
| Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – CKD-EPI-Formel | |
| GFR = 141 × min (sKrea/K, 1) × max (sKrea/K, 1) – 1,209 × 0,993 Alter × 1,018 (Frauen) × 1,159 (Schwarze) | |
| K ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer α ist –0,329 für Frauen und –0,411 für Männer min minimum von Scr/K oder 1, max maximum von Scr/K oder 1, CK-rea Kreatininclearance, sKrea Serum-Kreatinin [mg/dl], uKrea Urin-Kreatinin [mg/dl], KÖF Körperoberfläche | |

Tab. 2 Stadien der Albuminurie. (Nach [31])

| Albuminurie | Stadium | mg Albumin/g Kreatinin |
|-----------------------------------|---------|------------------------|
| Normal (< 10) bzw. minimal erhöht | A1 | < 30 |
| Mäßig erhöht | A2 | 30–300 |
| Stark erhöht | A3 | > 300 |

Eine Stadieneinteilung, wie sie früher für die Definition diabetischer Nephropathie auch in internationalen Leitlinien durchgeführt wurde, ist aus Sicht der Gesellschaften aufgrund der variablen Verlaufsform zu hinterfragen, weswegen sich die Gesellschaften entschlossen haben, auf die klassische CKD-Klassifikation von KDIGO zurückzugreifen [31]. Diese unterteilt, wie nach der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in Stadien G1–G5 (siehe Abb. 1a), unterteilt Stadium G3 in G3a (eGFR 45–59) und G3b (eGFR 30–44), und zusätzlich nach der Albuminausscheidung in A1 (< 30 mg/g Kreatinin), sowie A2 (30–300 mg/g) und A3 (> 300 mg/g). Zusätzlich wird in der neuen Klassifizierung auch farblich das Mortalitätsrisiko dargestellt (Abb. 1b).

Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktions Einschränkung sollte eine der derzeit gängigen Schätzformeln, welche bereits in den meisten Labors implementiert sind, verwendet werden. Eine ausschließliche Serum-Kreatinin-Bestimmung ist vor allem bei älteren Menschen oft irreführend, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht. Die mittels MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist für den Bereich zwischen 20–60 ml/min/1,73 m² für Personen über 18 Jahre validiert [32], die Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry)-Goldstandard kalibrierte Serum-Kreatinin-Bestimmung sein ([33]; Tab. 1). Rezent empfehlen die meisten Gesellschaften die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel als Alternative ([34]; Tab. 1). Für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, dass sie vor allem im Stadium 2–3 genauer als

die MDRD-Formel und somit besser zur Risikostratifizierung geeignet ist [35, 36].

Aufgrund der Ressourcen und Praktikabilität sind andere Schätzformeln z. B. unter Einbeziehung von Cystatin C derzeit nicht von Bedeutung in der täglichen Praxis. Zur besseren allgemeinen Verständlichkeit schlagen die Gesellschaften vor, die Nierenfunktion als % Nierenfunktion zu interpretieren, was bei einem annähernden Normalwert von etwa 100 ml/min/1,73 m² (90–120 ml/min/1,73 m²) durchaus gerechtfertigt erscheint.

Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

Screening auf Albuminurie

Bei DM1 sollte der Beginn des jährlichen Screenings auf Albuminurie fünf Jahre nach Diagnosestellung, bei DM2 mit der Diagnosestellung erfolgen (Einteilung der Albuminurie siehe Tab. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00508-012-0262-6/fulltext.html#Tab3>). Generell wird empfohlen, als Screening nur die Messung der Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn durchzuführen [37]. Es sollte an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, dass unter anderem von der American Diabetes Association empfohlen wurde, unabhängig von der Bestimmung der Albuminurie, auch eine regelmäßige eGFR-Bestimmung, insbesondere bei DM2-Patienten, zu veranlassen [27]. Weiters wäre zu erwähnen, dass die bereits oben genannten KDIGO-Leitlinien für CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) empfehlen, den Begriff Mikroalbuminurie (entsprechend dem Stadium A2) nicht mehr länger zu verwenden, da diese Beschreibung irreführend ist (kleines oder verändertes Albumin) [31]. Die vorgeschlagenen Kategorien A1–A3 sind klinisch beschreibender hinsichtlich dem Ausmaß der Albuminexkretion (Tab. 2).

Aufgrund der Variabilität der Albuminurie wird zur Diagnostik der Albuminurie in den Deutschen Nationalen Versorgungsleitlinien für Nierenerkrankungen bei DM im Erwachsenenalter (www.leitlinien.de/nvl/diabetes) folgendes empfohlen: „Es gilt die 2-aus-3-Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmen, positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine Urinprobe negativ und die andere positiv ist, sollte eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.“ Zu beachten ist, dass positive Befunde, z. B. auch bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und arterieller Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung aufgrund nicht diabetischer Pathologien möglich sind. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin-Ratio bzw. bei Zunahme der Proteinurie die Protein/Kreatinin-

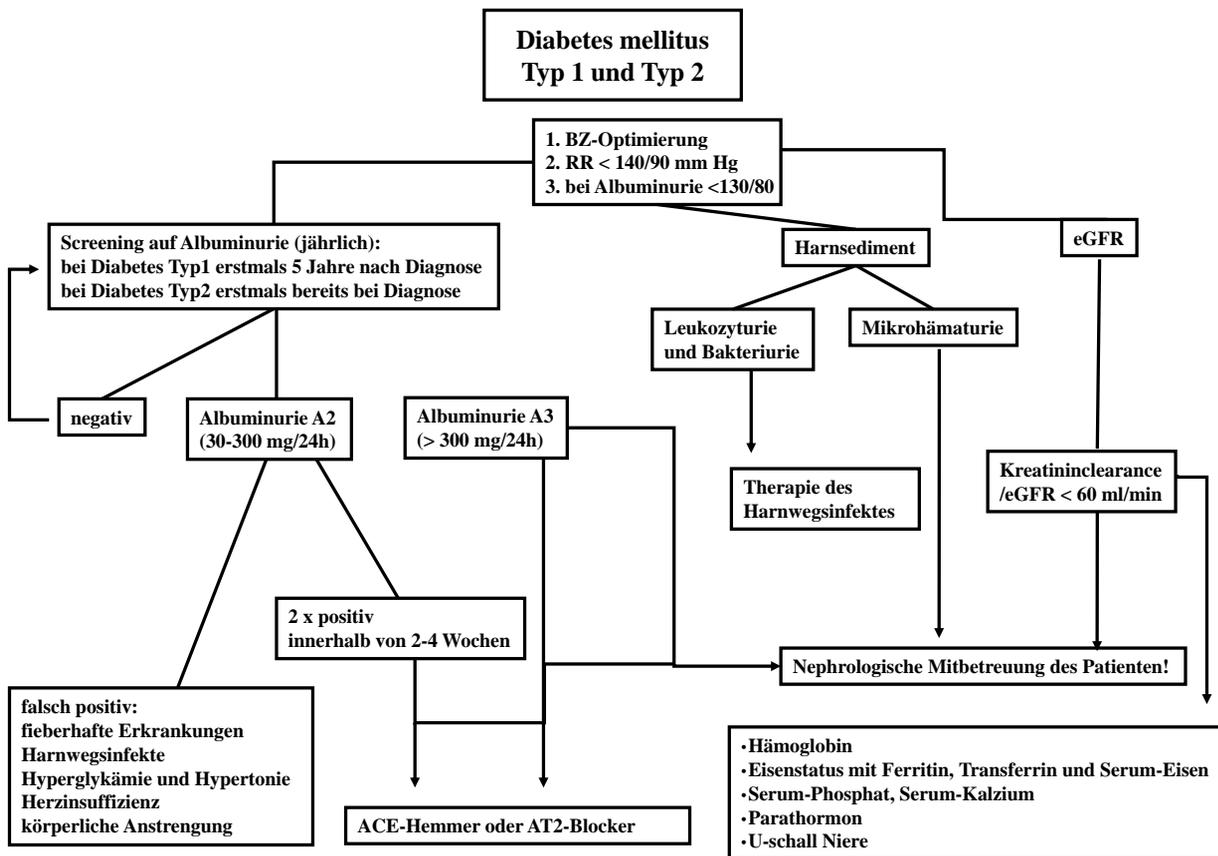


Abb. 2 Flowchart der initialen Abklärung einer möglichen diabetischen Nierenerkrankung

Ratio im Harn zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 2.

Differentialdiagnosen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

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

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ 1 Diabetes,
- fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie,
- pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere Akanthozytennachweis und Erythrozytenzylinder),
- sehr rasche Zunahme der Albuminurie, definiert als Klassenwechsel der Albuminurie (A1 auf A2 oder A2 auf A3 innerhalb eines Jahres),
- rascher Kreatininanstieg,
- Auffälligkeiten in der Nierensonographie (z. B. Seitendifferenz).

Differentialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer „diabetischen Nierenerkrankung“ bestehen können, sind eine

hypertensive oder eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße. Bei ausgeprägter Albuminurie sind insbesondere andere renale Erkrankungen (u. a. Vaskulitiden, Glomerulonephritis) anzudenken. Bei unklaren Befunden sollte gegebenenfalls nach nephrologischer Abklärung die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt werden.

Therapeutische Gesichtspunkte bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Die Entwicklung und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung sowie durch Vermeidung von Zigarettenrauchen zumindest verlangsamt werden. Hinsichtlich der Eiweißzufuhr mit der Nahrung werden nach den KDIGO-Leitlinien 0,8 g/kg Körpergewicht, so wie die Vermeidung der Überschreitung von 1,3 g/kg Körpergewicht empfohlen (Evidenzlevel 2C) [31]. Zusätzlich wird noch eine kochsalzarme Diät (< 5 g Natriumchlorid) vorgeschlagen [31]. Es sollte dazu angemerkt werden, dass – obwohl bisher nicht in den Leitlinien angemerkt – jeweils eine Studie bei DM1- und bei DM2-Patienten kritisch die Kochsalzrestriktion hinterfragen, da indirekte Hinweise für höhere Mortalität und Progression zur terminalen Niereninsuffizienz bestehen [38, 39]. Dies bedarf aber entsprechender weiterer Studien.

Neben der allgemeinen Empfehlung, wie gesunder Lebensstil (Bewegung und Gewichtsreduktion), werden auch verschiedene Diäten diskutiert, die einen Benefit insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatienten erzielen sollen (mediterrane Diät [40]; Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät [41]). Ob eine entsprechende Diät die Progression einer Albuminurie oder diabetischen Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Gewichtsmanagement beeinflussen, ist unklar [27]. Fakt ist, dass die derzeitige „Western Diet“, welche vermehrt tierisches Protein, ungesättigte Fettsäuren, Natrium, Zucker und entsprechende Kalorien beinhaltet, mit verschiedenen chronischen Erkrankungen und Exazerbation der Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen) vergesellschaftet ist [42, 43]. Generell werden aber entsprechende Änderungen hinsichtlich Ernährung und Gewichtsreduktion von der American Diabetes Association empfohlen [27]. Gewichtsreduktion bei morbidem Adipositas durch ein chirurgisches Vorgehen mit Magenbypass wird immer wieder diskutiert, zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich verschiedene metabolischen Parameter günstig entwickeln, allerdings zu einer Verbesserung der Nierenfunktion kam es aber nicht [44, 45]. Daher kann es aus derzeitiger Sicht nicht generell empfohlen und muss im Einzelfall entschieden werden.

Bei bestehenden DM ist bei Nierenerkrankung konsistent eine substanzielle Erhöhung der Mortalität beobachtet worden [46]. Ein Großteil der erhöhten Mortalität ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, obwohl die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ebenso erhöht ist. Albuminurie und eGFR sind unabhängige und zusätzlich assoziierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und „All-Cause“-Mortalität [46]. Sowohl Diabetes als auch chronische Niereninsuffizienz (CKD) haben nachgewiesenermaßen vergleichbare Inzidenzraten von kardiovaskulären Ereignissen wie Patienten mit evidenter koronarer Herzkrankung [47]. Dies führt zur Empfehlung, dass Patienten mit DM, CKD oder diabetischer Nierenerkrankung präventiv hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen so behandelt werden sollen, als ob sie bereits ein solches Ereignis erlitten hätten [47]. Sowohl bei DM1 als auch bei DM2 zeigten Kohortenstudien, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität auf Patienten mit evidenter diabetischer Nierenerkrankung limitiert ist, während Patienten ohne Albuminurie und mit normaler eGFR ein vergleichbares Risiko zur nicht diabetischen Population haben [48–50]. Diese Beobachtungen ziehen nach sich, dass Behandlungsstrategien darauf ausgerichtet sein sollen, das hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung abzuschwächen, um das Überleben zu verbessern [27]. Der Mechanismus, durch welchen die diabetische Nierenerkrankung eine kardiovaskuläre Erkrankung beeinflusst, umfasst genauso traditionelle Risikofaktoren (Hyperglykämie, Volu-

menregulation und Hypertonie, Lipoproteinmetabolismus, systemische Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion) wie die Initiierung von Mechanismen spezifisch im Zusammenhang mit der Nierenfunktionseinschränkung (Urämietoxine, Anämie und Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels) [27]. Daraus ergeben sich auch die unten angeführten Therapieempfehlungen.

Die diabetische Nierenerkrankung wird durch Störungen des Lipidmetabolismus in Zusammenhang mit Abnahme der Nierenfunktion, abhängig vom Stadium der CKD, begleitet. LDL-Cholesterin ist ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, allerdings ist sein prognostischer Wert bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer diabetischen Nierenerkrankung eingeschränkt [51]. Das Ausmaß der LDL-Senkung bei der CKD-Population mit Statinen ist vergleichbar mit Personen mit erhaltener Nierenfunktion [52]. Klinische Untersuchungen bei nicht dialysepflichtiger CKD gehen davon aus, dass kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch Statine bzw. die Kombination Statine/Ezetimibe im Vergleich zu Placebo gesenkt werden [52]. Der günstige Effekt scheint nicht durch die An- oder Abwesenheit von Diabetes modifiziert zu sein. Während also der kardiovaskuläre Benefit durch Statine bei CKD gut dokumentiert ist, scheinen Statine keine progressionsverzögernde Wirkung hinsichtlich der Nierenfunktion zu haben [53]. Daher werden auch, basierend auf den rezenten KDIGO-Leitlinien, Statine bei allen diabetischen Patienten mit nicht dialysepflichtiger Nierenfunktionseinschränkung empfohlen [54].

Eine nephrologische Begutachtung ist ab einem Stadium A3 der Albuminurie zu empfehlen, insbesondere, um die Diagnose einer diabetischen Nierenerkrankung zu sichern und mögliche Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen. Ab Stadium G3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen erfolgen und zusätzlich Augenmerk auf mögliche renale Folgeerkrankungen gelegt werden (siehe auch Abb. 2, ab Stadium G3a).

Ab Stadium G4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nierentransplantation, Aufnahme auf die Warteliste oder auch eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (bevorzugt bei DM1, aber auch in ausgewählten Fällen bei DM2 möglich [55]) 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 DM1 und 2 sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. In der Primärprävention sind niedrigere HbA_{1c}-Werte zu fordern als in fortgeschrittenen Stadien renaler CKD und in der Sekundärprävention. Hier hat sich in den Studien ein HbA_{1c}-„Zielkorridor“ von 6,5–7,5 % als sicher erwiesen, im Stadium G5 (mit oder ohne Dialyse) von 7–8 %. Unabhängig davon sollte aufgrund von Vorgeschichte, Komorbidität, Hypoglykämieeigung und diabetischer Begleiterkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) insbesondere bei älteren Patienten eine individualisierte Festlegung der Therapieziele erfolgen. 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. Eine rezente Arbeit zu einem Vertreter der Klasse der SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin) hat das Interesse für diese Substanzklasse zuletzt enorm gesteigert [56]. Neben der Senkung von HbA_{1c}, Blutdruck und Gewicht, wurde eine deutliche Reduktion u. a. der kardiovaskulären Mortalität um 38 % und der Gesamtmortalität um 32 % gezeigt [56]. Zusätzlich wurde rezent gezeigt, dass Empagliflozin bei DM2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowohl die Hospitalisierungsrate als auch die Mortalität aufgrund von Herzversagen signifikant reduzierte [57]. Weitere Arbeiten von anderen Vertretern dieser Substanzklasse sind zu erwarten, ebenso Daten zu renalen Endpunkten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

Die Auswahl von oralen Antidiabetika hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, und gestaltet sich aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung schwieriger als bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion [58]. Ebenso ist auf die erhöhte Hypoglykämieeigung in diesem Zusammenhang Aufmerksamkeit zu legen [59]. Im Folgenden werden die wesentlichen Substanzen-/gruppen aufgelistet:

- Metformin stellt aufgrund seiner Plasmaeliminationshalbwertszeit von 4,0–8,7 h [60] und kompletter renaler Elimination mit der damit erhöhten Gefahr einer Laktatazidose bei eingeschränkter Nierenfunktion ein Problem dar und sollte bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² nicht mehr appliziert werden. Dies wurde in den letzten Jahren jedoch kontrovers diskutiert, da die Evidenz aus der klinischen Praxis fehlt [61, 62]. Es gibt durchaus Empfehlungen, Metformin bis einschließlich CKDG3b weiterzugeben, wobei ab Stadium G3a eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen sollte, ab Stadium G3b eine 50-prozentige Dosisreduktion mit nochmals engmaschigerer Kontrolle. Im Stadium G4 und 5 soll Metformin vermieden werden [63, 64]. Diese Herangehensweise wurde durch die British National Formulary (www.bnf.org), Japanische Gesellschaft für Nephrologie [65], und KDIGO [31] übernommen.
- Sulfonylharnstoffe (SH) stellen aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht das optimale orale Antidiabetikum bei Patienten mit CKD dar. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es erhebliche Unterschiede. Es 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. Gliclazid sollte bei CKD in niedriger Dosierung begonnen und alle 4 Wochen dosistitriert werden. Glimperid kann im Stadium CKD G1–3 in normaler Dosis, im Stadium G4 reduziert (1 mg/Tag), und im Stadium G5 vermieden werden [66]. Das Hypoglykämierisiko erscheint am niedrigsten bei Gliclazid [67], gefolgt von Glipizid und Glimperid [68]. Dennoch ist insgesamt das Hypoglykämierisiko unter SH zehnfach so hoch wie unter Metformin und vier- bis fünffach erhöht wie unter Pioglitazon [69–72].
- Bei Verwendung von Gliniden wie Repaglinid und Nateglinid kann bis Stadium G4 ohne Dosisreduktion vorgegangen werden. Für Repaglinid gibt es im Stadium G5 keine Erfahrung, Nateglinid kann in der Dosis 60 mg/d gegeben, aber bei Dialyse soll es vermieden werden [66].
- Pioglitazon, als einzig verbleibender Vertreter der Thiazolidione, muss nicht dosisreduziert werden [66]. Der Verdacht auf eine höhere Rate an Blasenkarzinomen hat sich nicht bestätigt [73], allerdings sollte laut Autoren eine mögliche höhere Rate an Prostata- und Pankreaskarzinomen noch weiter beobachtet werden [73]. Die Substanz Rosiglitazon wurde aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken temporär vom Markt genommen [74, 75]. In einer rezenten Metaanalyse wurde auch noch gezeigt, dass die Behandlung mit Glitazonen bei Frauen zu einer höheren Frakturrate führen kann, sowohl bei Pioglitazon als auch bei Rosiglitazon [76]. Dieser Effekt war aber nach Absetzen der Substanzen wiederum abgeschwächt [77]. Für Pioglitazon werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen diskutiert [69, 71, 72].
- Der Glukosidasehemmer Acarbose kann grundsätzlich in allen Stadien der CKD gegeben werden, ab Stadium G4 jedoch nur in seiner niedrigsten Dosis (< 50 mg) [66].
- Für GLP-1-Analoga gilt: Exenatid sollte in den CKD-Stadien G2 und G3 dosisreduziert gegeben und ab Stadium G4 vermieden werden. Für Liraglutid ist bei CKD nur wenig Erfahrung vorhanden, rezente Daten zeigten aber ein gutes Sicherheitsprofil, auch im Stadium G3 [78]. Lixisenatid sollte bei einer eGFR

zwischen 80 und 50 ml/min mit Vorsicht verwendet werden, bei einer eGFR < 50 ml/min gibt es für diese Substanz keine Erfahrung [66]. Es werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen dieser Substanzgruppe diskutiert [72, 79, 80].

- Für DPP-4-Hemmer gilt: Linagliptin kann in allen Stadien ohne Dosisanpassung gegeben werden, da es primär hepatobiliär ausgeschieden wird. Bei anderen DPP-4-Hemmern, wie Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin, sind ab Stadium CKD G3 Dosisanpassungen erforderlich [66]. Es werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen dieser Substanzgruppe diskutiert [72, 79, 81, 82]. Zu beachten bleiben auch die Kontraindikationen bei zunehmender Zahl an Kombinationspräparaten mit Metformin.
- Die SGLT-2-Hemmer (Sodium Glucose Cotransporter 2) Empagliflozin und Canagliflozin sollten unterhalb einer eGFR von 60 ml/min nicht begonnen werden und spätestens ab einer eGFR von 45 ml/min abgesetzt werden [66]. Die Anwendung von Dapagliflozin wird bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min) nicht empfohlen [66]. Die möglichen positiven kardiovaskulären Effekte wurden bereits oben angeführt [56, 57]
- 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 Nierenerkrankung 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 Niereninsuffizienz; Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Basierend auf den rezenten Joint National Committee (JNC) 8 und KDIGO-Leitlinien [83, 84], wird der Zielblutdruck mit < 140/90 bei diabetischer Nierenerkrankung angegeben und auch von der American Diabetes Association und den European Best Practice Guidelines so übernommen [27, 85], um die kardiovaskuläre Mortalität und die Progression der CKD zu reduzieren. Zusätzlich wird von KDIGO bei einer Albuminurie > 30 mg/g ein Zielblutdruck von < 130/80 vorgeschlagen [84]. Eine Unterstützung für diese Zielwerte ergibt sich aus einer limitierten Anzahl von randomisierten Studien, welche auch Patienten mit Diabetes beinhalteten und sich auf kardiovaskuläre Ereignisse fokussierten [27]. Allerdings existieren keine randomisierten Studien hinsichtlich Zielblutdruckwerte, die auf renale Ereignisse eingehen. Daten, welche eine Progressionsverzögerung der CKD zeigen, stammen ausschließlich von drei randomisierten Studien bei

Patienten ohne diabetischer Nierenerkrankung, welche Afroamerikaner mit hypertensiver Nephropathie, Patienten mit IgA-Nephritis, und Patienten mit CKD ohne spezifische Diagnose umfassten [86].

Während die Daten derzeit insuffizient sind niedrigere systolische Blutdruckwerte bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung anzustreben, gab es ein Signal aus klinischen Studien, dass diastolische Blutdruckwerte < 70 mmHg, und insbesondere < 60 mmHg in älteren Patienten problematisch sind [87]. Daten von Patienten mit Stadium CKD G3 oder höher zeigten, dass ein diastolischer Blutdruckwert < 60 mmHg mit einer erhöhten Inzidenzrate an terminaler Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist [88], während andere Studien bei Patienten ohne CKD bei diastolischen Werten < 65 mmHg eine Assoziation mit schlechtem Outcome der kardiovaskulären Erkrankungen zeigten [89].

Die Verwendung von Blockern des Renin-Angiotensin-Signalweges, sei es durch Verwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers, ist durch eine Fülle von klinischen Daten nachgewiesen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von renalen Ereignissen bei Patienten im Stadium CKD G3 oder höher, solche mit einer Albuminurie, Hypertonie, und Diabetes [5, 90, 91]. Daher stellen diese sicherlich die „First-Line-Therapie“ dar, wenn es aber auch Hinweise gibt, dass andere Antihypertensiva gleichwertig wären [92], was sich auch in den europäischen Hypertonieleitlinien widerspiegelt [93]. Rezent wurde der Fokus darauf gelegt, durch eine sogenannte RAAS-Doppelblockade das Ergebnis bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung noch weiter zu verbessern. Gegensätzlich zur aufgestellten Hypothese, mussten zwei klinische Studien vorzeitig aufgrund von höherer Rate an Hyperkaliämie, und/oder akutem Nierenversagen gestoppt werden [94, 95]. Dies wurde auch noch durch die ONTARGET-Studie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten bestätigt [96].

Sehr häufig sind aber zur Erreichung der Zielblutdruckwerte Kombinationstherapien notwendig. Rezent wurde in der ACCOMPLISH-Studie gezeigt, dass die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes, aber auch der Progressionsverzögerung der Nephropathie einer Kombination mit einem Thiaziddiuretikum überlegen ist [97, 98]. Dies ist umso bemerkenswerter, da in der ACCOMPLISH-Studie 60 % der Studienteilnehmer DM2 aufwiesen.

Zusammenfassung

Zielwerte und Maßnahmen bei diabetischer Nierenerkrankung:

- RR < 140/90 mmHg,
- RR < 130/80 mmHg bei Albuminurie (> 30 mg/d; Stadium A2 und A3),

- HbA1c-„Zielkorridor“ 6,5–7,5 % (bei fortgeschrittener CKD),
- HbA1c in Dialyse/Peritonealdialyse 7–7,9 %,
- keine Zielwerte bei Cholesterin, auf jeden Fall begleitende Statintherapie oder Statin/Ezetimib,
- Hämoglobin 9–11 g/dl (eGFR Stadium 4–5),
- Elektrolyte im Normbereich,
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8–1,3 g/kg Körpergewicht,
- Thrombozytenaggregationshemmer,
- Verzicht auf Rauchen,
- Reduktion der Salzzufuhr unter 5–6 g/Tag,
- exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potenziell 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,
- multifaktorielles Risikofaktor-Management,
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleitmedikamenten,
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie,
- Beachten von Harnwegsinfekten (Restharn?) und adäquate Antibiotikatherapie.

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung:

- Je nach CKD-Stadium und Progression mindestens zwei- bis viermal jährliche Kontrollen,
- HbA1c, Lipide,
- Bestimmung der Albuminurie,
- Bestimmung der Retentionsparameter und Serumelektrolyte (Kreatinin, Harnstoff oder 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, insbesondere bei eGFR < 30 ml/min,
- 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 G3),

- Therapieführung durch den Nephrologen – Vorbereitung auf Nierenersatztherapie oder Transplantation ab einer eGFR < 30 ml/min (Stadium G4),
- HBV-Impfschutz,
- bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenerkrankung ist eine umgehende nephrologische Begutachtung des Patienten zu veranlassen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

F. Prischl, M. Auinger, M. D. Säemann, R. Prager, G. Schernthaler, G. Mayer, R. Oberbauer und A. R. Rosenkranz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

R. Edlinger hat Honorare für Vorträge in den letzten Jahren von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Takeda, Novartis und sanofi-aventis. Betreff der Leitlinien hat R. Edlinger keine unmittelbaren Interessenkonflikte anzugeben.

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

Literatur

1. Kramar R. Austrian Dialysis and Transplant Registry. www.nephro.at. Accessed Januray 2016.
2. Prischl FC, Auinger M, Saemann M, et al. Diabetes-related end-stage renal disease in Austria 1965–2013. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2015;30:1920–1927.
3. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014;37:9–16.
4. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25:2342–2350.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1456–1462.

6. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348:2285–2293.
7. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2015;30(Suppl 4):113–118.
8. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2011;364:907–917.
9. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1941–1951.
10. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:281–287.
11. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1577–1578.
12. HeartOutcomesPreventionEvaluationStudyInvestigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253–259.
13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63:225–232.
14. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres J. Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. *American journal of clinical pathology*. 1962;38:270–279.
15. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the Glomeruli of the Kidney. *The American journal of pathology*. 1936;12:83–98, 87.
16. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Suppl 2):64–78.
17. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74:1143–1155.
18. Steinke JM, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study G. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*. 2008;5(Suppl 4):958–963.
19. Auinger M, Edlinger R, Prischl F, et al. Diabetic nephropathy – update 2012. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(Suppl 2):42–49.
20. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003;289:3273–3277.
21. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832–1839.
22. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrology*. 2013;14:46.
23. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, 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;32:1497–1502.
24. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419–430.
25. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2014;63:S39–S62.
26. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney international*. 2015;87:20–30.
27. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *American journal of kidney diseases*. 2014;64:510–533.
28. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1996;39:1569–1576.
29. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21:556–563.
30. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2014;63:S3–S21.
31. Group KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2013;3:S1–S150.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130:461–470.
33. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53:766–772.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(612):604.
35. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. *JAMA*. 2012;307:1976–1977.
36. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *American journal of kidney diseases*. 2010;55:660–670.
37. Carville S, Wonderling D, Stevens P, Guideline Development G. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ (clinical Research Ed)*. 2014;349:g4507.
38. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:703–709.
39. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:861–866.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1279–1290.

41. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Annals of Epidemiology*. 1995;5:108–118.
42. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:1682–1692.
43. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan 29. pii:S0272-6386(16)00002-0. doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.019. [Epub ahead of print] PMID:26830448
44. MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, et al. Weight loss, adipokines, and quality of life after sleeve gastrectomy in obese patients with stages 3–4 CKD: a randomized controlled pilot study. *American journal of kidney diseases*. 2014;64:660–663.
45. Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. Surgery for obesity and related diseases. 2011;7:459–464.
46. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662–1673.
47. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807–814.
48. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24:302–308.
49. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985;28:590–596.
50. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:1651–1658.
51. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24:979–986.
52. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;157:263–275.
53. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25:1825–1833.
54. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease. Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*. 2014;85:1303–1309.
55. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation*. 2013;95:1030–1036.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2117–2128.
57. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 26. pii:ehv728. [Epub ahead of print]
58. Schernthaner G, Schernthaner GH. Current treatment of type 2 diabetes. *Internist*. 2012;53:1399–1410.
59. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4:948–964.
60. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;30:359–371.
61. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clinical Practice*. 2011;118:c380–c383.
62. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2010;15:412–418.
63. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:605–614.
64. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668–2675.
65. Nephrology JSo. *Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease*. Tokyo, Japan: Tokyo Igakusha; 2012.
66. Guideline development g. *Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR 45 mL/min)*. *Nephrology, dialysis, transplantatio*. 2015;30(Suppl 2):1–142.
67. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;110:75–81.
68. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10:1128–1129, author reply 1129–1130.
69. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, Group QS. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22:399–405.
70. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, Group QS. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:141–147.
71. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005;21:167–174.
72. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study G. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89:6068–6076.
73. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015;314:265–277.
74. Mitka M. Panel recommends easing restrictions on rosiglitazone despite concerns about cardiovascular safety. *JAMA*. 2013;310:246–247.
75. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1489–1491.

76. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115–123.
77. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100:4059–4066.
78. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as Add-on to Glucose-lowering therapy in patients with Type 2 Diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39:222–230.
79. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diabetes & vascular disease research*. 2014;11:306–323.
80. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney international*. 2014;86:701–711.
81. Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37:2884–2894.
82. Panchapakesan U, Pollock CA. DPP-4 inhibitors-renal protection in diabetic nephropathy? *Diabetes*. 2014;63:1829–1830.
83. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
84. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney international*. 2013;83:377–383.
85. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2014;29:490–496.
86. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases*. 2013;62:201–213.
87. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of internal medicine*. 2006;144:884–893.
88. Peralta CA, Norris KC, Li S, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Archives of internal medicine*. 2012;172:41–47.
89. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;159:233–242.
90. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2001;345:861–869.
91. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2001;345:851–860.
92. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
93. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Journal of hypertension*. 2013;31:1281–1357.
94. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2013;369:1892–1903.
95. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;367:2204–2213.
96. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. 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;372:547–553.
97. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, 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;375:1173–1181.
98. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008;359:2417–2428.



Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung

Stephan Radda · Matthias Bolz · Stefan Egger · Vanessa Gasser-Steiner · Martina Kralinger · Stefan Mennel · Christoph Scholda · Ulrike Stolba · Andreas Wedrich · Katharina Krepler

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Diabetes mellitus kann diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem, Optikusneuropathie, Katarakt und Fehlfunktionen der äußeren Augenmuskeln verursachen. 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

Diagnosis, treatment and monitoring of diabetic eye control

Summary Diabetes mellitus can cause 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 metabolic control. Recommendations of the Austrian Diabetes Association for diagnosis, therapeutic procedures and requirements for adequate follow up depending on stage of diabetic eye disease are summarized.

Keywords Diabetic retinopathy · Diabetic macular edema · Retinal laser photocoagulation · Intravitreal therapy · Vitrectomy

S. Radda (✉)
Abteilung für Augenheilkunde, Hanuschkrankenhaus,
Wien, Österreich
e-mail: stephan.radda@wgkk.at

M. Bolz
Abteilung für Augenheilkunde, Allgemeines Krankenhaus Linz,
Linz, Österreich

S. Egger
Universitätsklinik für Augenheilkunde, Landeskrankenhaus
Salzburg – Universitätsklinikum Salzburg,
Salzburg, Österreich

V. Gasser-Steiner · A. Wedrich
Universitätsklinik für Augenheilkunde,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

M. Kralinger
Universitätsklinik für Augenheilkunde,
Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

S. Mennel
Abteilung für Augenheilkunde, Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

C. Scholda · K. Krepler
Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität
Wien,
Wien, Österreich
e-mail: christoph.scholda@meduniwien.ac.at

U. Stolba
Abteilung für Augenheilkunde, Krankenanstalt Rudolfstiftung der
Stadt Wien,
Wien, Österreich

A. Wedrich · U. Stolba · C. Scholda · S. Egger · M. Bolz · S. Radda ·
V. Gasser-Steiner · M. Kralinger · S. Mennel · K. Krepler
Netzhautkommission, Österreichische Ophthalmologische
Gesellschaft,
Wien, Österreich

Einleitung

Die vorliegenden Leitlinien wurden 2012 von einer Arbeitsgruppe der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft zusammengestellt und wurden für die nun vorliegende Version entsprechend dem Stand der Wissenschaft vom August 2015 ergänzt und in eine kompaktere Form gebracht. Als Grundlage für diese Leitlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem Publikationen der American Academy of Ophthalmology [1–4] und der Deutschen Diabetesgesellschaft [5] verwendet.

Epidemiologie

Diabetes mellitus (DM) verursacht verschiedene Spätschäden im Bereich des Auges: diabetische Retinopathie (DRP) und Makulopathie (DMP), diabetische Optikusneuropathie, diabetische Katarakt und Lähmungen der Augenmuskeln.

Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert einerseits mit der Diabetesdauer, andererseits mit der Qualität der metabolischen Kontrolle [6].

Die DRP ist neben dem Glaukom die häufigste Ursache für vollständige Erblindung in den entwickelten Ländern.

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen und die Progredienz einer DRP ist die chronische Hyperglykämie [7].

Weitere Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie [8], Diabetesdauer, hormonelle Umstellungen (Pubertät [9], Schwangerschaft [10]), abrupte Absenkung des HbA1c durch optimierte Therapie (Beginn einer intensivierten Insulintherapie, Umstellung von oraler auf Insulintherapie) [11] und Hyperlipidämie [12, 13].

Neben der chronischen Hyperglykämie [14, 15] ist vor allem die arterielle Hypertonie [16] Risikofaktor für das Auftreten eines diabetischen Makulaödems.

Diagnostik

Basisuntersuchungen bei jeder Kontrolle:

- bestkorrigierter Visus,
- Augendruck,
- Biomikroskopie vorderer und hinterer Augenabschnitt [17, 18].

Weiterführende Untersuchungsmethoden bei diabetischer Retinopathie bzw. Makulopathie:

Optische Kohärenztomographie (OCT-Laserscanner durch die Netzhautschichten) Beurteilung und Lokalisierung eines Netzhautödems sowie Beurteilung des Zustandes

der Photorezeptoren, der Dicke der Nervenfaserschicht und der Glaskörper-Netzhaut-Verbindung [19–23].

Fluoreszenzangiographie (FLA) Unterscheidung von Mikroaneurysmen bzw. Mikroblutungen, Darstellung von Ödemen (Leakage), Lokalisierung von avaskulären Arealen, Darstellung von IRMAs und Neovaskularisationen [24].

Digitale Farbfotografie der Netzhaut (Verlaufskontrolle) [25, 26].

B-Scan-Sonographie Untersuchung der Netzhaut bei blockiertem Funduseinblick, wie z. B. bei Glaskörperblutung oder dichter Katarakt.

Stadien der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie mit Degeneration der Perizyten, gesteigerter Permeabilität der Gefäße und Kapillarokklusion [3].

Nonproliferative diabetische Retinopathie (NPDRP) – Netzhautveränderungen [27, 28]

- mild: Mikroaneurysmen.
- mäßig: Netzhautblutungen, Mikroaneurysmen, Austritt von Serumlipiden und -proteinen (harte Exsudate)
- schwer: Blutungen und Mikroaneurysmen in allen vier Quadranten, perlschnurartige Veränderungen der Venen in zumindest zwei Quadranten oder Auftreten von intraretinalen vaskulären Anomalien (IRMA - Kapillarbettveränderungen)

Proliferative diabetische Retinopathie (PDRP) – Leitsymptome und Komplikationen [29, 30]

- Proliferationen der Blutgefäße (Neovaskularisationen)
- Glaskörperblutung, präretinale Blutung
- Fibrosierung der Neovaskularisationen
- Netzhautablösung durch Kontraktion von fibrosierenden Neovaskularisationen (Traktionsablatio)
- Sekundärglaukom durch Neovaskularisationen im vorderen Augenabschnitt (Kammerwinkel)

Diabetische Makulopathie (DMP) – Formen [31–33]

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

- mild: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula
- mäßig: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate bis an das Zentrum der Makula reichend, aber nicht einschließend

schwer: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate im Zentrum der Makula

destruktive Makulopathie: massive Lipidablagerungen, Fibrosierungen

ischämische Makulopathie: Kapillarbettausfälle

proliferative diabetische Retinopathie:

volle panretinale Laserkoagulation, Glaskörper-/Netzhautchirurgie

mildes diabetisches Makulaödem:
mäßiges diabetisches Makulaödem:

Observanz

fokaler/gitterförmiger Laser und/oder antiVEGF-IVOM

Untersuchungsintervalle [34–38]

keine oder milde diabetische Retinopathie: jährlich

mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie: halbjährlich

schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie: vierteljährlich

proliferative diabetische Retinopathie: laufende augenärztliche Kontrolle

mildes diabetisches Makulaödem: vierteljährlich

mäßiges oder schweres diabetisches Makulaödem: laufende augenärztliche Kontrolle

schweres diabetisches Makulaödem:

fokaler/gitterförmiger Laser und/oder antiVEGF-IVOM und/oder Kortisonimplantat

Glaskörpertraktion bei diabetischem Makulaödem:
Glaskörperblutung:

optional Vitrektomie bei ausbleibender Spontanresorption Vitrektomie und panretinale Laserkoagulation

fibrosierte Neovaskularisationen mit Netzhauttraktion:

Vitrektomie mit Peeling der fibrovaskulären Membranen

Behandlungsziele [8, 14, 39]

Vermeidung von Sehverlust und Erblindung durch rechtzeitige Einstellung von Blutzucker und Blutdruck, außerdem rechtzeitige sowie ausreichende ophthalmologische Therapie.

Ophthalmologische Therapie

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

1. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation von antiVEGF (Lucentis®, Eylea®, Avastin® („Off-Label“)) [40–48].
2. Die fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation [44, 46, 49].
3. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation eines Kortisonimplantats (Ozurdex®, Iluvien®) [50, 51].
4. Die panretinale Laserkoagulation („mild scatter“, voll) [52–57].
5. Die Pars-plana-Vitrektomie (Glaskörperentfernung mit/ohne Membranentfernung) [58].

Therapie

milde bis mäßige NPDRP: Observanz
schwere NPDRP: milde/volle panretinale Laserkoagulation

Fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung [6, 30, 58, 59]

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.

Neben panretinaler Laser- und/oder Kryokoagulation, IVOM, Vitrektomie und/oder Kataraktoperation können bei Sekundärglaukom auch zyklodestruktive (=den Ziliarkörper verödende) Verfahren, wie Zyklotokoagulation oder eine Implantation eines drucksenkenden Drains, indiziert sein.

Verlaufskontrollen [1, 60]

Solange die Retinopathie und/oder das diabetische Makulaödem nicht ausreichend stabilisiert sind, sollten regelmäßige Kontrollen durch jenes Behandlungszentrum erfolgen, das die Behandlung durchgeführt hat. Danach kann die Betreuung wieder einem niedergelassenen Facharzt anvertraut werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

S. Radda hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützung und/oder Honorare erhalten: Bayer (Travel Grants, Advisory Boards), Rayner (Travel Grants).

M. Bolz hat von Fa. Bayer einen Research Grant erhalten.

S. Egger hat Vorträge auf Veranstaltungen für die Firmen Allergan und Bayer gehalten und an Advisory Boards dieser Firmen teilgenommen.

V. Gasser-Steiner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützung und/oder Honorare erhalten: Allergan, Bayer (Travel Grants, Advisory Boards).

M. Kralinger hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

S. Mennel hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützung und/oder Honorare erhalten: Bayer Healthcare (Expert Opinion Meeting zum Thema Aflibercept), Novartis (Principal Investigator SALT study).

C. Scholda hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

U. Stolba hat Vorträge auf Veranstaltungen von Bayer, Novartis und Allergan gehalten.

A. Wedrich hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

Literatur

1. Khadem J, Buzney S, Alich K. Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:815–20.
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;29:52–8.
3. Wilkinson C, Ferris F, Klein R, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110:1677–82.
4. Hazin R, Colyer M, Lum F, et al. Revisiting Diabetes 2000: challenges in establishing nationwide diabetic retinopathy prevention programs. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:723–9.
5. Hammes H, Lemmen K Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *Diabetes Stoffwechsel.* 2002;11(Suppl 2):15–6.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15:1875–91.
7. 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;24:1275–9.
8. 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;44:156–63.
9. Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(2):215–8.
10. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000;23:1084–91.
11. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:874–86.
12. 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;24:1053–9.
13. Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56:1–11.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703–13.
15. 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;66:247–53.
16. Davis M, Fisher M, Gangnon R, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:233–52.
17. 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;96:746–50.
18. 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;28:129–35.
19. 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;116:914–20.
20. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:172–7.
21. 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;49:2627–34.
22. Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:149–54.
23. 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;116:66–72.
24. 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.
25. Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2002;19:285–91.
26. Kuo HK, Hsieh HH, Liu RT. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydratic, 45 degrees digital photography is inadequate. *Ophthalmologica.* 2005;219:292–6.

27. 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;27:273-333.
28. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;5:823-33.
29. Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996;7:13-9.
30. 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.
31. Antcliff R, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:223-32.
32. CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA.* 2002;287:2542-51.
33. 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;94:761-74.
34. 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;18:178-84.
35. 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;113:36-51.
36. Squirrell D, Bholra 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;86:565-71.
37. 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;80:19-24.
38. Chung J, Kim MY, Kim HS, et al. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:626-30.
39. Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabet Med.* 1998;15(Suppl 4):S47-50.
40. 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:e5-14.
41. 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;117:1064-77.
42. 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;117:2146-51.
43. 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;33:2399-405.
44. 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;118:609-14.
45. 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;119:789-801.
46. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122:375-81. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.047.
47. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzigg C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-54. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
48. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372:1193-203. doi:10.1056/NEJMoa1414264.
49. 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;118:615-25.
50. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM, Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
51. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Tolentino M, Gupta A, Duarte L, Madreperla S, Gonder J, Kapik B, Billman K, Kane FE. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:626-35.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.028.
52. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1976;81:383-96.
53. 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;27:254-64.
54. 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;31:1009-27.
55. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1996;94:505-37.
56. Bodanowitz S, Hesse L, Weinand F, et al. Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74:84-8.
57. 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;89:567-72.
58. Kohner EM, Barry PJ. Prevention of blindness in diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1984;26:173-9.

59. 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;26:983-91.
60. Dogru M, Nakamura M, Inoue M, et al. Long-term visual outcome in proliferative diabetic retinopathy patients after panretinal photocoagulation. Jpn J Ophthalmol. 1999;43:217-24.



Gestationsdiabetes (GDM)

Alexandra Kautzky-Willer · Jürgen Harreiter · Dagmar Bancher-Todesca · Angelika Berger ·
Andreas Repa · Monika Lechleitner · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Gestationsdiabetes (GDM) wird als Glukosetoleranzstörung definiert, die erstmals in der Schwangerschaft entdeckt wird. 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 >126 mg/dl, Spontanplasmaglukosemessung über 200 mg/dl oder HbA1c > 6,5 % vor der 20. Schwangerschaftswoche), sollen als Schwangere mit manifestem Diabetes klassi-

fiziert und ebenso behandelt werden. Ein Screening auf unerkannten Typ 2 Diabetes bei der ersten pränatalen Kontrolle wird besonders bei Frauen mit hohem Risiko (Anamnese eines GDM oder Prädiabetes; Fehlbildungen, Totgeburt, wiederholte Aborte oder Geburtsgewicht über 4500 g in früheren Schwangerschaften; Adipositas, metabolisches Syndrom, Alter über 45 Jahre, bei Gefäß-erkrankungen, Auftreten von Diabetes-symptomen wie Glukosurie) empfohlen (Evidenzklasse B). GDM wird durch einen oralen Glukosetoleranztest oder durch Nüchternplasmaglukosekonzentrationen über 92 mg/dl diagnostiziert.

Bei hohem Risiko kann ein OGTT (120 min; 75 g 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 92 mg/dl, der 1 Stundenwert 180 mg/dl oder der 2 Stundenwert 153 mg/dl überschritten werden (OGTT; Internationale Konsensuskriterien).

Ein einziger erhöhter Wert ist für die Diagnose ausreichend und bedarf bereits einer strikten Stoffwechselkontrolle. Alle Frauen mit GDM erhalten eine Diättherapie und müssen ihre Blutzuckerwerte regelmäßig kontrollieren. Ebenso sollte, falls nicht kontraindiziert, die körperliche Aktivität erhöht werden. Falls die Blutzuckerspiegel nicht im Normalbereich liegen (nüchtern < 95 mg/dl und 1 Stunde nach den Mahlzeiten < 140 mg/dl), soll als erste Wahl 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 (75 g; WHO-

A. Kautzky-Willer (✉) · J. Harreiter
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

D. Bancher-Todesca
Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Wien,
Wien, Österreich

A. Berger · A. Repa
Abteilung für Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin
und Neuropädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

M. Lechleitner
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
Salzburg - Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

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 Gewichtsreduktion bei Übergewicht, 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

Gestational diabetes mellitus

Summary Gestational diabetes (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset during pregnancy and is associated with increased fetomaternal 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 (glucose: fasting >126 mg/dl, spontaneous >200 mg/dl or HbA1c >6.5% before 20 weeks of gestation). 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 birth weight >4,500 g in previous pregnancies; 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. This diagnostic approach was recently also recommended by the WHO. All women should receive nutritional counseling and be instructed in blood glucose self-monitoring and to increase physical activity to moderate intensity levels- if not contraindicated. 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 as first choice. 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

Grundsatzstatement

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].

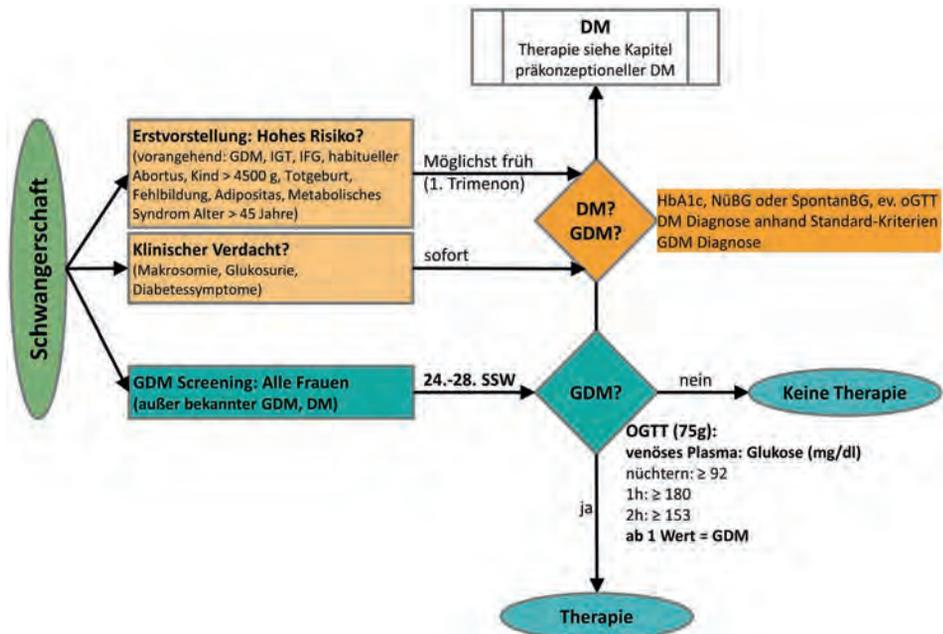
Patientinnen, bei denen sich während der Schwangerschaft ein Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert sowie solche mit einem bereits präkonzeptionell oder zu Schwangerschaftsbeginn bestehenden, aber erst in der Graviddität diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2, sollen wie Patientinnen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes mellitus behandelt und überwacht werden (siehe Leitlinie: Graviddität 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 Nüchtern-glukosemessung, eine Spontanglukosemessung, eine HbA1c-Bestimmung und/oder Durchführung eines OGTT erfolgen.

Abb. 1 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) Risikoevaluierung und Diagnose



Hohes Risiko für GDM bzw. Risiko für vorbestehende, unerkannte Stoffwechselstörung (Prädiabetes 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
- Habituellem Abortus (> 3 Fehlgeburten hintereinander)
- Diabetes-Symptome
- Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Alter über 45 Jahre
- Metabolisches Syndrom
- Vasculäre Erkrankung (KHK, Insult, PAVK)
- Familienanamnese von T2DM bei erstgradigen Verwandten
- Ethnizität (Arabisch, S- und SO-Asien, Lateinamerika)

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 Herkunft) erhöhen das Risiko für GDM. In der Austrian Gestational Diabetes Study (AGDS) waren ein GDM in einer früheren Schwangerschaft, das Auftreten einer Glukosurie, Übergewicht (präkonzeptioneller BMI > 27 kg/m²), ein Alter über 30 Jahre und der Verdacht auf Makrosomie im Ultra-

schall die besten unabhängigen Prädiktoren für einen GDM [5], wobei das Risiko bei vorangegangenen GDM fast dreifach, ansonsten ungefähr zweifach erhöht war. Eine frühe Manifestation eines Gestationsdiabetes ist vor allem durch eine Adipositas-bedingte Insulinresistenz verursacht [6].

Alle Schwangeren müssen in der 24.-28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75 g OGTT auf GDM untersucht werden. Ausgenommen sind Frauen mit bereits vorher diagnostiziertem 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 im Mutter-Kind-Pass verankert und verpflichtend für den Erhalt des vollen Kinderbetreuungsgelds.

Methodik: Diagnostischer 75 g oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test soll bei allen Frauen mit bisher unauffälligen oder unbekanntem Blutglukosewerten morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz und Einhalten einer kohlenhydratreichen Ernährung durchgeführt werden. Eine Änderung der Ernährung oder Diäten vor dem Test sollten vermieden werden. Ebenso sollten vor dem Test keine außergewöhnlichen körperlichen Belastungen erbracht werden. Ein Testbeginn sollte zwischen 6.00 Uhr und 9.00 Uhr erfolgen, da die Glukosetoleranz tageszeitlichen Änderungen unterliegt. Die Schwangere soll die Glukoselösung (75 g Glukose in 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min trinken, während des Tests sitzen (liegende Position vermeiden, keine unnötige körperliche Aktivität) und nicht rauchen. Zur GDM-Diagnostik sollen Blutglukosewerte ausschließ-

lich 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!

Um möglichst exakte OGTT-Resultate zu erhalten, ist es erforderlich, gewisse Standards zu berücksichtigen [7]. Diese sind wie folgt (abgeleitet nach [7]):

- Messungen aus venösem Plasma und nicht aus Kapillarblut
- Messung in einem zertifizierten Labor nach zertifizierten Methoden, da eine Einschränkung der Aussagekraft durch präanalytische Fehler sehr wahrscheinlich ist.
- Am Testtag ist eine Einnahme kontrainsulinärer Medikamente (Thyroxin, Progesteron, Glukokortikoide, Sympathikomimetika) zu vermeiden.
- Nach Einleitung der fetalen Lungenreife mittels Glukokortikoiden sollte man bis zur Testdurchführung mindestens fünf Tage zuwarten.
- Bei Fieber, akuten Erkrankungen oder verordneter Bettruhe ist der Test bis zur vollständigen Genese zu verschieben.
- Bei operativen Eingriffen am Magen-Darm-Trakt (z. B. bariatrische Operation) ist die Aussagekraft eines OGTT limitiert. Zudem besteht die Gefahr eines Dumping-Syndroms. In diesem Fall können Blutzuckerprofile zur Bewertung herangezogen werden. Alternativ ist auch die Durchführung eines ivGTT bei einem spezialisierten Facharzt eine mögliche Option.
- Bei Hyperemesis gravidarum oder stärkerer Schwangerschaftsübelkeit ist der Test um einige Tage zu verschieben.

Die internationale Klassifikation (siehe Tab. 1 [8–10]) beruht auf evidenzbasierten (= aus der HAPO-Studie für kindliche Komplikationen abgeleiteten) Blutzuckergrenzwerten [11, 12].

Ab einem pathologischen Wert ist ein GDM diagnostiziert. Mittlerweile haben viele internationale Gesellschaften inklusive der WHO die IADPSG-Methoden übernommen [8, 9]. Die WHO haben als kleine Änderung zu IADPSG auch Oberwerte für die GDM-Klassifikation nüchtern und nach zwei Stunden eingefügt (nüchtern 92–125 mg/dl, 120 min 153–199 mg/dl) [9].

Die HAPO-Studie zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assoziiierter Komplikationen und den Glukosewerten während eines 2 h-75 g-OGTTs [11]. Die primären Endpunkte

Tab. 1 Bewertung: OGTT 75 g. (nach WHO und IADPSG und ADA Empfehlung [8, 9])

| Zeitpunkt | Venöses Plasma (mg/dl) |
|-----------|------------------------|
| Nüchtern | ≥ 92 |
| 1 h | ≥ 180 |
| 2 h | ≥ 153 |

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 Zielparame- ter mit zunehmenden mütterlichen Glukosewerten im OGTT [11]. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde weiters eine signifikante positive Assoziation zwischen der Höhe der OGTT-Glukosewerte und den sekundären Endpunkten Frühgeburtlichkeit, Schulterdystokie/kindliche Geburtsverletzungen, neonatale Hyperbilirubinämie, Präeklampsie sowie Notwendigkeit einer neonatalen intensiv-medizinischen Überwachung gefunden [11]. 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 vermehrte Fettanlagerung anhand von Hautfaltendickemessungen und der Körperfettmasse (jeweils >90. Perzentile) [12].

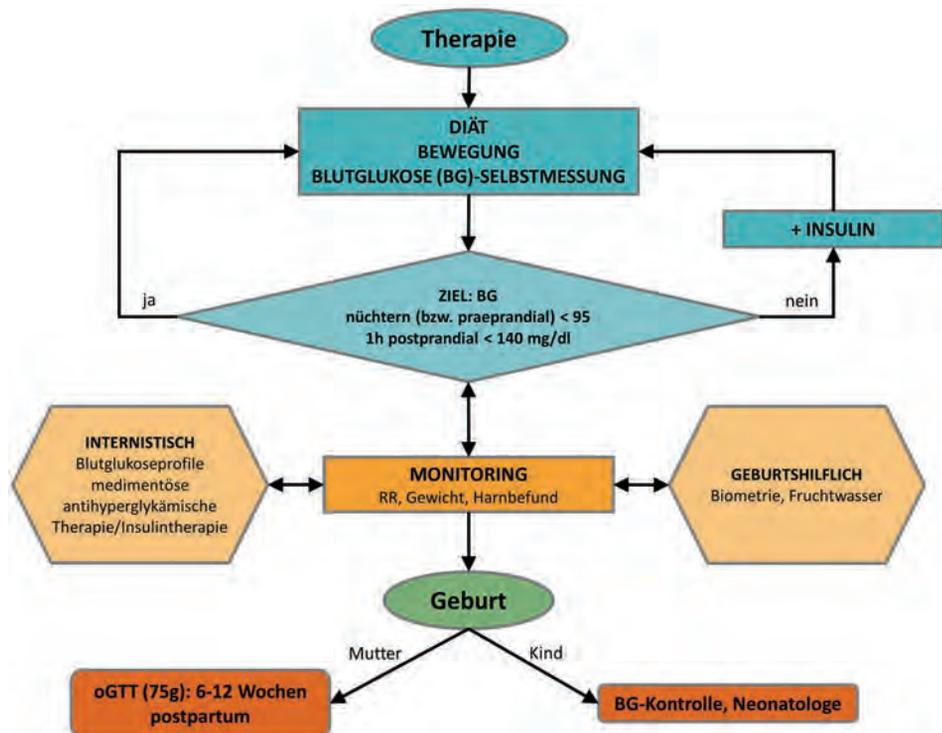
Anhand von Auswertungen der Schwangerschaftsergebnisse an fünf österreichischen Zentren konnte auch ein einfacher Algorithmus und Risiko-Score zur Vorhersage des GDM entwickelt werden. Dieses Modell beruht zunächst nur auf der Nüchternplasmaglukose und anamnestisch erhebbaren Daten und einfachen klinischen Parametern; nur bei hohem Risiko-Score wird anschließend ein OGTT erforderlich [13]. Dieser Score kann herangezogen werden, wenn ein OGTT schwer durchführbar ist.

Therapie (Abb. 2)

Diabetologische Betreuung: Erstellung eines individuellen Therapieplans

- DIÄT: Je nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichteter Diätplan (bei Normalgewicht ca. 24–30 kcal/kg: 40–50 % Kohlenhydrate, 30–35 % Fett und 20 % Eiweiß). Auf schnellresorbierbare Kohlenhydrate sollte verzichtet werden. Eine ballaststoffreiche Ernährung (ca. 30 g/Tag) ist zu empfehlen. Die ausreichende Versorgung mit Mineralstoffen und Vitaminen ist zu berücksichtigen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). Hier gelten die nationalen Referenzwertempfehlungen für Nahrungszufuhr in der Schwangerschaft (D-A-CH Referenzwerte, www.oege.at) Die täglich empfohlene Proteinzufuhr in der Schwangerschaft entspricht der einer gesunden Schwangerschaft (60–80 g/Tag). Eine Aufteilung der Mahlzeiten auf drei kleine bis mittlere Hauptmahlzeiten und zwei bis vier kleine Zwischenmahlzeiten inklusive Abendsnack sollte erfolgen [10].
- Bei Adipositas ist eine Kalorienrestriktion um etwa ein Drittel sinnvoll, so keine Gewichtsreduktion und Katabolismus auftritt. Die minimale Aufnahme liegt

Abb. 2 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) Behandlung



zwischen 1600 und 1800 kcal/d [10]. Eine Gewichtskontrolle muss bei jedem Kontrollbesuch erfolgen bzw. selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden.

- Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sollte dabei den Empfehlungen des Institute of Medicine folgen (Tab. 2) [14]. Eine rezente Pilotstudie zu Gestationsdiabetesprävention bei adipösen Frauen konnte zeigen, dass eine Ernährungsintervention, begonnen vor der 20. Schwangerschaftswoche, niedrigere Nüchtern glukose und niedrigere Gewichtszunahme bewirken kann, als in den Interventionsgruppen mit körperlicher Aktivität oder eine Kombination beider [15].
- Schulung in Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Dokumentation der BG-Profile: mindestens vier Messungen täglich (nüchtern, 1 h (ev. auch 2 h) postprandial). Bei Beginn einer Insulintherapie sollte die Patientin über die Symptome und Risiko von Hypoglykämien, sowie über das richtige Verhalten in dieser Situation von geeignetem Fachpersonal geschult werden.
- BEWEGUNG: Bei einer unproblematischen Schwangerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivität ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts. Die Aktivitätszeit sollte dabei 150 min pro Woche betragen und sollte in den Alltag integriert werden. Bei Ausübung von Sport sollten Sportarten gewählt werden, die mit einer Schwangerschaft vereinbar sind (kein Kontaktsport, Kampfsport, Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr) und dem jeweiligen Trainingszustand entsprechen.

Werden die Grenzwerte überschritten (siehe Tab. 3), ist eine individuell anzupassende Insulintherapie zu beginnen. Liegen Glukosewerte über 110 mg/dl nüchtern oder postprandial über 162 mg/dl, ist ein sofortiger Therapiebeginn mit Insulin erforderlich [7]. Die mütterlichen BG-Profile müssen auch während der Geburt im Zielbereich liegen (80–130 mg/dl), um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern. Der HbA1c-Wert ist für die Diagnose eines GDM ungeeignet, kann aber zur Verlaufskontrolle der Metabolik herangezogen werden und soll jedenfalls im Referenzbereich für Gesunde liegen (HbA1c < 6%).

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

Tab. 2 IOM-Empfehlungen [14]

| BMI | BMI-Limits (kg/m ²) (WHO) | Empfohlene Zunahme während des SS (kg) | Empfohlene Gewichtszunahme/Woche (kg/Woche) (2. + 3. Trimenon) |
|---------------|---------------------------------------|--|--|
| Untergewicht | < 18,5 | 13–18 | 0,51 |
| Normalgewicht | 18,5–24,9 | 11–16 | 0,42 |
| Übergewicht | 25,0–29,9 | 7–11 | 0,28 |
| Adipositas | ≥ 30,0 | 5–9 | 0,22 |

Tab. 3 Einstellungsziele

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

zur Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie begonnen werden muss, herangezogen werden. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und die abdominelle 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 [7].

Medikamente

Bei unzureichender Einstellung durch Lebensstilmaßnahmen ist unmittelbar eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Insulin

Für Insulin ist die derzeit vorliegende Datenlage am besten dokumentiert. NPH-Insulin wird primär als Basalinsulin verwendet. Auch andere Langzeitinsuline (Glargin oder Detemir) können ohne Bedenken in der Schwangerschaft angewendet werden, jedoch zeigt eine rezente Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf verschiedene maternale oder neonatale Parameter im Vergleich zu NPH-Insulin [16]. Im Vergleich NPH zu Glargin gibt es keine Unterschiede im Geburtsgewicht sowie vergleichbares Risiko für neonatale Hypoglykämie, Intensivaufenthalt, RDS, Ikterus, LGA und Makrosomie, Frühgeburten, Schulterdystokie und Malformationen. Ebenso sind die mütterlichen Outcomes Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie vergleichbar selten. Für Insulin Detemir ist das Risiko für LGA oder neonatale Hypoglykämie ebenso vergleichbar mit NPH -Insulin [16]. Für neuere Langzeitinsuline (z. B. Degludec) gibt es keine Evidenz – diese sind kontraindiziert.

Schnell wirksame Insuline werden zur Korrektur postprandialer Spitzen angewendet. Vielfach finden Insulin Lispro oder Aspart Anwendung und sollten gegenüber Humaninsulin vorgezogen werden. Glulisin ist kontraindiziert, es liegen keine Ergebnisse zur Verwendung in der Schwangerschaft vor. Die Analoga konnten aber bisher nur teilweise Überlegenheit gegenüber Normalinsulin zeigen [16]. Der Vergleich von Aspart zu Humaninsulin zeigt keine Unterschiede bei Makrosomie oder Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten. Lispro, verglichen zu Humaninsulin, war mit niedrigerer Inzidenz für Ikterus und weniger maternalen Hypoglykämien verbunden, andererseits wurden in der Lisprogruppe höhere Inzidenzen für LGA und höheres Geburtsgewicht berichtet. Vergleichbare Raten wurden bei neonataler Hypoglykämie, Malformation, Intensivaufenthalt, RDS, Totgeburt sowie Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie erhoben [16].

Orale Antidiabetika

Bestimmte orale Antidiabetika, nämlich der Sulfonylharnstoff Glibenclamid und das Biguanid Metformin, werden in manchen Therapieempfehlungen (z. B. NICE, Endocrine Society) als mögliche Alternativen zu Insulin in der Schwangerschaft genannt. Andere orale Antidiabetika sollten keine Anwendung finden, da die Evidenz zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlt. Metformin (FDA- Kategorie B) ist in Untersuchungen plazentagängig, 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 [17]. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz des Sulfonylharnstoffpräparates Glibenclamid (EK Ib) und des Biguanids Metformin (EK Ib) [18, 19] zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der oralen Behandlung und einer Insulintherapie bei GDM. Die Patientinnen sollten jedenfalls über die möglichen Vor- und Nachteile aufgeklärt und in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

Metformin

An die Gabe von Metformin sollte insbesondere bei übergewichtigen insulinresistenten Frauen als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin gedacht werden. Metformin sollte nur bei diabetischen Schwangerschaften nach dem ersten Trimester verschrieben werden [10]. Unter Gabe von Metformin ab der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [18]. Eine rezente Metaanalyse zeigt geringere maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und häufiger Geburten vor dem Geburtstermin bei Frauen mit Metformintherapie verglichen zu Insulintherapie [20]. Die Mütter in der Metformintherapie konnten bei der Nachuntersuchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als die insulinbehandelten Frauen; bezüglich des postpartalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Unterschiede [18]. Ein weiterer Grund für den zögerlichen Einsatz von Metformin sind fehlende Langzeitdaten zur kindlichen Entwicklung. Nur die MIG-Studie zeigte bisher Daten über den Effekt von Metformin auf Nachkommen zwei Jahre nach der Geburt. Kinder aus der Metformintherapie-Gruppe in der Schwangerschaft weisen erhöhte subkutane Fettmasse verglichen zur Insulingruppe auf – die Gesamtkörperfettmasse blieb jedoch vergleichbar [21]. Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden hinsichtlich Blutdruckwerten gezeigt [22].

Sulfonylharnstoff

Bei Ablehnung einer notwendigen Insulintherapie stellt eine Therapie mit Glibenclamid eine geeignete Alter-

native zur Behandlung eines GDM dar. Eine Insulintherapie sollte aber allenfalls präferiert werden, wenn der GDM bereits vor der 25. SSW besteht oder Glukosewerte über 110 mg/dl vorherrschen [10]. Vorteile von Metformin gegenüber Glibenclamid konnten in einer rezenten Metaanalyse gezeigt werden - unter Glibenclamidtherapie konnten höhere maternale Gewichtszunahme sowie vermehrte Raten von fetaler Makrosomie und neonataler Hypoglykämie festgestellt werden [20]. Auch im Vergleich zu Insulin häufte sich unter Glibenclamid das Risiko für Makrosomien, neonatalen Hypoglykämien und höherem Geburtsgewicht [20]. Neugeborene aus Glibenclamid-behandelten GDM-Schwangerschaften weisen zudem ein höheres Risiko für Geburtskomplikationen (Hypoglykämie, RDS, Intensivstationsaufenthalte, LGA) auf [23].

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

Geburtshilflich

- 1-3-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 Abdomens = asymmetrische Wachstumszunahme; Polyhydramnion) beachten

- Achten auf erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Infektionen
- Idealen Geburtstermin und Geburtsmodus 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].

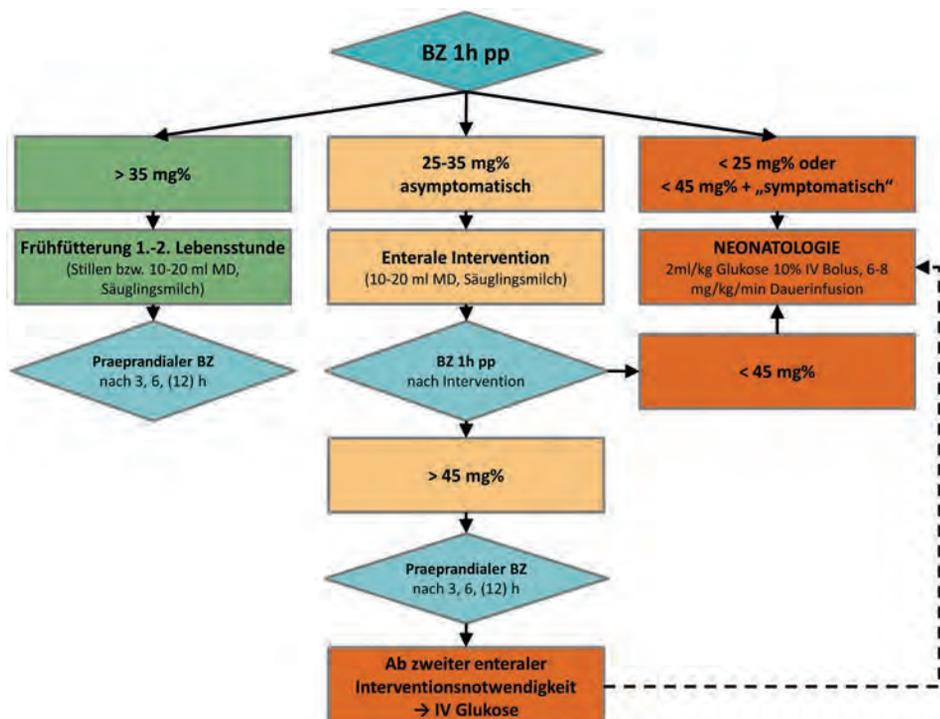
Neugeborene

Leitlinie Management des Neugeborenen mit Hypoglykämierisiko (Abb. 3)

Ein Routinemonitoring ist für eine Hochrisikopopulation an Neugeborenen sinnvoll, zu denen Kinder aus diabetischen Schwangerschaften bzw. solche, die aus einem anderen Grund einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypoglykämie ausgesetzt sind, zählen (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 [24].

Abb. 3 Flussdiagramm Blutzuckermanagement bei Risikoneugeborenen



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 eine 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 zweimal vor den nächsten beiden Mahlzeiten (ca. nach drei und sechs Stunden, evtl. auch nach 12 Stunden z. B. bei mütterlichem Diabetes, grenzwertigen Messungen). Ende der Messungen: Es sollen zumindest zwei normale präprandiale Glukosewerte hintereinander dokumentiert sein, um die Messungen beenden zu können.

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

Ernährung des Säuglings nach Geburt

„Insbesondere Kinder aus diabetischer Schwangerschaft sollen bereits innerhalb der ersten Lebensstunde angelegt werden. Nahrung aus der Flasche (Anfangsmilch) soll nur angeboten werden, wenn Stillen nicht möglich/erwünscht ist bzw. als Intervention bei zu niedrigem Blutzucker“ (siehe „Intervention“) [25].

Intervention

Enteral: Nur bei asymptomatischer Hypoglykämie 25–35 mg% → 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 präprandiale Blutzuckerwerte gemessen werden) → 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 ein höheres Risiko, im späteren Leben Übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln [26]. 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 notwendig. 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. Lebensstilintervention, Diabetes-Therapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz (2 h -Wert 140–199 mg/dl)) im OGTT oder erhöhter 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 von einer Therapie mit Metformin besonders profitierte [27]. Diese wurde im 10-Jahres-Follow-up erneut bestätigt: Lebensstilmaßnahmen und Metformin konnten das Diabetesrisiko um 35–40%, verglichen zu Placebo, verringern [28]. Eine Analyse des Wiener GDM-Programms zeigte dass ein 2 h-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 [29].

Weiters ist das Risiko erhöht bei vorliegender Adipositas, lateinamerikanischer, arabischer oder asiatischer Herkunft, Diagnose des Gestationsdiabetes vor der 24.SSW, Insulintherapie, OGTT-Werte >200 mg/dl nach 60 min, sowie erhöhtem HbA1c (>5,7%)-Wert bei GDM-Diagnose [7].

HbA1c-Werte scheinen auch nach der Schwangerschaft keine prädiktive Relevanz für die Detektion von Stoffwechselstörungen zu haben [30].

Alle Patientinnen müssen außerdem über ihr erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes, eines GDM-Rezidivs (20–50%) 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).

Diabetische Schwangere sollen, wenn immer es möglich ist, ihr Kind stillen, da protektive Effekte in Studien gezeigt werden konnten [10]. Bei einer Stilldauer von mehr als drei Monaten weisen stillende Mütter eine um bis zu zehn Jahre verzögerte Progression von GDM zu T2DM auf als nicht stillende Frauen [31].

Eine bestehende Metformin- oder Glibenclamidtherapie bei stillenden diabetischen Müttern sollte fortgeführt werden, falls dies erforderlich ist [10].

Frauen nach Gestationsdiabetes sollen reine Gestagen-Präparate insbesondere in der Stillzeit vermeiden, da sich dadurch das Risiko für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes erhöhen könnte [32]. Bei Nikotinabusus, bestehenden Spät komplikationen, Alter > 35 oder anderen Kontraindikationen sollte von einer hormonellen Methode der Empfängnisverhütung abgeraten werden [siehe Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft]. Außer auf eine Glukosestoffwechselförderung soll auch auf weitere kardiovaskuläre Risikoparameter wie Dyslipidämie und Hypertonie untersucht werden, da Frauen nach GDM ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen [33].

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 assoziiert ist [2]. 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 [11].

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 konnte klar gezeigt werden, dass Frauen nach Gestationsdiabetes ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes haben [1] sowie Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention zu einer deutlichen Verringerung der Diabetesmanifestationsrate führen [27, 28]. Kinder von Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein höheres Risiko, selbst übergewichtig zu werden und Stoffwechselstörungen zu entwickeln.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis.

J. Harreiter, D. Bancher-Todesca, A. Berger und A. Repa geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Nintamed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi.

Literatur

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773–9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009;373(9677):1789–97. doi:10.1016/S0140-6736(09)60515-8.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477–86. doi:10.1056/NEJMoa042973.
4. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD003395. doi:10.1002/14651858.CD003395.pub2.
5. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, et al. 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(5):1689–95. doi:10.1210/jc.2007-2301.
6. Bozkurt L, Göbl CS, Pfligl L, et al. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1113–20. doi:10.1210/jc.2014-4055.

7. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). DDG (Kellerer M, Matthaei S) und DGGG (Kreienberg R). 2011 [cited 2015]: Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf.
8. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. 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. doi:10.2337/dc09-1848.
9. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO reference number: WHO/NMH/MND/13.2. 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/. Zugegriffen: 18. Mai 2015.
10. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49. doi:10.1210/jc.2013-2465.
11. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
12. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453-9. doi:10.2337/db08-1112.
13. Göbl CS, Bozkurt L, Rivic P, et al. 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. doi:10.1007/s00125-012-2726-7.
14. Institute of Medicine. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. 2009. <http://iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines/Report%20Brief%20-%20Weight%20Gain%20During%20Pregnancy.pdf>. Zugegriffen: 24. Juni 2015
15. Simmons D, Jelsma JG, Galjaard S, et al. Results from a European multicenter randomized trial of physical activity and/or healthy eating to reduce the risk of gestational diabetes mellitus: the DALI lifestyle pilot. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1650-6. doi:10.2337/dc15-0360.
16. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):749-56. doi:10.1007/s00404-015-3692-3.
17. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):193-205. doi:10.1097/AOG.0b013e318190a459.
18. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15. doi:10.1056/NEJMoa0707193.
19. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG*. 2011;118(7):880-5. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x.
20. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102. doi:10.1136/bmj.h102.
21. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279-84. doi:10.2337/dc11-0660.
22. Battin MR, Obolonkin V, Rush E, et al. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr*. 2015;15:54. doi:10.1186/s12887-015-0372-1.
23. Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr*. 2015;169(5):452-8. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.74.
24. 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*. 2003;44(4):439-41.
25. Chertok IR, Raz I, Shoham I, et al. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(2):166-9. doi:10.1111/j.1365-277X.2008.00921.x.
26. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2287-92. doi:10.2337/dc06-2361.
27. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-9. doi:10.1210/jc.2008-0772.
28. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1646-53. doi:10.1210/jc.20143761.
29. Göbl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, et al. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):71-8. doi:10.1097/AOG.0b013e318220e18f.
30. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, et al. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetol*. 2014;51(5):715-22. doi:10.1007/s00592-014-0574-2.
31. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012;61(12):3167-71. doi:10.2337/db12-0393.
32. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, et al. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(3):613-7. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1940.
33. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1668-9. doi:10.2337/dc08-0706.



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

Alexandra Kautzky-Willer · Jürgen Harreiter · Raimund Weitgasser · Monika Lechleitner

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Bereits vor über 25 Jahren forderte die St. Vincent Deklaration, dass diabetische Schwangere vergleichbare Schwangerschaftsergebnisse wie nicht-diabetischen Frauen erreichen sollen. Dennoch belegen aktuelle Erhebungen, dass Frauen mit bereits präkonzeptionell entwickeltem manifestem 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. Weltweit steigende Adipositasprävalenz führt zusätzlich zu einem Anstieg von Müttern mit Typ 2 Diabetes. Dieser Trend ist auch bei Typ 1 Diabetikerinnen zu beobachten und aggraviert die Metabolik und die perinatalen Ergebnisse. Die diabetische Embryopathie und diabetische Fetopathie sind eng mit der mütterlichen Stoffwechselkontrolle zu Schwangerschaftsbeginn assoziiert (Ziel: Normoglykämie und normales HbA_{1c}, falls dies ohne Risiko für Hypoglykämien möglich ist). Das Hypoglykämierisiko ist in der Frühschwangerschaft deutlich erhöht, nimmt aber mit den hormonellen Veränderungen und der Zunahme der Insulinresistenz im Schwangerschaftsverlauf deutlich ab. Eine funktionelle, intensivierete 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 Schwangerschaftsbeginn 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.

soziiert (Ziel: Normoglykämie und normales HbA_{1c}, falls dies ohne Risiko für Hypoglykämien möglich ist). Das Hypoglykämierisiko ist in der Frühschwangerschaft deutlich erhöht, nimmt aber mit den hormonellen Veränderungen und der Zunahme der Insulinresistenz im Schwangerschaftsverlauf deutlich ab. Eine funktionelle, intensivierete 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 Schwangerschaftsbeginn 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.

A. Kautzky-Willer (✉) · J. Harreiter
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, Privatklinik Werhle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
Salzburg - Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

M. Lechleitner
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich

Schlüsselwörter Präkonzeptionell bestehender Diabetes · Schwangerschaftsplanung · Diabetische Embryopathie · Diabetische Komplikationen · Perinatale Morbidität

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

Summary Twenty-six 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: normoglycemia and normal HbA1c, if possible without hypoglycemia). 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 Pregestational diabetes · Prepregnancy care · Diabetic embryopathy · Diabetic complications · Perinatal morbidity

Grundsatzstatement

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 Stellungnahme siehe auch „Evidenz-basierte Leitlinie“: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf, sowie die Praxisempfehlungen 2012.

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 Risiken 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 Stoffwechsellkontrolle 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]. Aus diesen Gründen wird eine prinzipielle präkonzeptionelle Beratung und engmaschige Betreuung aller diabetischen Frauen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft empfohlen. Um Missbildungen und Aborte zu vermeiden, soll der Glukosestoffwechsel bereits bei Kinderwunsch optimiert sein mit einem HbA1c <6,5%, zumindest aber unter 7% [4, 5]. Generell sollte versucht werden, die Patientin an normoglykämische Werte heranzubringen, sofern dies ohne Hypoglykämien möglich ist. Bei einem HbA1c über 8% ist das Risiko jedenfalls deutlich erhöht (Tab. 1; Abb. 1). Die perikonzeptionelle Stoffwechsellkontrolle und eine Nephropathie waren in einer Populationsbasierten Kohortenstudie die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von kindlichen Anomalien, die insgesamt drei- bis sechsfach häufiger waren als bei nicht-diabetischen Schwangeren [6]. Dabei stieg das Fehlbildungs-Risiko linear - um nahezu 30% per 1% HbA1c-Anstieg über 6,3% - an. Während der Gravidität soll der HbA1c-Wert nach Möglichkeit im mittleren bis unteren Referenzbereich liegen, wobei hier individuell das Hypoglykämierisiko berücksichtigt werden muss. Dieses ist insbesondere im 1. Trimenon sehr hoch, sinkt dann aber mit zunehmender Insulinresistenz deutlich. 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 1 oder Typ 2 Diabetes ermittelt [7]. Um eine normoglykämische Stoffwechsellage zu

Tab. 1 Häufigkeit von und relatives Risiko für kongenitale Fehlbildungen und der perinatalen Mortalität in Abhängigkeit vom mütterlichen perikonzeptionellen HbA_{1c}

| HbA _{1c} [%] ^a | Kongenitale Fehlbildungen (%) | RR (95 % KI) ^b | Perinatale Mortalität (%) | RR (95 % KI) ^b |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| <6,9 | 3,9 | 1,4 (0,8–2,4) | 2,1 | 2,8 (1,3–6,1) ^c |
| 6,9–7,8 | 4,9 | 1,8 (1,0–2,9) | 2,8 | 3,8 (1,9–7,3) ^c |
| 7,9–8,8 | 5,0 | 1,8 (0,9–3,3) | 3,3 | 4,4 (2,0–9,4) ^c |
| 8,9–10,3 | 3,9 | 1,4 (0,6–3,1) | 6,3 | 8,3 (4,2–15,9) ^c |
| ≥10,4 | 10,9 | 3,9 (1,8–7,8) ^c | 5,5 | 7,3 (2,5–19,8) ^c |
| Durchschnitts-bevölkerung | 2,8 | 1,0 | 0,75 | 1,0 |

RR relatives Risiko

^aStandard Referenzwert 5,4 ± 1,0 (Mittelwert ± 2SD) in der nicht diabetischen Durchschnittsbevölkerung

^bIm Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung

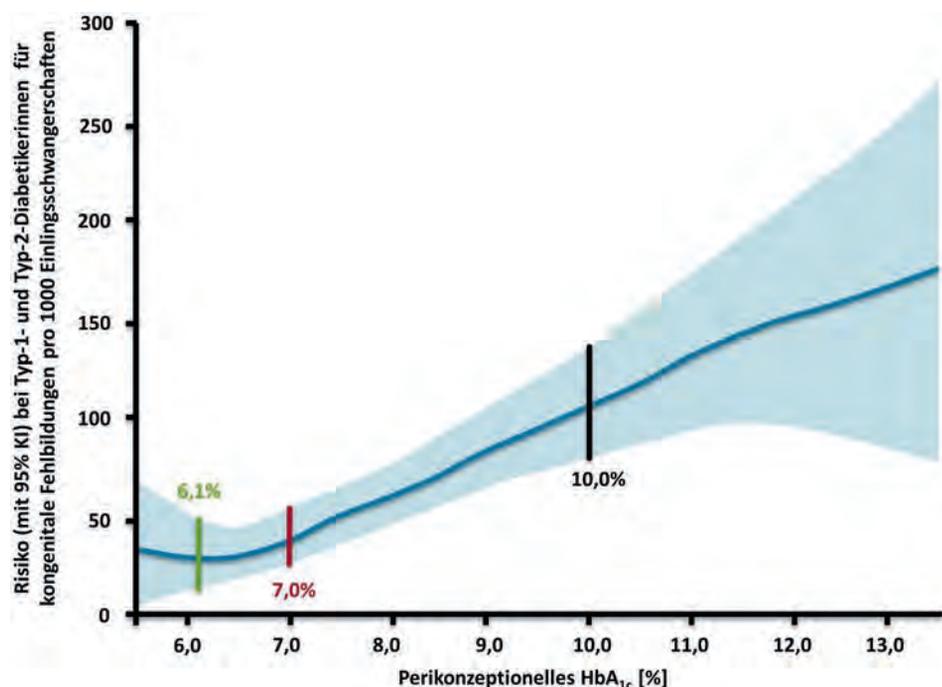
^cSignifikant höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Signifikanzniveau 0,05)

erreichen, müssen die Frauen in funktioneller Insulintherapie geschult oder in der Pumpentherapie erfahren sein. Prinzipiell sind die beiden Therapieformen in ihrer Effektivität vergleichbar. Eine multizentrische retrospektive Studie mit fast 400 Schwangerschaften mit Typ 1 Diabetikerinnen zeigte unter einer Pumpentherapie im Vergleich zu einer Basis-Bolus-Therapie niedrigere HbA_{1c}-Werte bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko allerdings ohne einer Verbesserung der Schwangerschaftsergebnisse mit sogar etwas mehr makrosomen Kindern [8].

Komplexere Therapiekonzepte sollten bereits frühzeitig präkonzeptionell bei Kinderwunsch geschult und erlernt werden, um eine Gravidität bei stabiler normoglykämischer Stoffwechsellage zu ermöglichen. Der Einsatz der Pumpentherapie in Kombination mit CGMS-Messungen kann die Einstellung in der Schwangerschaft erleichtern.

Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine Abklärung diabetischer Spätkomplikationen dringend erforderlich (Tab. 2). Eine Kontrolle des Augenhintergrundes beim Spezialisten, Kontrolle der Nierenfunktion und, falls erforderlich, weitere Abklärung durch einen spezialisierten Facharzt, die Einstellung des Blutdrucks mit in der Schwangerschaft geeigneten Medikamenten (potenziell teratogene Eigenschaften von Medikamenten wie ACE, ARB, Statine usw. beachten), eine Abklärung koronarer Herzkrankheit, Dyslipidämie, ein Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH soll vor Konzeption und im 1. Trimester unter 2,5 µU liegen, in den weiteren Trimestern unter 3,0 µU) sowie eine Gewichtsreduktion bei Adipositas sollten bei Kinderwunsch bestenfalls vor dem Absetzen von Verhütungsmitteln erfolgen [9].

Abb. 1 Zusammenhang von perikonzeptionellem HbA_{1c} bei Diabetikerinnen und dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung (nach [6]). Das National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) empfiehlt einen HbA_{1c} unter 6,1%, die American Diabetes Association (USA) unter 7,0% bei Diabetikerinnen, die einen Schwangerschaft planen. Bei einem HbA_{1c} über 10% regt das National Institute for Health and Clinical Excellence an, den Diabetikerinnen dringend von einer Schwangerschaft abzuraten. (Linie Risiko, Blaue Schattierung 95% Konfidenzintervall)



Tab. 2 Übersicht: Erforderliche Maßnahmen vor und in der diabetischen Schwangerschaft. (Nach [9])

| | |
|---------------------|---|
| Insulintherapie | Funktionelle Insulintherapie (Basal-Bolus-Prinzip) oder Insulinpumpe werden präferiert |
| | Der Wechsel auf komplexere Dosierungsformen sollte möglichst vor Beendigung von Verhütungsmethoden erfolgen |
| Hypoglykämierisiko | Kann limitierend für eine optimale Therapieeinstellung sein |
| | Besonders in der Frühschwangerschaft bei T1DM ist das Risiko besonders hoch (3–5 × erhöht) [10] |
| Folsäure | Empfohlen: Beginn mit Folsäurepräparat drei Monate vor Beenden der Verhütung [9] |
| Augenkontrollen | Kontrolle beim Spezialisten bei Kinderwunsch empfohlen (Fundus) |
| | Bei Retinopathie ist, falls erforderlich, eine Therapieeinleitung durchzuführen. Der Kinderwunsch sollte bis zur Stabilisierung verzögert werden |
| | Kontrolle: jedes Trimester, 3 Mo. postpartum, danach je nach Erfordernis (zumindest 1 ×/Jahr) |
| Nierenfunktion | Bei Niereninsuffizienz sollte ein spezialisierter Facharzt vor Absetzen der Verhütungsmethoden eine Risikoabklärung und -aufklärung durchführen |
| | Regelmäßige Kontrollen in Schwangerschaft sind erforderlich |
| Blutdruck | Zielwert: 130/80 mmHg (Kontraindikation: ACE-Hemmer + AT1-Rezeptor-Blocker) |
| | Abklärung einer KHK, wenn vorhanden: Risikoab- und -aufklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung |
| Lipide | Statine, Fibrate und Niacin kontraindiziert |
| | Gallesäurebindende Substanzen prinzipiell möglich, aber Nebenwirkungen (GI-Trakt) beachten. Schwache Evidenz, in Kasuistiken wurde außerdem ein erhöhtes Risiko von fetalen intrakraniellen Blutungen aufgrund eines Vitamin K-Mangels beschrieben [11] |
| Endokrine Abklärung | Messung von TSH und TPO AK vor Schwangerschaft |
| | Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion vor SS empfohlen (5–10%) |

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. Insbesondere bei Frauen mit Typ 1 Diabetes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft drei- bis fünffach höher als vor der Schwangerschaft [10]. 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. 3). 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 [12]. 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 Stoffwechseleränderungen 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

Tab. 3 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 | < 140 |
| 2 h nach Beginn der Mahlzeit | < 120 |
| Vor dem Schlafen gehen, ca. 22.00–23.00 Uhr | 90–120 |
| Nachts in der Zeit von 2.00–4.00 Uhr | > 60 |

werden und werden mittlerweile in der Regel gegenüber Normalinsulin präferiert eingesetzt. Für I-Aspart wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt, dass die postprandialen Werte und das Hypoglykämierisiko tendenziell besser waren bei ansonsten gleich guten Schwangerschaftsergebnissen mit einer niedrigeren Frühgeburtenrate [13]. Bezüglich der Verwendung langwirksamer Insulinanaloga konnte 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 [14]. In einer Vergleichsstudie zwischen Detemir und NPH-Insulinen wurden vergleichbare HbA1c-Werte und Hypoglykämierisiko beschrieben [14, 15]. Die Detemirgruppe konnte jedoch signifikant niedrigere Nüchternwerte in der 24. und 36. Schwangerschaftswoche vorweisen [14]. Eine Anwendung von Insulin Glargin oder Insulin Detemir ist in der Schwangerschaft möglich und kann bei vorbestehender Therapie auch in der Schwangerschaft weitergeführt werden. Auch in der Analyse der perinatalen Komplikationen gab es zwischen den beiden Insulinen vergleichbare Resultate [16].

Eine rezente Metaanalyse von Insulin-Glargin-Daten mit etwa 700 diabetischen schwangeren Frauen verglichen zu NPH, zeigt vergleichbare Ergebnisse

hinsichtlich maternaler Hypoglykämien, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie, Schulterdystokie, Geburtsgewicht, LGA oder Makrosomie sowie neonataler Hypoglykämie, RDS, Ikterus, Intensivstationsaufnahmen und Malformationen [17].

Angesichts dieser Ergebnisse kann eine Umstellung auf Langzeitinsulinanaloge bei guter Stoffwechsellage unter NPH-Insulinen sowie geringem Hypoglykämierisiko derzeit nicht generell empfohlen werden [18].

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 (Tab. 2). Die Einnahme von Folsäure (mindestens 400 µg/Tag) bereits bei Kinderwunsch bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche ist obligat.

Antikonzeptiva

Moderne niedrigdosierte 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/II/015-037.htm). Es bestehen keine Bedenken gegen den Gebrauch von Intrauterin-pessaren [19].

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.

J. Harreiter gib an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi.

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

Literatur

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060–79. doi:10.2337/dc08-9020.
2. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690–2. doi:10.1016/s0140-6736(02)08599-9.
3. Handisurya A, Bancher-Todesca D, Schober E, et al. Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(2):263–71. doi:10.1089/jwh.2010.2033.
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1046–8. doi:10.2337/dc08-2061.
5. 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(8):435–44. doi:10.1093/qjmed/94.8.435.
6. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012. doi:10.1007/s00125-012-2455-y.
7. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6:30. doi:10.1186/1471-2393-6-30.
8. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klink JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(4):681–9. doi:10.1007/s00125-014-3163-6.
9. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227–49. doi:10.1210/jc.2013-2465.
10. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(5):558–66. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03604.x.
11. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. Colestyramin. Berlin: Charité-Universitätsmedizin Berlin [Internet]. 2012 [updated 2012 Feb 10; cited 2015 Jun 26]. <https://www.embryotox.de/colestyramin.html>.
12. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7646):714–7. doi:10.1136/bmj.39505.641273.AD.
13. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. 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(4):771–6. doi:10.2337/dc06-1887.
14. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. 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;35(10):2012–7. doi:10.2337/dc11-2264.

15. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, et al. 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(6):543-51. doi:10.1002/dmrr.1213.
16. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):7-13. doi:10.3109/14767058.2013.799650.
17. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749-56. doi:10.1007/s00404-015-3692-3.
18. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):888-900. doi:10.1111/dom.12098.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [Internet]. 2006, reaffirmed 2013 [cited 2014 March 21]; [ACOG practice bulletin; no. 73]. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10924>.



Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Birgit Rami-Merhar · Elke Fröhlich-Reiterer · Sabine E. Hofer

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Im Kindes- und Jugendalter ist im Gegensatz zum Erwachsenenalter der Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) die am häufigsten auftretende Form des Diabetes mellitus (>95%). Nach der Diagnosestellung sollte die Betreuung der 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. Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von Patienten und Eltern von einem entsprechend ausgebildeten 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, ohne dabei schwere Hypoglykämien zu provozieren. Die APEDÖ (Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich) hat als HbA1c-Ziel einen Wert <7,0 rel. % (IFCC <53 mmol/mol) empfohlen.

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

B. Rami-Merhar (✉)
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich
E-Mail: Birgit.Rami@meduniwien.ac.at

E. Fröhlich-Reiterer
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

S. E. Hofer
Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Kindes- und Jugendalter · Therapeutische Zahl

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 pediatric units, 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. Diabetes education is also an essential part in the management of diabetes patients and their families.

The ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) recommends an HbA1c <7.5 rel. % (IFCC <58 mmol/mol) as good metabolic control, without the occurrence of severe hypoglycemic events. The APEDÖ (Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich) has recommended an HbA1c-target of <7.0 rel. % (IFCC <53 mmol/mol).

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.

Keywords Diabetes mellitus · Childhood and adolescence · Therapeutic targets

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 2015) teilt die verschiedenen Diabetesformen in Typ I-IV ein [1]. Im Kindes- und Jugendalter tritt zu >95 % ein Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) auf, der aufgrund des Insulinmangels rasch zu einer diabetischen Ketoazidose führen kann. Die Erstmanifestation eines DMT1 kann in jedem Kindes- und Jugendalter auftreten, auch im Säuglingsalter, der Erkrankungsgipfel liegt im Volksschulalter, es sind aber zunehmend immer jüngere Kinder betroffen.

Weitere im Kindes- und Jugendalter vorkommende Diabetesformen sind Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) sowie spezifische Diabetes-mellitus-Typen (z. B. MODY, CF-related DM, nach Transplantation, bei Kortison-Therapie 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 <15 Jahren nimmt auch in Österreich kontinuierlich zu. In der letzten 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 [2]. Die Inzidenz ist auch in den Folgejahren weiter angestiegen, diese Daten sind jedoch noch nicht publiziert. 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 [2, 3]. 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

Meistens kann in der Pädiatrie die Diagnose anhand der klassischen Symptome und einer Blutzuckermessung festgestellt werden. Es gelten in der Pädiatrie die gleichen Diagnosekriterien wie bei den Erwachsenen,

Tab. 1 Diagnosekriterien [1, 4]

| |
|--|
| - HbA1c > 6,5 % (IFCC > 47,5 mmol/mol) (DCCT-standardisiertes Labor) |
| Oder |
| - Nüchtern-Plasma-Glukose \geq 126 mg/dl (mindestens 8 h keine Kalorienaufnahme) |
| Oder |
| 2-h-Plasma-Glukose beim oGTT \geq 200 mg/dl (Der oGTT soll mit einer Glukose-Belastung von 1,75 g/kg Körpergewicht, max. 75 g durchgeführt werden) |
| Oder |
| - Klassische Diabetessymptome oder Hyperglykämische Krise mit einer Plasma-Glukose \geq 200 mg/dl |

lediglich die Glukosebelastung beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ist gewichtsbedingt unterschiedlich. Ein oGTT ist bei Kindern und Jugendlichen nur selten notwendig (Tab. 1).

Bei klassischen Symptomen und Hyperglykämie und/oder Glukosurie/Ketonurie sollten die Kinder/Jugendlichen umgehend an eine Kinderabteilung mit ausreichender Erfahrung in pädiatrischer Diabetes-Therapie 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 2014 wird ein Ziel-HbA1c von <7,5 rel. % (IFCC < 58 mmol/mol) angegeben [5], die österreichische Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie strebt ein Ziel-HbA1c von <7,0 rel. % (IFCC < 53 mmol/mol) an [6]. Der HbA1c-Wert sollte etwa alle 3 Monate gemessen werden. Es ist der niedrigste HbA1c-Wert anzustreben, der ohne schwere Hypoglykämien erreichbar ist.

Kontinuierliche Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Bei Diabetes mellitus Typ 1 ist eine lebenslange Insulinsubstitution notwendig. Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen eine flexible Insulintherapie (inten-

sivierte Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie) anzuwenden. Die konventionelle Therapie wird in der Pädiatrie nur noch in Einzelfällen eingesetzt.

Die Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes erfordert täglich mehrfache Insulingaben. Diese erfolgen mittels Insulinpens (intensivierte Basis-Bolus-Therapie) oder via Insulinpumpe. Eine individualisierte, altersadäquate Therapie ist notwendig, um eine hohe Therapiezufriedenheit und Compliance zu erreichen.

Insulinanaloga werden in der Pädiatrie sehr häufig verwendet, insbesondere bei der Insulinpumpentherapie. Kurzwirksame Analoga können unmittelbar vor dem Essen verabreicht werden, sie führen im Vergleich zu Normalinsulin zu weniger postprandialen Hyperglykämien und nächtlichen Hypoglykämien. Bei Kleinkindern können sie auch unmittelbar postprandial verabreicht werden [7].

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des langwirksamen Insulinanalogons Glargine (Lantus®), welches im Vergleich mit NPH-Insulin zu weniger nächtlichen Hypoglykämien führt, dies konnte auch mit dem Analogon Detemir® (Levemir) gezeigt werden [7–9]. Neuere ultralange Insulinanaloga (Degludec-Tresiba®) sind in der Pädiatrie zugelassen, werden jedoch derzeit nur bei spezifischen Indikationen eingesetzt und bewilligt.

Im Rahmen der Insulintherapie sollte der Blutzucker 4–6× tgl. gemessen werden, die Dokumentation der Werte im Blutzuckertagebuch ist sinnvoll und empfohlen. Einige Messgeräte erlauben eine elektronische Dokumentation und Auswertung der gemessenen Blutzuckerwerte zur therapeutischen Kontrolle [5].

Die kontinuierliche subkutane Glukose-Messung (CGMS), ebenso wie die Sensor-unterstützte Pumpentherapie (SuP) sind gut tolerierte Therapieoptionen, v. a. die SuP zeigt ein geringeres Risiko für Hypoglykämien. In Studien hat sich bisher gezeigt, dass die Verwendung der Sensoren bei Kindern und Jugendlichen im Verlauf abgenommen hat [5–7].

Zur Therapie des DMT2 wird primär eine Lebensstilmodifikation angestrebt, an Medikamenten sind derzeit nur 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 DiätologInnen durchgeführt werden. Bei der Ernährung ist der Kohlenhydratgehalt zu berechnen (Broteinheiten) und es sollten ein Kohlenhydratanteil von 50–55% sowie eine ballaststoffreiche Ernährung angestrebt werden [10].

Schulung

Eine altersangepasste, strukturierte Diabetes-Schulung ist integrativer Bestandteil der therapeutischen Bemü-

hungen und Voraussetzung für ein funktionierendes Diabetesmanagement zu Hause.

Psychologische Interventionen

Das Behandlungsteam sollte durch eine/n Psychologin/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 der 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 [11, 12].

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

Langzeitkomplikationen und Screening-Untersuchungen

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 normoglykämische Stoffwechseleinstellung angestrebt werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine diabetische Retinopathie [13, 14] eine Mikroalbuminurie [15, 16] oder eine Hypertonie [17] bereits bei Jugendlichen auftreten können.

Ein jährliches Screening auf mikrovaskuläre Komplikationen, wie Nephropathie (Nachtsammelharne, Albumin/Kreatinin-Ratio) und Retinopathie (Funduskopie) wird jährlich ab 10. Lebensjahr bzw. ab Pubertätsbeginn empfohlen. Sollte der Pubertätsbeginn früher sein, soll das jährliche Screening nach 2–5 Jahren Diabetesdauer begonnen werden. Bezüglich des Screenings auf eine Neuropathie ist der Zeitpunkt unklar. Es soll mittels Anamnese und klinischer Untersuchung gescreent werden. Ein Screening auf makrovaskuläre Komplikationen soll

nach dem 10. Lebensjahr begonnen werden (Jährlich RR, alle 5 Jahre Lipidstatus) [18].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24-h-Blutdruckmessung durchgeführt werden (unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer Normwerte) [18, 19].

Assoziierte Erkrankungen

Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben ein höheres Risiko, weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln als die Normalbevölkerung. Bis zu 29% der Patienten haben positive Schilddrüsen-Antikörper (Autoimmuntireoiditis -AIT). 3-8% der Jugendlichen haben eine Hypothyreose. Die AIT kommt häufiger bei Mädchen vor, oft manifestiert sie sich in der Pubertät und sie ist mit einer längeren Diabetesdauer assoziiert [20]. Die Zöliakie wird bei 1-10% der Kinder mit T1DM diagnostiziert, v. a. bei Kindern, die bei der Erstmanifestation sehr jung waren. 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 [20].

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

Mit Abschluss der Schulausbildung/Lehre ist eine geplante und strukturierte Übergabe im Sinne einer Transition an ein Diabeteszentrum empfohlen. Die Transition sollte möglichst frühzeitig besprochen und individuell geplant werden. Im Rahmen der Transition ist darauf zu achten, dass die Betreuungslücken zwischen pädiatrischer und internistischer Patientenversorgung gering gehalten werden. Rückmeldungen nach erfolgreicher Transition an den Pädiater sind wünschenswert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, sanofi-aventis.

S. Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Roche Diagnostics, Medtronic, Eli Lilly, sanofi-aventis.

Literatur

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S8-S16.
2. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr*. 2009;155:190-3.
3. Rami B, Schober E, Nachbauer E, Waldhör T. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569395>.
4. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl. 20:4-17.
5. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:102-14.
6. Hofer S, Bauer M, Lanzendorfer R, Walser I. Diabetesmonitoring. *Pädiatr Pädol*. 2010;3:9.
7. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:115-34.
8. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K, Pediatric Study Group of Insulin Glargine. 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.
9. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(1):27-34.
10. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini C, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:135-53.
11. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010;53:1057-61.
12. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr*. 2013;163.
13. The effect 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.
14. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(5):956-61.e2. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347614006234>.
15. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Holl RW, Austrian/German Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation DPV Initiative, German Competence Network for Diabetes Mellitus. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(5):956-61.

16. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. 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.
17. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska Bahu T, Dunger DB, Oxford Regional Prospective Study Group. 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.
18. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craiq ME. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:257-69.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. 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.
20. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot H-J, Menon PS, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):270-8. <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12183>.

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus

Joakim Huber · Michael Smeikal · Monika Lechleitner · Peter Fasching

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Es besteht eine hohe Prävalenz 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 anhand der aktuellen Evidenzlage.

Schlüsselwörter Geriatrisch · Aspekte · Diabetes · Therapie · Empfehlungen · Glukose · Schulung · Alter · Diagnose

Geriatric aspects for the management of diabetes mellitus

Summary There is a high prevalence 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.

Keywords Geriatric · Elderly · Diabetes · Therapy · Recommendations · Glucose · Training · Diagnosis

J. Huber (✉) · M. Smeikal · P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich
E-Mail: joakim.huber@wienkav.at

M. Lechleitner
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich

Demographie

Die Prävalenz 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 autoimmunbedingten Diabetes (LADA-Diabetes) ist mit weniger als 5% bei über 70-Jährigen gering.

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 grenzwertiger Nüchternblutglukose Zusatzinformationen bringen [4]. Ein HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ entspricht einem Diabetes mellitus. Ein HbA1c-Wert zwischen 5,7–6,4% geht mit einem erhöhtem Diabetesrisiko einher [5, 6].

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 [7], wobei dieser Effekt erst nach mehrjähriger Diabetesdauer nachweisbar ist [8].

Prävention

Laut prospektiver Diabetespräventionsstudien (DPP) wirkt Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, geringe Gewichtsreduktion, Steigerung der körperlichen Aktivität) auch bei Risikopersonen (IGT) über dem 60. Lebensjahr [9]. 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 [10]. In einem nicht-diabetischen adipösen Kollektiv mit einem Alter von 65 Jahren und darüber konnte gezeigt werden, dass vor allem die Kombination von Gewichtsreduktion mit Diät und regelmäßiger körperlicher Aktivität die körperlichen Funktionen verbesserte [11]. Regelmäßige körperliche Aktivität und Krafttraining (wenn nicht kontraindiziert) ist bis ins höchste Alter gesundheitsfördernd, aber aufgrund physischer Limitationen im Alter häufig nicht im Alltag umsetzbar [12].

Ernährung

Generell gelten auch für ältere und betagte 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. Ältere Menschen benötigen aufgrund der anabolen Resistenz und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sarkopenie einen erhöhten Proteinanteil (1-1,5 g/kg/KG pro Tag) vor allem wenn sie körperliches Training (Muskelkräftigung) durchführen und sofern keine höhergradige Niereninsuffizienz vorliegt [13]. 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-Wert von < 6% und > 8% [14]. Eine zu aggressive Therapie bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Komplikationen hat nicht zu einer gesundheitlichen Verbesserung geführt, sondern eher geschadet [15]. 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) [16]. Demzufolge können im Alter, in Abhängigkeit von individuell zu beurteilender Multimorbidität und damit einhergehender verkürzter Lebenserwartung auch höhere HbA1c-Zielwerte toleriert werden (Tab. 1).

In der Geriatrie wurden zur besseren Differenzierung der unterschiedlichen Patientengruppen die Begriffe „Go-Go“, „Slow-Go“ und „No-Go“ eingeführt [17, 18] (Tab. 1). Grundlage dieser Einteilung ist nicht eine Ansammlung von, sondern die Definition des Patienten über funktionelle geriatrische Syndrome [19] (Tab. 2), welche für den betroffenen Menschen im Alltag eine große Beeinträchtigung darstellen können und darüber hinaus ein wichtiger Risikofaktor für verminderte Lebensqualität sind. Die Durchführung eines geriatrischen Assessments wird vor allem in der Gruppe der „Slow-Go“-Patienten empfohlen [18], um eine bessere Einschätzung der Defizite zu erhalten. Geriatrische Syndrome treten bei älteren PatientInnen mit Diabetes mellitus signifikant häufiger auf als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern (in manchen Studien sogar doppelt so häufig!) [8, 20-22]. Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes erhöht das Risiko

Tab. 1 Graduierung nach funktioneller Beeinträchtigung und HbA1c-Zielwerte. (modifiziert nach [18, 65])

| | |
|--|-----------|
| Kalendarisch ältere, wenig Komorbidität, keine funktionellen Einschränkungen, gute Kompensationsmöglichkeiten HbA1c 6,5-7,5 % | „Go-Go“ |
| Multimorbidität, funktionelle Einschränkungen, Vorliegen geriatrischer Symptome, geriatrisches Assessment empfehlenswert HbA1c 7-8 % | „Slow-Go“ |
| Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose, ausgeprägte funktionelle Einschränkungen, Vorliegen von geriatrischen Symptomen HbA1c 8-8,5 % Symptomkontrolle und Lebensqualität stehen als Therapieziel im Vordergrund | „No-Go“ |

Tab. 2 Geriatrische Syndrome (geriatrietypische Multimorbidität) [19]

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Immobilisation | Chronische Schmerzen |
| Inkontinenz (Harn, Stuhl) | Seheinschränkung |
| Instabilität/Sturzneigung | Hörstörung |
| kognitive Dysfunktion | Schlafstörung |
| Depression | Schwindel |
| Exsikkose | Delir |
| Mangelernährung | Sprachstörung |

eines kognitiven Abbaus in den Folgejahren [23] bzw. das Risiko für die Entwicklung einer Demenz [24].

Das Risiko einer Depression ist bei Diabetes um das 2-Fache erhöht [25]. Diabetiker mit Depressionen wiesen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz bzw. hatten eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität [26–29].

Eine optimale Diabetestherapie älterer Patienten sollte einerseits darauf abzielen, die Entwicklung dieser geriatrischen 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), Pflegebedürftigkeit und Multimorbidität, fortgeschrittene Demenz, prospektive Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren aufgrund einer konsumierenden oder progredienten Grundkrankheit (Tab. 1).

Eine chronische Erhöhung der Nüchtern glukosewerte 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 [30].

Da gerade ältere Patienten nur eingeschränkt oder gar nicht auf Hypoglykämien reagieren und die dabei auftretenden Symptome oft unspezifisch (Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Stürze) sind [31], sollten diese unbedingt vermieden werden. Schwere und häufigere Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung assoziiert [32]. Umgekehrt führt eine schlechte kognitive Leistung zu einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien [33].

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 [34].

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 [35].

Prinzipiell erscheinen im höheren Lebensalter der systolische Blutdruck und der Pulsdruck (Blutdruck-

amplitude) als entscheidende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen [36].

Die ESH/ESC-Leitlinien empfehlen für Patienten im Alter >80 Jahren mit einem systolischen Blutdruck von >160 mmHg einen Zielblutdruck von <150 mmHg systolisch [37]. Für ältere Menschen <80 Jahre in gutem Allgemeinzustand wird das Erreichen eines systolischen Zielblutdrucks <140 mmHg angeraten.

Die empfohlene Auswahl an Antihypertensiva entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen [37, 38].

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 insbesondere 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 Hintergrundrisiko sogar größer [39, 40]. Geriatrische Patienten im Alter >80 Jahren profitieren von einer Statintherapie in der Sekundärprävention hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [41]. 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 Komorbiditäten, Verträglichkeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Einmal täglich zu verabreichende Präparate sowie sinnvolle Kombinationspräparate sind Compliance-fördernd und erhöhen somit die Therapieverlässlichkeit [42]. Speziell darauf hinzuweisen ist, dass bei hochbetagten DiabetespatientInnen 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 von Sulfonylharnstoffen generell ab einer GFR <30 ml/min vermieden werden.

Bei Metformin sind allfällige Kontraindikationen aufgrund reduzierter Organfunktionen zu beachten (Niere,

Leber, Herz). Metformin darf bei Patienten mit mäßig eingeschränkter, aber stabiler Nierenfunktion (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance 45-59 ml/min oder geschätzter GFR von 45-59 ml/min) verwendet werden. Die Startdosis liegt bei 500 mg oder 850 mg einmal täglich. Die maximale Dosis beträgt 1000 mg täglich, aufgeteilt in 2 Dosen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion sollte erfolgen (alle 3-6 Monate) [43] (sowie laut Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation von Metformin, zugegriffen August 2015). Ein generelles Alterslimit besteht aber nicht. Metformin eignet sich nicht zur Behandlung untergewichtiger Patienten.

Alpha-Glukosidasehemmer eignen sich gut zur Kontrolle einer postprandialen Hyperglykämie, müssen aber mehrmals täglich eingenommen werden und verursachen manchmal gastrointestinale 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 [44], 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, Vildagliptin und Alogliptin [45-49] 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 [50, 51].

GLP-1-Analoga führen über eine Verzögerung der Magenentleerung und Verstärkung des Sättigungsgefühls im ZNS zu einer Gewichtsreduktion [52], welche bei älteren Menschen nicht immer erwünscht ist und somit den Einsatz einschränkt.

SGLT-2-Hemmer wirken durch eine Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 im proximalen Tubulus des Nephrons mit nachfolgender verminderter Resorption von Glukose und führen dadurch zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose im Harn (ca. 80 g täglich) [53, 54]. Daher stellen eine eingeschränkte Nierenfunktionsleistung und ein damit einhergehender Wirkungsverlust eine Kontraindikation dar.

In der EMPA-REG-Studie konnte für Empagliflozin in der Subgruppenanalyse bei Patienten über 65 Jahren eine Verbesserung des primären kardiovaskulären Outcomes gezeigt werden [55].

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie genitaler Pilzinfektionen oder einem vermehrten Volumenverlust [56-62], aber auch unter laufender Diuretikagabe, sollte der Einsatz der SGLT-2-Hemmer bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen. Laut Fachinformation wird die Gabe von Dapagliflozin ab einem Alter von > 65 Jahren,

bei Canagliflozin > 75 Jahren und bei Empagliflozin > 85 Jahren nicht mehr empfohlen.

Insulintherapie

Aufgrund oben angeführter Limitierungen der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika sowie eines klinisch relevanten Insulinmangels ist bei betagten Personen mit Diabetes mellitus häufig der Beginn einer Insulintherapie geboten, vor allem dann, wenn eine chronische Glukosurie sowie ein ungewollter Gewichtsverlust auftreten. Die Insulintherapie sollte individuell auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Patienten und seines sozialen Umfeldes abgestimmt werden. In anderen Leitlinien wurde die Durchführung des Uhrentestes [12] oder Geldzähl-Tests [18] empfohlen, um zu erkennen, welche Patienten bei der Einschulung auf eine Insulintherapie Schwierigkeiten haben könnten. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapie-regime. 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 [63]:

- **Inhalte:** Hypo; Insulinspritzen; Selbstmessung; Ernährung; Füße;
- **Präsentation:** kompakte Botschaften, Praxisnähe, kurze Lektionen, häufige Wiederholungen, Kleingruppe oder Einzelschulung;
- Einbeziehung Angehöriger und des sozialen Umfelds.

Durch eine strukturierte geriatrische Schulung kann eine signifikante Verbesserung des HbA1c und eine deutliche Senkung der Häufigkeit von symptomatischen Hypoglykämien (ohne Fremdhilfe) um ungefähr 50 % erreicht werden [63].

Leitlinie „Geriatric“ der ÖDG

ist als Ergänzung zu den bestehenden Leitlinien der ÖDG mit Berücksichtigung der Besonderheiten älterer und multimorbider PatientenInnen mit Diabetes mellitus zu sehen. Sie ist konform mit rezenten nationalen und internationalen Empfehlungen zu „Diabetes im Alter“ [12, 18, 64-69].

Empfehlungen

Ein oraler Glukosetoleranztest wird bei über 70-Jährigen bei entsprechendem Risikoprofil zur Abklärung der Stoffwechselsituation empfohlen. Alternativ kann ein HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ die Diagnose eines Diabetes mellitus bei grenzwertiger Nüchtern glukose sichern (Empfehlungsgrad 2, Level C).

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 Mortalitätsrisiko individuell zu relativieren. Demzufolge dürfen im Einzelfall auch höhere Zielwerte toleriert werden (Empfehlungsgrad 2, Level C).

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

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

J. Huber hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Amgen, AstraZeneca, sanofi-aventis, Roche. Zusätzlich gibt J. Huber an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Beratung erhalten hat bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen).

M. Smeikal hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Servier, Amgen, AstraZeneca, sanofi-aventis. Zusätzlich gibt M. Smeikal an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge erhalten hat bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen).

M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis.

P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germana Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt.

Literatur

1. 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.
4. 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.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
6. American Diabetes Association. (2) classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl 1:S8-16.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Meneilly GS, Knip A, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S184-90.
13. Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:601-9.

14. 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*. 2011;34:1329–36.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
16. 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.
17. Zeyfang A, Braun A. [Guidelines „Diabetes mellitus in the elderly“]. *MMW Fortschr Med*. 2009;151:33–5, 37.
18. Zeyfang A, Bahrmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie*. 2014;9:189–95.
19. Siegmund T, Schumm-Draeger PM. Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin im höheren Alter? *Diabetologie*. 2010;6:560–9.
20. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care*. 2002;25:471–5.
21. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2000;23:1272–7.
22. 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.
23. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 161:785–93.
24. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42:484–91.
25. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095–105.
26. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:612–9.
27. van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, Verhey FR, Denollet J, Pouwer F. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e57058.
28. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2822–8.
29. Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the translating research into action for diabetes study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1017–22.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Mancini G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC 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). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
38. Schafer HH, De Villiers JN, Sudano I, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly - a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13574.
39. 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.
40. 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.
41. Forman D, Wenger NK. What do the recent American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Clinical Practice Guidelines tell us about the evolving management of coronary heart disease in older adults? *J Geriatr Cardiol*. 2013;10:123–8.
42. 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.
43. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431–7.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2011–9.
49. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31:2315–7.

50. 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.
51. 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.
52. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696–705.
53. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:495–502.
54. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75:1272–7.
55. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
56. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:457–66.
57. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27:479–84.
58. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27:473–8.
59. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1109–19.
60. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941–50.
61. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508–15.
62. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262–74.
63. 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.
64. Scherbaum WA, Kerner W, Hader C, Gräf-Gruss R. Für die DGG/ÖGGG „Praxis-Leitlinie: Diabetes im Alter.“ *Eur J Geriatr.* 2006;8:231–5.
65. Zeyfang A. [Practical aspects of diabetes care in the elderly]. *MMW Fortschr Med.* 2009;151:40–2.
66. 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.
67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl 1:S4.
68. American Diabetes Association. (10) Older adults. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl 1:S67–9.
69. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–9.



Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus

Karin Schindler · Johanna Brix · Sabine Dämon · Friedrich Hoppichler · Renate Kruschitz · Hermann Toplak · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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.

Das Ziel der Ernährungsmodifikation ist die positive Beeinflussung des postprandialen Glukoseanstiegs. Dies kann durch folgende ernährungstherapeutische Maßnahmen erreicht werden:

- Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukten als grundlegende Kohlenhydratquellen;
- eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden (z. B. zuckerreiche Getränke, Süßigkeiten

und Mehlspeisen) erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtsstabilisierung 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 einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind den tierischen Fetten vorzuziehen;
- für die Empfehlung einer dauerhaft erhöhten Proteinzufuhr zur Gewichtsnormalisierung, gibt es derzeit noch unzureichende Evidenz;
- die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen, Mineralstoffen 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 jener für gesunde Erwachsene. Nährstoffdichte Lebensmittel (i. e. reich an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen) sollten daher bevorzugt werden;
- der Konsum von alkoholischen Getränken sollte moderat sein (Frauen: maximal ein, Männer maximal zwei Getränke/Tag).

K. Schindler (✉)
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich
E-Mail: karin.schindler@meduniwien.ac.at

F. Hoppichler
Abteilung für Innere Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg,
Salzburg, Österreich

S. Dämon · F. Hoppichler
SIPCAN Institut,
Salzburg, Österreich

H. Toplak
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

J. Brix · R. Kruschitz · B. Ludvik
Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und
Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung,
Wien, Österreich

Schlüsselwörter Körpergewicht · Kohlenhydratzufuhr · Proteinzufuhr · Fettzufuhr · Mikronährstoffe

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 is aimed at achieving normal or nearly

normal blood glucose levels. Reaching this goal may be facilitated by the following nutritional patterns:

- Using mainly carbohydrates from vegetables, whole grains, legumes and fruits,
- 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 limitation of saturated fatty acids which to high percentage are consumed with animal products.
- There is not sufficient evidence to recommend a dietary protein consumption of more than 20% of energy intake.
- Individuals with diabetes should be aware of the importance of acquiring daily vitamin and mineral requirements. Natural food sources should be preferred.

Keywords Body weight · Dietary carbohydrates · Dietary protein · Dietary fats · Micronutrients

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].

Nährstoffaufnahme

Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Typ 1 und Typ 2 Diabetiker können zwischen 45 und 60% der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen. Kohorten-Studien zeigen, dass Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Obst bevorzugt werden sollten. Der häufig beobachtete ungünstige Effekt einer stärkereichen Ernährung auf die Triglyzerid-Plasmaspiegel [2] kann vermieden werden, wenn die verzehrten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind, daher sind Vollkorn-Getreideprodukte Weißmehlprodukten vorzuziehen. 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.

Bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln ist neben dem Ballaststoffgehalt auch der Gly-

kämische Index bzw. die Glykämische Last zu beachten. 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 [3]. Darüber hinaus wird die glykämische Antwort auf Nahrungsmittel auch von der Nüchternblutglukose Konzentration und dem Ausmaß der Insulinresistenz beeinflusst.

Glykämischer Index (GI), glykämische Last (GL)

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 GI ab. Die alleinige Betrachtung des GI hat den Nachteil, dass er sich definitionsgemäß auf 50 g Kohlenhydrate bezieht, was nicht immer die realen Verzehrsgewohnheiten widerspiegelt. So entsprechen 50 g Kohlenhydrate aus Karotten einer Menge von 650 g, so dass 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 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 jedoch - wie auch für gesunde Erwachsene empfohlen - 10% der Gesamtenergie nicht überschreiten. Eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden aus Lebensmitteln und Getränken erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtsstabilisierung bzw. eine Gewichtsreduktion.

Eine Diät mit einem hohen Anteil an Haushaltszucker (>20% der Gesamttagesenergie) führt sowohl bei Nicht-Diabetikern als auch bei Personen mit metabolischem Syndrom zu erhöhten Plasma-Triglyzeriden [4]. Die Reaktion der Triglyzeride auf Nahrungszucker ist abhän-

gig von der aufgenommenen Menge und dem gleichzeitigen Konsum anderer Lebensmittel. Dem Zuckerkonsum von Patienten mit einem metabolischen Syndrom [hohe Plasma-Triglyzerid-, niedrige HDL-Cholesterinspiegel] muss besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Süßstoffe

Süßstoffe **können** das Erreichen einer negativen Energiebilanz unterstützen [5]. Sie sind nach derzeitigem Wissen, wenn der „Acceptable Daily Intake“ (ADI) nicht überschritten wird, unbedenklich. Ein möglicher negativer Einfluss auf das Mikrobiom und die Glukosetoleranz wird diskutiert [6]. Für eine endgültige Aussage bedarf es jedoch weiterer Forschung. Es ist jedenfalls darauf zu achten, dass die kalorische Einsparung durch die Verwendung von nicht kalorischen Süßstoffen und Süßungsmitteln nicht über andere Lebensmittel oder Getränke kompensiert wird.

Nahrungsfette und Fettsäuren

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

Maximal 10% der täglichen Gesamtenergiezufuhr sollten, wie bei gesunden Erwachsenen, in Form von gesättigten Fettsäuren und Trans-Fettsäuren aufgenommen werden. Trans-Fettsäuren entstehen bei der Hydrogenierung pflanzlicher Öle bzw. im Pansen von Wiederkäuern.

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 wurde 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 in Verbindung gebracht [7]. Vor allem die Ergebnisse der „Lyon Heart Study“ [8] 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 [9]. Eine generelle Supplementierung mit Fischölen wird aber derzeit von Experten nicht empfohlen.

Eine tägliche Aufnahme von 5 g und mehr Trans-Fettsäuren erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 25% [10]. In verschiedenen Studien wurde ein LDL-Cholesterinsteigernder und HDL-Cholesterinsenkender 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 jedenfalls angezeigt. In Europa ist ihr quantitativer Anteil in Margarinen aufgrund verbesserter Produktionsbedingungen jedoch vernachlässigbar. Zu berücksichtigen sind jedoch andere mögliche Quellen für Trans-Fettsäuren wie 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 [11].

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 [12, 13].

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 (1-2 g/kgKG/d, Ernährungsbericht vs. Empfohlen 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 [14, 15]. 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 Protein-

aufnahme mit einer verringerten Albuminurie und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verbunden. Der Blutglukosespiegel wird durch die Proteinaufnahme nicht erhöht, allerdings stimuliert Nahrungsprotein die Insulinsekretion [16].

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 sechs Monate resultierten bei Gesunden in einer signifikant besseren Gewichtsabnahme [17]. Eine randomisierte Langzeitstudie untersuchte den Einfluss einer proteinreichen Ernährung (30 E % Protein) versus eine kohlenhydratreiche Ernährung (15 E % Protein) auf das Körpergewicht von Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus. Die proteinreiche Ernährung hatte keinen signifikant besseren Einfluss auf das Körpergewicht und den Bauchumfang [14]. Es ist anzumerken, dass eine Proteinanteil von 30 % an der Gesamtenergieaufnahme nicht praktikabel zu sein scheint – im Mittel lag die Proteinaufnahme zwischen 20 und 21 E % [14]. 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.

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 und pflanzliche Nahrungsergänzungen

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.

Eine Langzeit-Metformingabe kann mit einem erniedrigten Vitamin-B12-Spiegel assoziiert sein. Die Einnahme von Protonenpumpen-Hemmern kann die

Bioverfügbarkeit von Vitamin B12 darüber hinaus reduzieren. Eine regelmäßige laborchemische Kontrolle und bei Bedarf eine Supplementierung von Vitamin B12 kann sinnvoll sein.

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 Antioxidanzienzufuhr und dem KHK-Risiko gefunden [18, 19]. Die deutlichste Beziehung bestand für Tocopherole und Beta-Carotin, 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 Beta-Carotin zeigte keinen positiven Effekt, bei Rauchern wurde sogar ein höheres Krebsrisiko gefunden. Eine Supplementierung mit Antioxidantien kann derzeit aufgrund ungeklärter Effektivität und unbekanntem Langzeitfolgen nicht empfohlen werden [19].

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 Dosierungen über der empfohlenen Tagesmaximaldosis ist besonders beim Fehlen von klinischen bzw. laborchemischen Mangelzuständen abzulehnen.

Spuren- und Mengenelemente

Zink Zink ist als Co-Faktor der Superoxid-Dismutase im Radikalstoffwechsel von Bedeutung. Eine Supplementierung kann Störungen der Wundheilung positiv beeinflussen [20]. Die Evidenz für eine Supplementierung bei Diabetikern ist als unzureichend anzusehen [21].

Chrom Eine nicht ausreichende Chromzufuhr wird mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht. Zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten einen günstigen Effekt auf den Blutzucker. In einer rezenten Studie wurde HbA1c nicht durch eine Supplementierung mit Chrom-Picolinat verbessert [22]. Die Evidenz für eine Supplementierung ist als unzureichend anzusehen.

Selen Der Selenstatus wird im Zusammenhang mit einem Diabetes-Risiko und einem möglichen positiven Einfluss auf die glykämische Kontrolle von Diabetikern diskutiert. Sowohl ein niedriger als auch ein hoher Selen-Plasmaspiegel scheinen sich ungünstig auszuwirken (U-förmiger Zusammenhang). In der rezenten Metaanalyse von Rayman wird festgehalten, dass die Evidenz für eine routinemäßige Supplementierung von Selen nur unzureichend ist [23].

Kalzium und Magnesium Bei älteren Patienten mit Diabetes Typ 2, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [24]. 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.

Ein unzureichender Magnesiumstatus wird mit einer schlechten glykämischen Kontrolle bei gestörter Glukosetoleranz [25, 26], aber mit T2DM und assoziierten Komorbiditäten [27, 28] in Zusammenhang gebracht. Die ausreichende Magnesiumaufnahme scheint die Progression einer eingeschränkten Glukosetoleranz zu T2DM zu verzögern [29, 30]. Die Magnesiumaufnahme im obersten Quartil ($\geq 195,6$ mg/d) mit einem günstigen Effekt auf das Diabetesrisiko der Studie von Hata et al. [29] liegt deutlich unter der von den D-A-CH-Fachgesellschaften empfohlenen Magnesiumaufnahme mit 300 mg/d bzw. 350 mg/d für Männer [31]. Die Evidenz für eine Magnesiumsupplementierung bei Typ 2 Diabetikern ist unzureichend.

Pflanzliche Nahrungsergänzungen

Die Verwendung von komplementären und alternativ-medizinischen Produkten wird von vielen Patienten gewünscht. Zimt ist eine der von Diabetikern am häufigsten verwendeten pflanzliche Nahrungsergänzungen [32]. Zimt werden antioxidative, anti-inflammatorische und antibakterielle Eigenschaften zugeschrieben. Bisher sind mehr als 200 Zimtarten bekannt [33]. Diese unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihrer Inhaltsstoffe zum Teil signifikant. Dies und die Abhängigkeit des Gehalts der Inhaltsstoffe von Klima, Wetter, Bodenbeschaffenheit und Variationen in der Herstellung, machen eine Standardisierung (d. h. immer gleicher Gehalt der Wirksubstanz) von Zimt schwierig. Die Verwendung größerer Mengen von Zimt, der zum Würzen beim Kochen und Backen verwendet wird, kann daher nicht zielführend sein.

Die Wirkung von Zimt auf die glykämische Kontrolle wurde bisher in unterschiedlicher Dosierung an kleinen Studienpopulationen mit unterschiedlicher Dauer (40 Tage - 4 Monate) untersucht. Die Ergebnisse sind entsprechend inhomogen. Die Evidenz für eine Empfehlung der Supplementierung mit Zimt reicht nicht aus [33].

Die im Tierversuch gefundenen toxischen Effekte auf die Nierenfunktion werden kontroversiell diskutiert [33]. Cassia-Zimt enthält darüber hinaus Coumarin, weshalb sich eine längerdauernde Einnahme auf die Blutgerinnung auswirken kann. Ceylon Zimt hingegen enthält geringere Mengen Zimt [33].

Ernährungsmuster

Die Definition einzelner Nährstoffe bzw. -empfehlungen ist für die Praxis schwierig bzw. nur eingeschränkt relevant, da Patienten Lebensmittel und Kombinationen in Form von Speisen konsumieren. Studien, die gesamte Ernährungsmuster betrachten, geben Hinweise, dass eine mediterrane Ernährungsweise bzw. andere Ernährungsmuster, die ebenfalls reich an Gemüse, Obst und Vollkornprodukten sind, einschließlich der Verwendung von Oliven- und/oder Rapsöl, sich günstig auf die glykämische Kontrolle und das kardiovaskuläre Risiko auswirken [34–39].

Fest steht, dass für eine erfolgreiche Umsetzung lebensmittelbasierter Empfehlungen auch persönliche Vorlieben und Bedürfnisse, kulturelle und religiöse Aspekte sowie ökonomische Möglichkeiten der Patienten in der Ernährungsberatung nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

K. Schindler, J. Brix, S. Dämon, F. Hoppichler, R. Kruuschitz und B. Ludvik haben im Zusammenhang mit diesem Manuskript keinen Interessenkonflikt zu vermelden.

H. Toplak hat Vorträge für die Firma Insumed absolviert und Forschungsunterstützung durch die Firma Almased erhalten.

Literatur

1. EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14:373–94.
2. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:77S–82S.
3. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:5–56.
4. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr.* 2008;138:1039–46.
5. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med.* 2011;9:123. doi: 10.1186/1741-7015-9-123.
6. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514:181–6.
7. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:619–24.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146–55.
12. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:725–33.
13. Schaefer EJ. Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: summary. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1655S–6S.
14. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, Robinson E, Moyes SA, Mann JI. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:905–14.
15. 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.
16. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1040–7.
17. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2074–81.
18. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, et al. 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;337:a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.
19. Hasanain B, Mooradian AD. Antioxidant vitamins and their influence in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2002;2:448–56.
20. Ellinger S, Stehle P. Efficacy of vitamin supplementation in situations with wound healing disorders: results from clinical intervention studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:588–95.
21. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD001273.
22. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FGA, Groenier KH, Gans ROB, Meyboom-de Jong B, Bakker SJL, Bilo HJG. 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.
23. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379:1256–68.
24. 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.
25. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:471–6.
26. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol*. 2002;39:209–13.
27. Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PLoS ONE*. 2013;8:e74355. doi: 10.1371/journal.pone.0074355.
28. Haglin L, Tornkvist B, Backman L. Prediction of all-cause mortality in a patient population with hypertension and type 2 DM by using traditional risk factors and serum-phosphate, -calcium and-magnesium. *Acta Diabetol*. 2007;44:138–43.
29. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med*. 2013;30:1487–94.
30. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2011;34:2116–22.
31. D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt a. M.: Umschau Verlag, 2012.
32. Many K, Champion B, Dunning T. The use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes in Sydney. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:2.
33. Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective? *Nutr J*. 2014;13:102. doi: 10.1186/1475-2891-13-102.
34. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Reduction in the incidence of type 2-diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011; 34:14–9.
35. Martinez-Gonzalez MA, Zazpe I, Razquin C, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, Toledo E, Ros E, Munoz MA, Recondo J, et al. Empirically-derived food patterns and the risk of total mortality and cardiovascular events in the PREDIMED study. *Clin Nutr*. 2015;34:859–67.
36. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454–9.
37. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18:1292–9.
38. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front. Public Health*. 2015;3:69. doi: 10.3389/fpubh.2015.00069.
39. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5:e008222. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008222.



Blutzuckerselbstkontrolle

Thomas C. Wascher · Lars Stechemesser

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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

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

T. C. Wascher (✉)
Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
Wien, Österreich
E-Mail: thomas.wascher1@chello.at

L. Stechemesser
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
Salzburg - Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

Grundsatzstatement

Blutzuckerselbstkontrolle (BZSK) soll für jeden Patienten mit Diabetes mellitus zur Verfügung stehen. Durch BZSK werden folgende Ziele verfolgt:

- I) reduzierte Spätkomplikationen (Senkung des HbA1c),
- II) erhöhte Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien),
- III) verbesserte Krankheitsbewältigung (Empowerment).

Basis einer adäquaten BZSK ist eine entsprechende Schulung des Patienten. Die Befähigung zur Selbstkontrolle sollte auf jährlicher Basis überprüft werden. Die BZSK sollte integrierter Bestandteil im Rahmen der Schulungs- und Behandlungsinteraktionen zwischen Patienten und Diabetes-Team sein.

Strukturierte Blutzuckertagesprofile und laufende Therapiekontrolle

Jede Form von Blutzuckertagesprofil und laufender Therapiekontrolle sollte strukturiert sein. Es sollten dabei sowohl prä- als auch postprandiale Werte erfasst werden. Strukturierte Blutzuckertagesprofile dienen dabei primär der Information über den individuellen Tagesverlauf der Glykämie. Diese Dynamik des Blutzuckers kann durch eine regelmäßige Kontrolle des HbA1c-Wertes nicht erfasst werden. Weiters erhält der Patient über die BZSK unmittelbare Rückmeldungen über den Einfluss von Ernährung und Bewegung auf seine Blutzuckereinstellung. Dies kann das Verständnis für die Erkrankung und die empfohlene Therapie verbessern. Die Messzeitpunkte und Häufigkeit der Messung für die laufende Therapiekontrolle hängen von der Art der antihyperglykämischen Therapie, deren Hypoglykämiepotenzial und der Notwendigkeit von Selbstanpassungen ab. Bei Neudiagnose und in Phasen der Einstellung

Tab. 1 Möglichkeiten strukturierter Blutzuckertagesprofile (vor und 2 h nach den Hauptmahlzeiten) auf Basis der IDF Guideline 2009

| | Früh vor | nach | Mittags vor | nach | Abends vor | nach | Nachts |
|----------------------------|----------|------|-------------|------|------------|------|--------|
| <i>Niedrige Intensität</i> | | | | | | | |
| Montag | X | X | | | | | |
| Di | | | | | | | |
| Mi | | | X | X | | | |
| Do | | | | | | | |
| Fr | | | | | X | X | |
| Sa | | | | | | | |
| So | X | X | | | | | |
| <i>Mittlere Intensität</i> | | | | | | | |
| Montag | X | X | | | | | |
| Di | | | X | X | | | |
| Mi | | | | | X | X | |
| Do | X | X | | | | | |
| Fr | | | X | X | | | |
| Sa | | | | | X | X | |
| So | X | X | | | | | |
| <i>Hohe Intensität</i> | | | | | | | |
| Montag | X | X | X | X | X | X | (X) |
| Di | X | X | X | X | X | X | (X) |
| Mi | X | X | X | X | X | X | (X) |
| Do | X | X | X | X | X | X | (X) |
| Fr | X | X | X | X | X | X | (X) |
| Sa | X | X | X | X | X | X | (X) |
| So | X | X | X | X | X | X | (X) |

oder Umstellung der Therapie kann eine engmaschigere BZSK sinnvoll sein. In Tab. 1 sind strukturierte Blutzuckertagesprofile unterschiedlicher Intensität dargestellt. Durch vorgegebene Messzeitpunkte, Integration in Behandlungsalgorithmen und Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsprotokollen werden für Patienten und das behandelnde Diabetes-Team sowohl erhöhter Informationsgewinn als auch verbesserte Krankheitsbewältigung ermöglicht (Tab. 1).

Strukturierte Tagesprofile sollen bei Nichterreichen der Zielwerte entweder den Patienten unmittelbar zu Therapieanpassungen befähigen oder später bei der Kontrolle gemeinsam mit dem Diabetes-Team zu Therapieänderungen führen. Für die Dokumentation der Blutzuckertagesprofile stehen herkömmliche Tagebücher in Papierform oder elektronische Lösungen zur Verfügung. Eine statistische und graphische Aufarbeitung der Blutzuckerprofile mittels spezifischer PC-Programme, Smartphone-Applikationen und innovativer Blutzuckermessgeräte kann das Erkennen pathologischer BZ-Muster erleichtern, bei der Entscheidung über Therapieanpassungen helfen und die Kommunikation zwischen Patient und Diabetes-Team unterstützen.

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 Pseudohypoglykämien 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 Diabetes-Team zu kontaktieren.

Harnzuckerselbstkontrolle als möglicher Ersatz zur BZSK?

Die 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. In der Schwangerschaft ist die Harnzuckerkontrolle durch eine Änderung der Nierenschwelle nicht verwertbar. Zusätzlich wird die Harnzuckermenge auch medikamentös beeinflusst. Bei der Einnahme von SGLT-2-Hemmern wird eine Glukosurie therapeutisch induziert, wodurch die Harnzuckerkontrolle gänzlich ihre Aussagekraft verliert. Im Hinblick auf die o. a. differenzierten Aufgaben der BZSK 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 beim Arzt für jene Patienten vorbehalten bleiben, die nicht in der Lage sind, eine adäquate BZSK durchzuführen.

Kontinuierliches Glukosemonitoring

Technisch steht die Möglichkeit des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGMS) über mehrere Tage mittels, meist extern kalibrierter, Sensoren zur Verfügung. Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt keine Routine-methode der Blutzuckerkontrolle dar. Indikationen für den kurzfristigen, diagnostischen Einsatz sind etwa der Verdacht auf nächtliche, nicht wahrgenommene Hypo-

Tab. 2 Indikationen zur BZSK und geschätzte Zahl notwendiger Kontrollmessungen pro Monat in Abhängigkeit von der anti-diabetischen Therapie

| Kontrollsituation Blutzuckerkontrollen pro Monat, ca. | A (5) | H (10–15) | STP (25–30) | TK (30–150) | Kontrollen/Monat |
|---|-------|-----------|-------------|-------------|------------------|
| Ausschließlich Diät | X | | X | | 30 |
| OADs ohne Hypoglykämiepotenzial | X | | X | | 30 |
| OADs mit Hypoglykämiepotenzial | X | X | X | (X) | 45 (–75) |
| Insulin (± OAD) ohne Selbstanpassung | X | X | X | X | 75 |
| Insulin (± OAD) mit Selbstanpassung | X | X | X | XX | 105 |
| Intensivierte Insulintherapie oder Pumpe | X | XX | X | XXX | 200 (–250) |
| A Kontrolle bei Ausnahmesituationen (interkurrente Krankheit etc, H Hypoglykämieüberprüfung, STP Strukturierte Blutzuckertagesprofile, TK kontinuierliche Therapiekontrolle | | | | | |

glykämien oder unerklärlich stark schwankende Blutzuckerwerte. Indikationsstellung und Durchführung sollten daher an Schwerpunkteinrichtungen erfolgen. Im Zusammenhang mit einer Insulintherapie mittels CSII (Pumpentherapie) stellt die sogenannte sensorunterstützte Pumpentherapie für spezielle Patientengruppen eine therapeutische Möglichkeit des CGMS dar.

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 Indikationen im Rahmen der BZSK zusammen und gibt eine Näherung an die dazu durchschnittlich notwendigen Messungen pro Monat an. Für Patienten, welche eine intensivierete Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie haben, kann auf Grund individueller Situationen (Sport, häufige Hypoglykämien, Gastroparese) eine höhere Messintensität notwendig sein. Eine Sonderstellung nimmt der Gestationsdiabetes ein. Betroffene Patientinnen sollen den Blutzucker vor und 1 Stunde nach den Hauptmahlzeiten – also 6x pro Tag – unabhängig von der Therapiemodalität überprüfen. Neue Sensorsysteme mit kontinuierlicher Messung des Blutzuckers, aber diskontinuierlicher, vom Patienten durchgeführter Auslesung, stellen hinsichtlich Informationsgewinn und Lebensqualität eine zusätzliche Option dar.

Evidenzlage

Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie oder einer Insulinpumpentherapie profitieren in zahlreichen Studien von BZSK. Die strukturierte und ausreichend häufige BZSK kann – als Bestandteil einer entsprechenden Schulung – die glykämische Kontrolle und die glykämische Variabilität bei diesen Patienten verbessern [1, 2].

Die Studienlage über den Nutzen von BZSK, insbesondere bei Typ 2 Diabetes Patienten ohne Insulintherapie, ist weniger eindeutig. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Insulin behandelt werden, scheint, so wie bei Typ 1 Diabetikern, eine höhere Intensität der BZSK, gemessen

an der Zahl der täglichen Kontrollen, mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert zu sein [3, 4]. In derselben Querschnittsuntersuchung konnte dies für Typ 2 Diabetiker unter oralen Antidiabetika nicht gezeigt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 [5] kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage zwar einen bescheidenen Effekt der BZSK auf das HbA1c bei Typ 2 Diabetikern ohne Insulintherapie vermuten lässt, weitere Studien allerdings dringend notwendig wären (Evidenzklasse A). In einer weiteren Metaanalyse findet Jansen [6], dass bei Patienten unter oraler Therapie nur eine sogenannte „Feedback-kontrollierte“ BZSK in einem gering, aber signifikant verbesserten HbA1c resultiert (Evidenzklasse A). Dies bedeutet, dass erst eine adäquate Reaktion auf die BZSK potenziell die glykämische Kontrolle verbessern kann. Dabei wird das Resultat in erster Linie von einer Studie [7] getrieben. Ein dazu divergierendes Studienergebnis wurde aus England berichtet. Farmer et al. [8] konnten trotz Feedback-Kontrolle keinen Zusammenhang zwischen BZSK und HbA1c feststellen. Andererseits zeigen auch die retrospektive ROSSO-Studie [9] wie auch eine große ($n=610$), randomisierte Studie [10] günstige Effekte der BZSK auf das HbA1c. Sowohl ein Cochrane Review als auch eine Metaanalyse (beide 2012 veröffentlicht) kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulintherapie der Effekt der BZSK auf das HbA1c nach einer Diabetesdauer von mehr als 1 Jahr moderat ist [11, 12] (Evidenzklasse A). Einschränkend dazu muss jedoch angemerkt werden, dass Patienten bereits bei Diagnosestellung hinsichtlich BZSK zu schulen sind und die zuletzt genannte Analyse daher nur eingeschränkt alltagstaugliche Bedeutung hat.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Roche.

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

Literatur

1. Pfoetzner A, Weissmann J, Mougiakakou S, Daskalaki E, Weis N, Ziegler R. Glycemic variability is associated with frequency of blood glucose testing and bolus: post hoc analysis results from the ProAct study. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(6):392–7.
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB. T1D Exchange Clinic Network: evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange Clinic Registry participants. *Diabetes Care.* 2013;36:2009–14.
3. Houle J, Beaulieu MD, Chiasson JL, Lesperance F, Cote J, Strychar I, Bherer L, Meunier S, Lambert J. Glycaemic control and self-management behaviours in Type 2 diabetes: results from a 1-year longitudinal cohort study. *Diabetic Med.* 2015;32:1247–54.
4. 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.
5. 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;2:CD005060 (Review).
6. 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.
7. 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.
8. 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 non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ.* 2007;335(7611):132.
9. 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.
10. 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 (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1239–47.
11. 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;1: CD005060.
12. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, Coates V, Schwedes U, O'Malley S. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ.* 2012;344:e486 doi:10.1136/bmj.e486.



Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

Claudia Francesconi · Christian Lackinger ·
Raimund Weitgasser · Paul Haber · Josef Niebauer

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Lebensstil generell (Ernährung, Bewegung, Rauchverhalten) hat neben der genetischen Prädisposition einen starken Einfluss auf die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes. Körperliches Training im Speziellen hat die Potenz nicht nur positiven Einfluss auf die Glykämie durch Verbesserung der Insulinresistenz und funktionelle Verbesserung der Insulinsekretion zu nehmen, sondern ist auch in der Lage das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Für einen substanziellen gesundheitlichen Nutzen sind wöchentlich mindestens 150 min aerobe körperliche Aktivität mit mittlerer oder höherer Intensität und

zusätzlich muskelkräftigende Bewegungen erforderlich. Der positive Effekt von Bewegung steht in direktem Verhältnis zum Grad der erreichten kardiorespiratorischen Fitness der erreicht wird und hält nur so lange an, wie diese aufrecht erhalten werden kann. Der Effekt von Bewegung ist alters- und geschlechtsunabhängig und reproduzierbar.

Basierend auf der Evidenz betreffend Beratung und Verordnung möchte die Österreichische Diabetes Gesellschaft die Position eines Bewegungsberaters in die Behandlung integrieren.

Schlüsselwörter Bewegung · Verbesserung der Blutzuckerspiegel · Kardiovaskuläres Risiko · Bewegungsberatung

Physical activity and exercise training in the prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus

Summary Lifestyle in general (nutrition, exercise, smoking habits), besides the genetic predisposition, is known to be a strong predictor for the development of diabetes. Exercise in particular is not only useful in improving glycaemia by lowering insulin resistance and positively affect insulin secretion, but to reduce cardiovascular risk.

To gain substantial health benefits a minimum of 150 min of moderate or vigorous intense aerobic physical activity and muscle strengthening activities per week are needed. The positive effect of training correlates directly with the amount of fitness gained and lasts only as long as the fitness level is sustained. The effect of exercise is independent of age and gender. It is reversible and reproducible.

Based on the large evidence of exercise referral and prescription the Austrian Diabetes Associations aims to implement the position of a “physical activity adviser” in multi-professional diabetes care.

C. Francesconi (✉)
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
Alland, Österreich
E-Mail: claudia.francesconi@pensionsversicherung.at

C. Lackinger
Abteilung für Gesundheitsförderung und Prävention,
Sportunion Österreich,
Wien, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Landeskrankenhaus Salzburg - Universitätsklinikum,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

P. Haber
Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

J. Niebauer
Universitätsinstitut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin,
Landeskrankenhaus Salzburg - Universitätsklinikum,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

Keywords Exercise · Improvement of glycemia · Cardiovascular risk · Physical activity counseling

Grundlagen und Nutzen

Regelmäßige Bewegung und damit verbunden eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist für alle Menschen gesundheitswirksam. Im Besonderen profitieren jedoch Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) von Bewegung als Ergänzung zur herkömmlichen Therapie. Die Ursache liegt in der dieser Erkrankung zugrunde liegenden Insulinresistenz, welche sowohl durch Ausdauer- als auch durch Krafttraining grundlegend beeinflusst werden kann [1-4].

Durch Ausdauertraining kommt es zur effizienteren Aufnahme und Verstoffwechslung von Glukose in der Muskelzelle. Da die Muskulatur 50-70% der aufgenommenen Glukose verbraucht, ist eine weitgehende Normalisierung des Glukosestoffwechsels in der Muskelzelle essentiell für eine Verbesserung der Insulinresistenz insgesamt [5, 6]. Krafttraining kann über einen zusätzlichen Glukosetransporter die Aufnahme in die Zelle verbessern und bewirkt durch Zunahme der Muskelmasse vor allem eine Bedarfserhöhung und eine Steigerung des Grundumsatzes, verbunden mit einer positiven Beeinflussung der Gewichtsentwicklung (Gewichtsreduktion), was vor allem bei zumeist sarkopenen, adipösen Stoffwechselfpatienten von Vorteil ist. Zusätzlich kommt es durch die erhöhte Muskelmasse zu besserer Gelenks- und Wirbelsäulenstabilität, verringerter Morbidität betreffend Stürze und Folgeschäden sowie positiver Beeinflussung von Osteoporose und deren Folgen [7, 8]. Insbesondere bei älteren und kardiorespiratorisch eingeschränkten Individuen ist Krafttraining auf Grund des geringeren Trainingsumfanges und Aufwandes oft einfacher einzusetzen [9].

Prävention des T2DM

Für einen substantiellen gesundheitlichen Nutzen sollten erwachsene Frauen und Männer wöchentlich mindestens 150 min aerobe Aktivität mit mindestens mittlerer Intensität erreichen (oder 75 min mit höherer Intensität bzw. eine äquivalente Kombination aus beiden) und zusätzlich muskelkräftigende Übungen regelmäßig durchführen [10]. Für einen weitreichenden gesundheitlichen Nutzen wäre das doppelte Ausmaß erforderlich. Mittlere Intensität ist definiert mit einem Energieverbrauch von 3-6 METs [11]. Naturgemäß ist jede Bewegung besser als keine, aber die gesundheitlichen Effekte von körperlicher Aktivität mit leichter Intensität sind deutlich geringer als jene mit mittlerer oder hoher Aktivität [12].

Gegenwärtig gibt es in Österreich eine einzige Studie, welche das Erreichen der Bewegungsempfehlungen untersuchte: bei den 20- bis 29-Jährigen aus der öster-

Tab. 1 Körperliche Aktivität in der Prävention und Therapie des T2DM

| Aerobe Aktivität | |
|------------------------------------|--|
| Umfang mit mittlerer Intensität | ≥ 150 min pro Woche |
| Oder Umfang mit höherer Intensität | ≥ 75 min pro Woche ≥ 3 x pro Woche |
| Regelmäßigkeit | |
| Muskelkräftigende Aktivität | |
| Regelmäßigkeit | ≥ 2 x pro Woche |
| Intensität | Hypertrophie- oder Kraftausdauertraining |
| Umfang | 9 Muskelgruppen mit jeweils 4 Sätzen pro Woche |

reichischen Allgemeinbevölkerung erreichen lediglich 39,4% die Bewegungsempfehlungen. Selbst bei MedizinstudentInnen erreicht diese nur eine Minderheit [13]. Dabei ist seit Jahren bekannt, dass gezielte körperliche Aktivität besser geeignet ist, um die Zahl an Diabetes-Neuerkrankungen zu reduzieren als die herkömmliche Medikation [14-16] (Tab. 1).

Therapie des T2DM

Die Empfehlungen für Umfang und Intensität von körperlicher Aktivität von Seiten der Österreichischen Diabetes Gesellschaft lauten in Analogie zu den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [17-22] (ADA level A, CDA Grade B level 2, NVL A):

- 150 min moderates (50-70% der maximalen Herzfrequenz) Ausdauertraining/Woche als minimal geforderter Umfang. Dabei soll die jeweilige Dauer der Trainingseinheiten 30-60 min betragen, aber mindestens auf drei Wochentage verteilt sein.
- Alternativ sind als wöchentliche Untergrenze 75 min intensiveres Ausdauertraining (> 70% der maximalen Herzfrequenz) möglich. Auch hier sollte zumindest dreimal/Woche trainiert werden.
- Zusätzlich soll mindestens zweimal pro Woche ein Hypertrophietraining (=Krafttraining mit 12-15 Wiederholungen/Übung) oder ein Kraftausdauertraining absolviert werden (ADA A, CDA Grade B level 2). [1, 23, 24]. Beim Krafttraining sollten alle großen Muskelgruppen inkludiert sein, was etwa 9 verschiedenen Krafttrainingsübungen entspricht.
- Generell sollte körperliche Aktivität je nach individueller Möglichkeit täglich in den Alltag integriert werden.

Ältere oder behinderte Menschen sollen nach Maßgabe ihrer Möglichkeiten ebenfalls die obigen Ziele anstreben (ADA ohne Angabe von Evidenzgraden). Die gezielte Beratung, das Erarbeiten persönlicher Zielsetzungen, das Protokollieren der Aktivitäten, Kontrolle und Besprechung der Protokolle sowie kontinuierliche Motivation dienen dem niederschweligen Zugang und der Überwindung von Widerständen von Seiten der Patienten (CDA Grade B level 2).

Jedenfalls soll eine möglichst genaue Bewegungsanleitung mit dem Patienten besprochen werden, um die Umsetzung zu erleichtern [25, 26]. Dazu gehört:

- die Auswahl der geeigneten Bewegungsform,
- die Dauer der Belastung,
- die Intensität der Belastung,
- die Anzahl der wöchentlichen Belastungen (Frequenz).

Einschränkungen

Es gibt keine Kontraindikation für Bewegungstherapie, jedoch muss auf bestehende Komorbiditäten Rücksicht genommen werden, um Schäden zu vermeiden [27, 28]. Diabetische makro-/mikrovaskuläre Komplikationen, die eine spezielle Abklärung bzw. Aufklärung des Patienten notwendig machen, sind:

- Proliferative Retinopathie (cave Krafttraining und intensives Ausdauertraining),
- Periphere Diabetische Neuropathie (cave Druckstellen und Charcotfrakturen), autonome Neuropathie,
- Klinisch symptomatische koronare Herzerkrankung/Herzinsuffizienz (Ergometrie, Puls-gesteuertes Training) - es gibt keine Empfehlung zur generellen ergometrischen Abklärung bei klinisch unauffälligen Patienten.
- Instabile Glykämie bei Typ 1 Diabetes (kein Training bei ketoazidotischem Ereignis 12-48 Std. zuvor). Es gibt keine Blutzuckerobergrenze bei Abwesenheit von Ketonkörpern im Blut vor Trainingsbeginn - allerdings sind engmaschige BZ-Kontrollen bei instabiler Stoffwechsellage zu empfehlen.
- Möglichkeit der Hypoglykämie: bei Therapie mit Insulinsekretagoga und/oder Insulin muss der Patient über die Möglichkeit einer durch Bewegung ausgelösten Unterzuckerung aufgeklärt und die entsprechenden Gegenmaßnahmen besprochen werden (ADA ohne Angabe von Evidenzgrad, CDA Grad D + Consensus).

Vorübergehende Kontraindikationen sind alle akuten Erkrankungen, z. B. fieberhafte Infekte.

Lösungsansätze in Österreich

Knapp 50% der PatientInnen in einer Diabetes-Ambulanz haben Interesse an einem zielgruppenspezifischen Bewegungsprogramm. Immerhin knapp ¼ aller PatientInnen hat in weiterer Folge ein Bewegungsprogramm aktiv in Anspruch genommen. Neben der Machbarkeit von regionalen Bewegungsprogrammen konnte auch die Steigerung der körperlichen Aktivität gezeigt werden [29].

Tab. 2 Übersicht über die Tätigkeiten in der Bewegungsberatung

| | | Erstberatung | Folgeberatungen |
|--|---|--------------|-----------------|
| Krankenakte | Lesen und notwendige Information verstehen | ✓ | ✓ |
| | Bewegungsanamnese | | |
| Bewegungsanamnese | Baseline-Aktivität | ✓ | ✓ |
| | Gezieltes Training | ✓ | ✓ |
| | Bevorzugte Bewegungsform aktuell | ✓ | |
| | Bevorzugte Bewegungsform in der Vergangenheit | ✓ | |
| Ist-Zustand | Fitness Assessment | ✓ | ✓ |
| | Veränderungen seit der letzten Beratung | | ✓ |
| Intervention | Baseline-Aktivität | ✓ | ✓ |
| | Selbstständiges Training | | |
| | Angeleitetes Training | | |
| | Kombinationen | | |
| Mustertraining | Krafttrainingsübungen | Bei Bedarf | Bei Bedarf |
| | Intensitätssteuerung Ausdauer | Bei Bedarf | Bei Bedarf |
| Risikomanagement | | ✓ | ✓ |
| Information über regionale Angebote | | ✓ | ✓ |
| Soziale Unterstützung und Bewältigungsstrategien | | ✓ | ✓ |

Internationale Guidelines haben bereits erkannt, dass die zukünftigen Herausforderungen im Bereich der Förderung der körperlichen Aktivität darin liegen, dass Zugänge zu geeigneten regionalen Einrichtungen gefunden und gefestigt werden müssen [30]. Neben den Qualitätsstandards ist nach wie vor das Schnittstellenmanagement eine ungelöste Herausforderung. Jedoch gibt es zahlreiche Ansätze und Versuche, die „exercise referral“ und „exercise prescription“ teilweise erfolgreich erproben [31-38]. Das ÖDG-Positionspapier zum Bewegungsberater basiert auf dieser breiten Evidenz und leitet daraus folgende Handlungsfelder ab:

- Bewegungsanamnese,
- Ist-Analyse,
- Intervention (Beratung, Mustertraining, Risikomanagement, soziale Unterstützung und Bewältigungsstrategien, Information über regionale Bewegungsangebote),
- Zielvereinbarung und Kontrolle.

Nach einer erfolgreichen Erstberatung sind quartalsweise Folgeberatungen geplant.

Das Ziel der ÖDG für die nächsten Jahre ist die dauerhafte Implementierung der Bewegungsberatung im ambulanten und niedergelassenen Bereich (http://www.oedg.org/pdf/1410_Positionspapier_Bewegungsberater.pdf)(Tab. 2).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

Für C. Francesconi, C. Lackinger, R. Weitgasser, P. Haber und J. Niebauer besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

- Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(25):3244–62.
- Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:99–107.
- Barakat A, Williams KM, Prevost AT, Kinmonth AL, Wareham NJ, Griffin SJ, et al. Changes in physical activity and modelled cardiovascular risk following diagnosis of diabetes: 1-year results from the ADDITION-Cambridge trial cohort. *Diabet Med*. 2013;30(2):233–8.
- Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Kenny GP. Comparison of strength development with resistance training and combined exercise training in type 2 diabetes. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(4):e45–54.
- Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA*. 1984;252(5):645–9.
- Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, Schelbert HR, Schindler TH. The influence of insulin resistance, obesity, and diabetes mellitus on vascular tone and myocardial blood flow. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(2):217–25.
- Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract*. 2010;4(4):259–69.
- Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*. 2006;18(4):19–27.
- Tan S, Li W, Wang J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. *J Sports Sci Med*. 2012;11(3):495–501.
- U.S. Department of Health Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2007 [11. Nov. 2013]. Zugegriffen: 10. Feb. 2013.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575–81.
- Titze S, Ring-Dimitriou S, Schober P, Halbwachs C, Samitz G, Miko H, et al. Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich; 2010.
- Lackinger C, Dorner TE. Achievement of physical activity recommendation and activity levels in students of human medicine compared with the general Austrian population aged between 20 and 29 years. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(5–6):116–23.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673–9.
- Krader CG. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med Econ*. 2014;91(16):22.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S11–63.
- Global guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579–93.
- Colberg S, Sigal R, Fernhall B, Regensteiner J, Blissmer B, Rubin R, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):147–67.
- Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy - the public health message. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(4):e24–8.
- Weitgasser R, Niebauer J. Life-style modification. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(Suppl 2):7–9.
- Haber P. Medical therapy by training - an underestimated component of long term therapy of chronic diseases. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(5–6):165–7.
- Egger A, Niederseer D, Diem G, Finkenzeller T, Ledl-Kurkowski E, Forstner R, et al. Different types of resistance training in patients with type 2 diabetes mellitus: effects on glycemic control, muscle mass and strength. *Eur J Prev Cardiol*. 2012. 20(6):1051–60.
- Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16(Suppl 1):3–63.
- Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med*. 2007;24:809–16.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. 2010;170(20):1794–803.
- Lackinger C, Lamprecht T, Winhofer Y, Kosi L, Kautzky-Willer A. Recruitment of patients with type 2 diabetes for target group specific exercise programs at an Outpatient Department of a Medical University: a factor analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(11–12):350–3.
- Lackinger C, Haider S, Kosi L, Harreiter J, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Potential of a Sports Club Based Exercise Program for Improving Physical Activity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Phys Act Health*. 2015; [Epub ahead of print].
- Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(8):2532–53.

31. Harrison RA, Roberts C, Elton PJ. Does primary care referral to an exercise programme increase physical activity one year later? A randomized controlled trial. *J Public Health (Oxf)*. 2005;27(1):25-32.
32. Kirk A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. A randomized trial investigating the 12-month changes in physical activity and health outcomes following a physical activity consultation delivered by a person or in written form in Type 2 diabetes: time2Act. *Diabet Med*. 2009;26(3):293-301.
33. Anokye NK, Trueman P, Green C, Pavey TG, Hillsdon M, Taylor RS. The cost-effectiveness of exercise referral schemes. *BMC Public Health*. 2011;11:954.
34. Foley L, Maddison R, Jones Z, Brown P, Davys A. Comparison of two modes of delivery of an exercise prescription scheme. *N Z Med J*. 2011;124(1338):44-54.
35. Patel A, Schofield GM, Kolt GS, Keogh JW. General practitioners' views and experiences of counselling for physical activity through the New Zealand Green Prescription program. *BMC Fam Pract*. 2011;12:119.
36. Edwards RT, Linck P, Hounsome N, Raisanen L, Williams N, Moore L, et al. Cost-effectiveness of a national exercise referral programme for primary care patients in Wales: results of a randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2013;13:1021.
37. O'Hagan C, De Vito G, Boreham CA. Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus: current practices, existing guidelines and future directions. *Sports Med*. 2013;43(1):39-49.
38. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31(16):1967-74.

Diabetesschulung bei Erwachsenen mit Diabetes

Raimund Weitgasser · Martin Clodi · Sarah Cvach · Peter Grafinger · Monika Lechleitner · Kinga Howorka · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2015

Zusammenfassung Diabetesschulung und Selbstmanagement nehmen eine immer wichtigere Rolle in der Diabetesbetreuung ein. Das dabei angestrebte Patienten-Empowerment zielt auf die aktive Beeinflussung des Diabetesverlaufs durch Selbstkontrolle und Therapieanpassung sowie die Befähigung der Patienten, den Diabetes in ihren Alltag zu integrieren und ihre Lebensumstände entsprechend zu ändern. 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. Neuere Schulungs-

modelle betonen neben der Ernährung die körperliche Bewegung als wichtigen Bestandteil der Lebensstiltherapie und bedienen sich interaktiver Methoden, um die persönliche Verantwortung herauszuarbeiten.

Schlüsselwörter Diabetesschulung · Erwachsene

Diabetes education in adult diabetic patients

Summary Diabetes education and self management has gained a critical role in diabetes care. Patient empowerment aims to actively influence the course of the disease by self-monitoring and treatment modification, as well as integration of diabetes in patients' daily life to achieve changes in lifestyle accordingly.

R. Weitgasser (✉)
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich
E-Mail: raimund.weitgasser@pkwd.at

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

M. Clodi
Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz,
Linz, Österreich

M. Clodi
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

S. Cvach
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und
Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum
Rosenhügel, Wien, Österreich

P. Grafinger
Abteilung Innere Medizin 2, Allgemeines Krankenhaus Linz,
Linz, Österreich

M. Lechleitner
Abteilung für Innere Medizin,
Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters,
Hochzirl, Österreich

K. Howorka
Zentrum für Medizinische Physik und Biomedizinische Technik,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und
Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung,
Wien, Österreich

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 able to improve diabetes outcome measured by parameters like blood glucose, HbA1c, blood pressure and body weight in follow-up evaluations. Modern education programs emphasize the ability of patients to integrate diabetes in everyday life and stress physical activity besides healthy eating as a main component of lifestyle therapy and use interactive methods in order to increase the acceptance of personal responsibility.

Keywords Diabetes education · Adults

Grundsatzstatement

Der Diabetesverlauf hängt wesentlich vom Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung ab. Schulungsmaßnahmen, welche den Patienten befähigen, sich aktiv mit dem Diabetes auseinanderzusetzen, sind wichtiger Bestandteil jeder Diabetesbehandlung. Angebot und Finanzierung der Schulung sowohl im niedergelassenen Bereich als auch in den Krankenhäusern sollen in diesem Sinne sichergestellt sein.

Zielsetzung

Die Schulung soll Diabetes-Patienten zur Auseinandersetzung mit ihrer Erkrankung motivieren und ihnen Fähigkeiten und Fertigkeiten vermitteln, welche für eine Umsetzung der Therapie im Alltag nötig sind und damit die Erreichung individueller Behandlungsziele unterstützen. Patienten werden über Diagnostik, Therapie (Ernährung, körperliche Aktivität, Medikation), mögliche Komplikationen, Begleiterkrankungen und Risikoreduktion bei Diabetes mellitus informiert. Moderne Ansätze in der Diabetesschulung bevorzugen dabei die Integration des Diabetes in den gelebten Alltag, und bieten Bewältigungsstrategien zum Lösen persönlicher, sozialer und anderer Probleme an. Damit sollen sowohl die Lebensqualität erhalten als auch akute und chronische Folgen der Erkrankung verhindert werden. Langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Lebensstilmodifikation sind damit ebenso gemeint wie das „Empowerment“ zum Selbstmanagement des Diabetes. Allgemeinmaßnahmen stehen dabei vor medikamentösen Maßnahmen. Die Definition von Zielen und die individuelle Zielvereinbarung sind wichtige Bestandteile im Behandlungsprozess. Jede Schulung soll den unmittelbaren Vorteil – das heißt die unmittelbar erlebte Lebensqualität – einer guten Diabetestherapie täglich erkennen lassen, um langfristig ein komplikationsarmes Leben führen zu können [1–3].

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 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 solches einschreiben wollen. Bei Therapieänderung, insbesondere einer Umstellung von oraler Therapie auf eine parenterale Behandlung (wie GLP-1-Analoga und Insulin), soll unbedingt erneut eine Diabetesschulung erfolgen. Da insbesondere Lebensstilmaßnahmen einer stetigen Auseinandersetzung damit bedürfen, sind wiederholte Schulungs- und Motivationsmaßnahmen notwendig und sinnvoll.

Inhalt und Umfang der Diabetesschulung

Typ 1 Diabetes

- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung
- Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- Befähigung zur Integration der Diabetestherapie in den Alltag

Interaktiv mit praktischen Beispielen 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 von 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, HbA1c etc.)
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich etc.)

Mindestens 10 Unterrichtseinheiten à 2 h 45 min.

Zusatzschulung Typ 1: Basis-Bolus-Therapie.

Insulinpumpentherapie, Glukosesensoreinsatz, Hypoglykämieschulung.

Typ 2 Diabetes

Interaktiv mit praktischen Beispielen 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 Selbstkontrolle und Anwendung notwendiger Maßnahmen (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, Festtage, körperliche Aktivität etc.)
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA1c etc.)
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich etc.)
- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung, insbesondere durch Anbieten von Bewältigungsstrategien zum Lösen von laufenden persönlichen, sozialen und anderen Problemen
- Übernehmen der persönlichen Verantwortung für seine Krankheit

Davon mindestens 4 Unterrichtseinheiten à 2 h 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 Hypoglykämieerkennungstörung, betagte Patienten, Insulinpumpenschulung für Patienten mit FIT, Glukosesensor-Einsatz 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 ein Schulungsteam, bestehend aus Diabetesberater, Diätologe und Arzt mit entsprechender Ausbildung, gesichert werden.

Die Ergebnisqualität der Schulungen sollte durch Kontrolle der Zielparame- ter 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.

Schulungsprogramme

Das Schulungs-Curriculum 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“, Typ 2 Diabetes „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die nicht Insulin spritzen“, das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die Insulin spritzen“ genannt, bei welchen die Wissensvermittlung im Vordergrund steht.

Neuere Programme sind z. B. das an der MedUni Wien entwickelte Diabetes FIT Curriculum (Diabetes-Basis- schulung für Insulinpflichtige, Funktionelle Insulintherapie, FIT-Update, Geburts-/Schwanger-

schaftsvorbereitung bei FIT, Hypoglykämie-Präventionsmodul, Pump 'n' Eve: Pumpenvorbereitung bei FIT, Hypertonie- und Nephropathieprävention, Hyperlipidämie-Modul, Slim 'n' FIT für Metabolisches Syndrom/Basics) oder die in Bad Mergentheim/Deutschland entwickelten interaktiven Programme: für Typ 1 „PRIMAS“ (Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit Typ-1-Diabetes) und Typ 2 „MEDIAS 2“ (Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2). Diese Programme zielen auf das Empowerment der Patienten ab. Die Verwendung von multimedialen Schulungsmaterialien mit alltagsgerechten Beispielen unterstützt dies. Als stark interaktives Schulungsprogramm gelten die „Conversation Maps“ („Gesprächslandkarten“) [15, 17]. Diese sind ergebnisorientiert und flexibel auf Alltagssituationen aufgebaut. Neuere Programme sind evidenzbasiert entwickelt und bauen auf internationalen klinischen Guidelines der IDF (International Diabetes Federation) auf [18].

Ein einfaches Programm zur Darstellung des Einflusses von körperlicher Bewegung auf den Blutzucker bietet z. B. DiSko („wie Diabetiker zum Sport kommen“), welches als zusätzliches Motivationsmodul in die Schulung eingebaut werden kann. Unterstützend kann weiters die Bewegungsbox der ÖDG (www.bewegungsbox.at) eingesetzt werden.

Auch für die Schulung von Komplikationen stehen verschiedene Programme zur Verfügung: z. B. „HyPOS“ (Hypoglykämie - Positives Selbstmanagement), Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. „Neuros“ (Aktivwerden - Neuropathie richtig behandeln), das neue Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit Diabetes und Neuropathie.

Evidenzlage

Metaanalysen [4-7], ein NICE-Report [8] und ein Cochrane Review [9] 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 [7].

Programme, welche das Selbstmanagement gegenüber einer reinen Wissensvermittlung betonen, schneiden dabei besser ab [1-3, 9-13]. 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, 8-11, 15]. Ein aktueller Standard liegt dazu beispielsweise von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der American Diabetes Association vor [1, 2, 16]. (LoE I++, Grade A).

Im Licht der zunehmenden Diabetesprävalenz werden Betreuungsprogramme mit wiederholtem Schulungs-

bedarf durch medizinisches Personal alleine kaum mehr zu bewältigen sein [14]. Peer Support Programme, in welchen Patienten selbst initiativ werden, um das Empowerment zu fördern, könnten hier künftig unterstützend eingesetzt werden [19].

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

R. Weitgasser hat bezugnehmend auf den vorliegenden Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Roche Diagnostics.

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

S. Cvach hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Bayer Austria Gesellschaft, Eli Lilly, Medtronic Österreich, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, sanofi-aventis.

P. Grafinger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

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

K. Howorka erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

1. Kulzer B, Haller N, Müller UA et al. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de, Juni 2013.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S20-30.

3. NICE updates guidance to help adults and children achieve better control of their diabetes. 2014. <http://www.nice.org.uk>.
4. 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.
5. 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.
6. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns.* 2004;52:97–105.
7. 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.
8. 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>.
9. 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;18(2):CD003417.
10. Gary TL, Genkinger JM, Gualler E, et al. Meta-analysis of randomised educational and behavioural interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2003;29:488–501.
11. 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.
12. White RD. Patient empowerment and optimal glycemic control. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:979–89. epub ahead of print.
13. 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.
14. 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.
15. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:2001–10.
16. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care.* 2012;35(Suppl 1):S101–8.
17. Fernandes OD, Von Worley A, Sperl-Hillen J, et al. Educator Experience with the U.S. Diabetes Conversation Map Education Program in the Journey for Control of Diabetes: the IDEA Study. *Diabetes Spectrum.* 2010;23(3):194–8.
18. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012, www.idf.org.
19. Qi L, Liu Q, Qi X, et al. Effectiveness of peer support for improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2015;15:471.



Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus

Alexandra Kautzky-Willer · Heidemarie Abrahamian · Raimund Weitgasser · Peter Fasching · Fritz Hoppichler · Monika Lechleitner

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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 Prädiabetes 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 Steroid- und Sexualhormonen beeinflusst. Zusätz-

lich spielen Erziehung, Einkommen und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Adipositas und Diabetes und müssen bei geschlechtsspezifischer Betrachtung mit berücksichtigt 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 Prädiabetes und Diabetes meist mit mehr vaskulären Risikofaktoren assoziiert, wie erhöhte Inflammationsparameter, prothrombotische Veränderungen und höherem Blutdruck. Sie weisen deshalb ein relativ höheres vaskuläres Risiko auf. Frauen sind öfter stark übergewichtig und

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

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Landeskrankenhaus Salzburg - Universitätsklinikum,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie,
Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation,
Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich

F. Hoppichler
Interne Abteilung,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg,
Salzburg, Österreich

M. Lechleitner
Interne Abteilung,
Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich

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 erektilen Dysfunktion ist bei Übergewichtigen mit metabolischem Syndrom häufig und ist auch ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Aber auch Diabetikerinnen haben viel häufiger Sexualstörungen als Frauen ohne Diabetes, was auch in der Praxis mehr thematisiert werden soll. Viele Studien zeigen weiters, 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 · Sexualstörungen

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 pre-diabetes 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 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 relative risk for vascular disease. 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. Diabetic women also feature sexual dysfunctions much more frequently than non-diabetic women which should be addressed in clinical care. 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 disease · Diabetes-related complications · Sexual dysfunction

Grundsatzstatement

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 2012 bei 83,3 Jahren und bei Männern bei 78,0 Jahren mit einem gering höheren jährlichen Anstieg der Männer im Vergleich zu Frauen. Der prozentuelle Anteil der gesunden Lebensjahre ist in Österreich niedriger als im EU-Durchschnitt und bei Frauen niedriger als bei Männern. Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen sind bei beiden Geschlechtern ab dem 50. Lebensjahr die dritt- bzw. vierthäufigste Todesursache in Österreich. 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]. Diabetes ist bei Frauen der stärkste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die insgesamt 47,0 % der Todesursachen der Frauen und 37,3 % der Männer in

Österreich 2014 ausmachten. In einer gepoolten Analyse prospektiver Studien war die Mortalitätsrate bei Männern mit Diabetes krebsbedingt und bei Frauen mit Diabetes vaskulärbedingt 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. 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 „Prädiabetes“ liegt bei Frauen häufiger das Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor, während bei Männern die erhöhte Nüchtern-glukose überwiegt [6]. Bei Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) zeigten Studien, dass sogar bei einem Großteil eine Glukosetoleranzstörung nur anhand erhöhter 2h-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

In Europa haben zwischen 31 und 72% der Bevölkerung Übergewicht ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern [9]. 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 gleich viele 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 [10]. Bei Frauen könnte der Bauchumfang ein besserer Prädiktor für Diabetes sein als der BMI.

Sexualität

Die Ätiologie von Sexualfunktionsstörungen ist multi-kausal und betrifft vor allem vaskuläre, neurogene, hormonelle und psychische Komponenten, deren Zusammenwirken für eine intakte Sexualfunktion Voraussetzung ist. Vaskuläre Funktionsstörungen wie endotheliale Dysfunktion bis hin zur manifesten Atherosklerose sind vor allem bei Männern als Ursache einer ED sehr gut dokumentiert. Da in der Regel sowohl eine endotheliale Dysfunktion als auch Atherosklerose bei Gefäßen mit kleinem Lumen früher klinisch manifest werden als bei Gefäßen mit größerem Lumen wie z. B. Koronargefäße, wird bei Vorliegen einer ED ein umfassendes Screening auf Makroangiopathie, insbesondere auf koronare Herzkrankheit, empfohlen [11]. Neuere Studien zeigen, dass die ED mit hoher Wahrscheinlichkeit einen unabhängigen Marker für das kardiovaskuläre Risiko darstellt [12]. Auch die diabetische Polyneuropathie kann zu Sexualfunktionsstörungen beim diabetischen Mann beitragen, sowohl als Manifestation im peripheren als auch im autonomen Nervensystem. Oxidativer Stress, gestörter Sorbitol-Stoffwechsel und Mangel an Nervenwachstumsfaktoren, spielen unter anderem dabei eine wichtige Rolle [13]. Als hormonelle Ursache für Sexualfunktionsstörungen steht der Testosteronmangel mit entsprechenden Auswirkungen auf Libido und Erregung beim männlichen Geschlecht an erster Stelle. Viszerale Adipositas im Rahmen von Diabetes und metabolischem Syndrom ist ein wesentlicher Schrittmacher für den Testosteronmangel bei diesen Patienten [14].

Bei diabetischen Frauen liegen wahrscheinlich aus Gründen der schwierigeren Quantifizierung von Sexualfunktionsstörungen wesentlich weniger Studien zu diesem Thema vor, Sexualfunktionsstörungen sind allerdings auch wesentlich häufiger beschrieben. Die kausalen pathophysiologischen Zusammenhänge sind allerdings ähnlich wie beim diabetischen Mann gelagert. Als Pendant zur männlichen erektilen Dysfunktion wird in rezenten Publikationen die erektile Dysfunktion der Klitoris genannt, deren Ursachen vielfältig sind. Ähnlich wie beim Mann werden endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose, Störungen der genitalen Innervation und Veränderungen im Hormon- und Neurotransmittermuster beschrieben. Darüber hinaus sind bei Frauen auch noch mechanische Irritationen der Schleimhäute durch unmittelbare Auswirkungen der Glykämie mit Beeinträchtigungen der Lubrikation zu berücksichtigen [15].

Sexuelle Dysfunktion als Nebenwirkung von Medikamenten spielt sowohl bei diabetischen Männern als auch bei diabetischen Frauen eine Rolle. Dabei stehen vor allem bestimmte Antidepressiva mit Auswirkungen auf den Prolaktinstoffwechsel und reduzierter Bildung von Sexualhormonen im Fokus des Interesses. Da bei Patienten mit Diabetes bei ca. 18% eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt, bei diabetischen Frauen häufiger als bei diabetischen Männern, ist das jeweilige

Antidepressivum sorgfältig auszuwählen, um Nebenwirkungen hintanzuhalten [16].

Als Screeningmethode empfiehlt sich bei diabetischen PatientInnen zumindest einmal jährlich das sorgfältige Erheben einer Sexualanamnese. Für die ergänzende Diagnostik bieten sich validierte Fragebögen wie International Index of Erectile Function-5-Score (IIEF5) für Männer [17] und Female Sexual Function Index (FSFI) für Frauen an [18]. Beide enthalten Fragen zu den wichtigen Dimensionen der Sexualität wie Libido, Erektion, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerz. Bei Vorliegen einer Sexualfunktionsstörung sollte ein kompletter Status der Sexualhormone erhoben werden.

Die Therapie der Sexualfunktionsstörung orientiert sich an den Ursachen, jedoch stehen generell Lebensstilinterventionen und vor allem Nikotinabstinenz im Vordergrund des Therapieansatzes. Bei vaskulärer Ursache empfiehlt sich die kontinuierliche Therapie der Atherosklerose, bei neuropathischer Ursache ist die Blutzuckereinstellung eine wesentliche Maßnahme, bei hormonellen Defiziten kann die Hormonsubstitution in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von PDE-5-Hemmern führt bei Männern zu einer Besserung der Erektion durch Vasodilatation mit gesteigertem Blutfluss durch erhöhte Bereitstellung von NO. Der Einsatz bei Frauen zeigt kontroverse Ergebnisse [13].

Bei psychischer Ursache der Sexualfunktionsstörung kommt psychotherapeutischen Interventionen eine wesentliche Bedeutung zu.

Bei Männern kann eine erektile Dysfunktion (ED) ein frühes Zeichen einer Stoffwechselstörung oder auch eine Spätkomplikation sein (siehe auch Kapitel „Diabetische Polyneuropathie“). In Studien weist 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 [19]. 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 Prädiabetes oder Diabetes obligat als auch eine weitere vaskuläre Abklärung bei positivem Befund.

Lebensstil und Prävention

Lebensstilmaßnahmen können bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der Hyperglykämie und Risikoreduktion für Diabetes beitragen. 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]). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilintervention das Diabetesrisiko bei beiden

Geschlechtern nach drei Jahren gleichermaßen um ca. 40% senkt [20]. Eine Nachbeobachtung der Da-Qing-Studie ergab, dass nach 23 Jahren bei Frauen die kardiovaskuläre Mortalität in der ehemaligen Interventionsgruppe signifikant gesenkt werden konnte [21].

Bei Frauen scheint bereits Prädiabetes und das metabolische Syndrom stärker als bei Männern mit erhöhten Inflammationsparametern, einer ungünstigeren Veränderung im Gerinnungssystem und höheren Blutdruckwerten einherzugehen [22]. Dies bestätigt sich auch bei manifestem Diabetes und könnte zum besonders stark erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Frauen beitragen [23].

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 geschlechtsspezifischer Risikofaktor für einen Prädiabetes oder Diabetes hervorzuheben, der unbedingt bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung abgeklärt werden soll.

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. In der neuen Substanzklasse der SGLT2-Hemmer sind häufiger Harnwegsinfekte und Genitalinfektionen, v. a. Pilzinfektionen, bei Frauen beschrieben, vor allem wenn schon früher rezidivierend Infektionen im Urogenitalbereich aufgetreten sind. Unter Basalinsulintherapie-Einsatz wurden besonders bei nur leicht übergewichtigen Frauen häufiger schwere Hypoglykämien beschrieben [24].

Psychosoziale Faktoren beeinflussen allerdings die Krankheitsbewältigung und Coping-Strategien bei Männern und Frauen unterschiedlich [25]. 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 evidenzbasierten Diabetes-Management-Programmen. Diabetes verschlechtert die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Frauen stärker als bei Männern [26].

Multifaktorielles Risiko-Management

Frauen mit Diabetes erreichen weniger häufig die Leitlinien-konformen Therapieziele für HbA1c, Blutdruck und/oder Lipide [7, 27–29]. Das könnte auf Unterschiede in der Rate an Komorbiditäten, an Krankheitssymptomen, in der ärztlichen Einschätzung der Gefährdung der Patientinnen und Patienten bzw. dem ärztlichen Kommunikations- und Verordnungsmodus, in der Therapieadhärenz 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. Ebenso führen hohe Serum-Triglyzeride und niedrige HDL-Cholesterinwerte bei Frauen zu einem höheren Anstieg im kardiovaskulären Risiko. 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, 28].

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 [30]. Bei den Antihypertensiva ist zu berücksichtigen, dass Frauen für die Auslösung von Arrhythmien durch QT-verlängernde Substanzen empfindlicher sind und bei Betablockern 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 [31].

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 [32]. Viele Studien zeigen dass Frauen mit kardiovaskulärem Risiko seltener Aspirin erhalten als Männer, obwohl für Frauen mit Diabetes eine Aspirintherapie (75–325 mg/die) empfohlen wird (Evidenzlevel B) [33].

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 [34–36]. Das relative Risiko für Tod durch KHK ist bei Frauen mit Diabetes doppelt so hoch wie bei Männern im Vergleich zu nicht diabetischen Männern. Metaanalysen zeigten, dass Diabetikerinnen ein um 40 % höheres relatives Risiko für Myokardinfarkt haben als Diabetiker, sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetes [37, 38]. 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 nicht-invasive Diagnostik, insbesondere die Ergometrie, wenig aussagekräftig. Hypertonie ist besonders bei Frauen mit Diabetes ein wichtiger Risikofaktor für KHK, aber auch für Herzversagen. Auch das relative Risiko für einen Schlaganfall ist bei Frauen mit Diabetes um 27 % höher als für Männer, ebenso ist die zerebrovaskuläre Mortalität erhöht [39, 40].

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

Prämenopausale 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, 41]. BMI, Alter und höhere Blutzuckerwerte scheinen bei Männern stärkere Prädiktoren für einen Nierenfunktionsverlust darzustellen. Zu beachten ist weiters, 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 Nierenversagen und einer proliferative Retinopathie als Frauen [42].

Diabetes-assoziierte Erkrankungen

Aktuelle Auswertungen der österreichischen Bevölkerung zeigen deutliche altersabhängige Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes in Bezug auf Komorbiditäten und Komplikationen [43].

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 Prostatakarzinom etwas niedriger ist [44]. Außerdem ist bei beiden Geschlechtern das Risiko für Pankreas- und Darmkrebs 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 [45]. 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 dar-

stellt, 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. Insbesondere ist auf eine konsequente Leitlinien-konforme Therapie modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern zu achten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

H. Abrahamian hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

R. Weitgasser hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

P. Fasching hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

F. Hoppichler hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, sanofi-aventis.

Literatur

1. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med*. 2006;3:131–58. doi:10.1016/S1550-8579(06)80202-0.
2. Tobias M. Global control of diabetes: information for action. *Lancet*. 2011;378(9785):3–4. doi:10.1016/S0140-6736(11)60604-1.
3. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41. doi:10.1056/NEJMoa1008862.
4. Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, et al. 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. doi:10.1186/1471-2458-12-392.
5. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011;54:3003–6. doi:10.1007/s00125-011-2313-3.
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. doi:10.2337/diacare.26.1.61.
7. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest*. 2009;39:631–48. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02161.x.

8. Anderwald C, Tura A, Winhofer Y, et al. Glucose absorption in gestational diabetes mellitus during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2011;34:1475–80. doi:10.2337/dc10-2266.
9. WHO Regional Office for Europe. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States: Methodology and summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/2013/country-profiles-on-nutrition,-physical-activity-and-obesity-in-the-53-who-european-region-member-states.-methodology-and-summary-2013> (2013). Zugegriffen: 15. Juli 2015.
10. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105–20. doi:10.1056/NEJMoa0801891.
11. Tamas V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:223–32. doi:10.1016/BAMPPISBNStart978-0-444-53480-4AMPPIISBNEnd\$400017-5.
12. Miner M, Nehra A, Jackson G, et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med*. 2014;127:174–82. doi:10.1016/j.amjmed.2013.10.013.
13. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123:141–58. doi:10.1055/s-0034-1394383.
14. Miner M, Rosenberg MT, Barkin J. Erectile dysfunction in primary care: a focus on cardiometabolic risk evaluation and stratification for future cardiovascular events. *Can J Urol*. 2014;21(Suppl 2):25–38.
15. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, et al. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:97–101. doi:10.2147/DMSO.S71376.
16. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 3):35–43.
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822–30. doi:10.1016/S0090-4295(97)00238-0.
18. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31:1–20. doi:10.1080/00926230590475206.
19. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*. 2009;30(1):23–32. doi:10.2164/jandrol.108.005751.
20. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58:242–54. doi:10.1007/s00125-014-3439-x.
21. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474–80. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
22. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, et al. 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. doi:10.2337/dc06-1772.
23. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. 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. doi:10.1007/s00125-011-2284-4.
24. Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, et al. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:533–40. doi:10.1111/dom.12449.
25. Kacerovsky-Bielesz G, Lienhardt S, Hagenhofer M, et al. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52:781–8. doi:10.1007/s00125-009-1318-7.
26. 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*. 2012;29(5):646–53. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x.
27. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med*. 2010;7(6):571–83. doi:10.1016/j.genm.2010.12.001.
28. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, et al. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1389–91. doi:10.2337/dc08-0194.
29. Göbl CS, Brannath W, Bozkurt L, et al. Sex-specific differences in glycemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Gend Med*. 2010;7(6):593–9. doi:10.1016/j.genm.2010.11.003.
30. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479.
31. 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(4):R1220–6. doi:10.1152/ajpregu.00864.2007.
32. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, 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. doi:10.1056/NEJMoa050613.
33. 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. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
34. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007;176(6):S1–44. doi:10.1503/cmaj.051455.
35. Eliasson M, Jansson JH, Lundblad D, et al. 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 6,776 patients in the Northern Sweden MONICA Study. *Diabetologia*. 2011;54:2538–43. doi:10.1007/s00125-011-2247-9.

36. The EUGenMed, Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv598.
37. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542-51. doi:10.1007/s00125-014-3260-6.
38. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198-206. doi:10.1016/S2213-8587(14)70248-7.
39. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973-80. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
40. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, 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. doi:10.1007/s00125-006-0493-z.
41. Maric C. Sex, diabetes and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F680-8. doi:10.1152/ajprenal.90505.2008.
42. Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, et al. Sex-related differences in the long-term risk of microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:1992-9. doi:10.1007/s00125-011-2144-2.
43. Klimek P, Kautzky-Willer A, Chmiel A, et al. Quantification of diabetes comorbidity risks across life using nation-wide big claims data. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004125. doi:10.1371/journal.pcbi.1004125.
44. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, et al. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:11-24. doi:10.1038/nrendo.2010.171.
45. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, et al. 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;9:187-96. doi:10.1016/j.genm.2012.03.004.



Migration und Diabetes

Kadriye Aydinkoc-Tuzcu · Karin Schindler · Alexandra Kautzky-Willer ·
Bernhard Ludvik · Peter Fasching

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Der Artikel beinhaltet demographische Grundlagen und therapeutische Empfehlungen hinsichtlich medikamentöser Therapie und Diabetes-schulung bei Personen mit Migrationshintergrund. Dabei wird auf spezielle sozio-kulturelle Spezifika Bezug genommen. Der Beitrag versteht sich als Ergänzung zu den generellen Leitlinienempfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft.

Schlüsselwörter Migration · Diabetes mellitus · Medikamentöse Therapie · Schulung · Ramadan

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.

Especially for the fast months Ramadan there are a lot of informations. The most important point is that the patient care must be highly individualized and the management plan may differ for each patient.

Keywords Migration · Diabetes mellitus · Drug therapy · Education · Ramadan

Diese Leitlinie versteht sich als Ergänzung zu den vorliegenden Empfehlungen der ÖDG und bezieht sich auf PatientInnen mit Migrationshintergrund.

Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipien gelten auch bei dieser Personengruppe. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, soziokultureller und -ökonomischer Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein.

Einen besonderen Fall stellt das Fastenmonat Ramadan dar, hierbei Bedarf es besonderer Kenntnisse in der Betreuung des Patienten und dem Umgang mit der Therapie, die individuell auf den einzelnen Patient abgeschnitten werden sollte.

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].

Laut Statistik Austria leben in Österreich 8.415.100 Menschen [2], davon sind insgesamt 1.714.600 als MigrantInnen registriert. Die Gruppe der Zuwanderer der ersten Generation umfasst rund 1.254.300 Personen, jene der Zuwanderer der zweiten Generation zählt rund 460.300 Personen. Die größte Gruppe kommt aus

K. Aydinkoc-Tuzcu (✉) · P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie,
Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich
E-Mail: kadriyeaydinkoc@yahoo.de

K. Schindler · A. Kautzky-Willer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Diabetologie,
Nephrologie, Krankenhaus Rudolfstiftung,
Wien, Österreich

dem ehemaligen Jugoslawien (495.100), gefolgt von TürkInnen (262.800). 44% der MigrantInnen mit Nicht-Österreichischer Staatsbürgerschaft leben in Wien, 118.425 MigrantInnen wurden in den letzten zehn Jahren in Wien eingebürgert [2, 3].

In Österreich wird die Gruppe der an Diabetes mellitus erkrankten Personen derzeit auf rund 573.000 bis 645.000 Menschen geschätzt (rund 8 bis 9%). Die Summe inkludiert dabei rund 430.000 ärztlich diagnostizierte Diabetesfälle (rund 6%) sowie geschätzte 143.000 bis 215.000 undiagnostizierte DiabetikerInnen (rund 2 bis 3%) [4].

Derzeit geht man von einer Diabetesprävalenz von 6–9% bei ÖsterreicherInnen und bis zu 10–12% bei MigrantInnen aus, wobei man von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter PatientInnen ausgeht.

In Wien konnte anhand einer Patientenbefragung eine Diabetesprävalenz bei den türkischen MigrantInnen mit 10% bestätigt werden.

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 MigrantInnen 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 PatientInnen [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 sowie 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, aus [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 *Informationsveranstaltungen* in der jeweiligen Gemeinschaft (*Community*) unter Ein-

beziehung aller beteiligten Interessensgruppen (*Stakeholder*) (z. B. Kulturvereine, 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 (anhand des Vorzeigemodells Wilhelminenspitals) [7]. Interkulturelle Inhalte sollen bereits bei der Ausbildung der Angehörigen von Gesundheitsdiensten (DiabetesberaterInnen, DiätologInnen, Pflegepersonal, ÄrztInnen etc.) eingebracht werden. Zudem empfiehlt es 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 muttersprachlichen 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 miteinbezogen werden.

Unter der Berücksichtigung, 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).

Fastenmonat Ramadan

Weltweit leben ca. 1,6 Mrd. Menschen mit islamischem Religionsbekenntnis. Ramadan ist der Fastenmonat der Muslime und neunter Monat des islamischen Mondkalenders. In diesem Monat wurde nach islamischer Auffassung der Koran herabgesandt [9].

Fasten zählt zu einer der fünf Pflichten eines jeden Moslems. Die Fastenzeit beträgt einen Monat, während der Fastenzeit darf vom Sonnenaufgang (Sehar) bis zum Sonnenuntergang (Iftar) keine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr erfolgen. Die Fastenzeit verschiebt sich jährlich um etwa 10 Tage nach vor im Jahreslauf.

Menschen mit chronischen Erkrankungen (unter anderem auch Schwangere und Stillende) sind nicht zum Fasten verpflichtet. Viele gläubige Moslems beharren jedoch auf dem Fasten, sollten dies jedoch nur unter ärztlicher Begleitung tun [8]. Laut EPIDIAR-Studie [12] fasten rund 50 Mio. Menschen mit Diabetes mellitus jährlich in der Fastenzeit.

Die Fastenzeit stellt eine besondere Anforderung an Menschen mit Diabetes dar. Wenn ein Diabetiker fasten möchte, müssen Einnahmen und Dosierungen der Medikamente an die neuen Essgewohnheiten angepasst werden. Da die Hauptmahlzeit bei Sonnenuntergang ist, kommt es zu einer Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus.

Entsprechend diesem Rhythmus bedarf es einer Umstellung bzw. Dosisadaptierung einiger Medikamente, insbesondere der Insulintherapie – hierbei hat vor allem die Vermeidung von Hypoglykämien Vorrang.

Dosierungsvorschläge [9]

Metformin alleine

Die Dosierung kann belassen werden, die Einnahme erfolgt bei Sehar und Iftar. Bei einer 2-maligen Einnahme (von z. B. 1000 mg Metformin) ist die Dosierung zu belassen. Bei einer 3-maligen Einnahme (von z. B. Metformin 500 mg) ist die Einnahme von Metformin 500 mg zu Sehar und 1000 mg zu Iftar zu empfehlen.

Acarbose alleine

Die Weitereinnahme der Dosierung ist ohne Änderung bei Sehar und Iftar zu empfehlen.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Hier bedarf es folgender Umstellung: Statt der morgendlichen Einnahme ist die Gabe von SH zu Iftar zu

empfehlen. Weiters wird, um Hypoglykämien zu vermeiden, eine Dosisreduktion um 25% empfohlen. Bei einer 2-maligen Gabe empfiehlt es sich, die Morgendosierung um 25% zu reduzieren und die Einnahme zum Iftar sowie die abendliche Dosierung um 50% zu reduzieren und dessen Einnahme zu Sehar.

Glitazone alleine

Die Einnahme wird ohne Dosisreduktion zum Iftar empfohlen.

Dipeptidyl peptidase-4-Inhibitoren alleine

Rezente Daten zeigen eine sichere Therapiealternative der DPPIV-Inhibitoren (v. a. Vildagliptin, Sitagliptin) im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen während der Fastenzeit [11]. Durch die Einnahme von DPPIV-Inhibitoren konnte ein geringeres Risiko sowohl für leichte, symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu SH verzeichnet werden [10, 11]. Deshalb können DPPIV-Inhibitoren als sichere orale Medikation während der Fastenzeit eingenommen werden [10, 11]. Es zeigte sich im HbA1C-Wert keine signifikante Differenz zu SH [11].

Die Dosierung vom DPPIV-Inhibitor wird nicht verändert, die Einnahme erfolgt jedoch zum Iftar [9].

SGLT-2-Hemmer

Es bestehen derzeit keine Daten zu Ramadan. Trotz geringem Hypoglykämierisiko und bedingt durch die renale Glukosurie ist eine Gewichtsreduktion vom Vorteil, jedoch in Anbetracht der Gefahr einer diabetischen Ketoazidose ist Vorsicht geboten [13].

Kombinationspräparate unterschiedlicher Substanzklassen

Hierbei bedarf es der Berücksichtigung der hypoglykämischen Effekte und entsprechender Dosierungsempfehlung bzw. -adaptierungen der jeweiligen Substanzgruppen, wie bereits oben erwähnt.

Insulintherapieeinnahme während der Fastenzeit [9]

BOT – basal unterstützte orale Therapie

Es wird empfohlen, die Basalinsulindosierung um 30% zu reduzieren. Die orale Medikation ist laut der oben angeführten Empfehlung zu dosieren.

CT–konventionelle Insulintherapie

Hierbei wird eine Reduktion der Dosierung um insgesamt 25% empfohlen. Am Vortag der Fastenzeit sollte mit der reduzierten Dosis begonnen werden, die morgendliche Insulingabe am ersten Fastentag sollte erst zum Iftar dosisreduziert erfolgen (Beispiel: anstelle von 40 IE werden 30 IE verabreicht). Die nächste Insulingabe erfolgt zu Sehar (Beispiel: anstelle von 30 IE werden 20 IE verabreicht).

ICT – intensiviert konventionelle Insulintherapie

Hierbei bedarf es einer Dosisanpassung: Die Bolusgabe erfolgt nach Nahrungsmenge und -zufuhr. Die Basalinsulindosierung sollte um 25% reduziert verabreicht werden.

Weitere Einflussfaktoren

In besonderen Fällen kann es förderlich oder nötig sein, dass Patient und Behandler das gleiche Geschlecht haben. Religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften (wie oben erwähnt) sind ebenso zu berücksichtigen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

K. Aydinkoc-Tuzcu hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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 gibt K. Aydinkoc-Tuzcu an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

K. Schindler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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. P. Fasching legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. N. N. Conference of European Statisticians recommendations for the 2010 censuses of population and housing, Herausgeber. United Nations; 2006.
2. Statistik Austria. Mikrozensus-Arbeitserhebung (Durchschnitt aller Wochen eines Jahres), 18.3.2015.
3. Statistik A. Bevölkerung zu Jahresbeginn seit 1981 nach zusammengefasster Staatsangehörigkeit. In: Austria S, Herausgeber. 2008.
4. Bundesministerium für Gesundheit, Diabetesbericht. www.oedg.org/pdf/diabetesbericht_2013.pdf (2013).
5. Statistik A, Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007, Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend. Sozio-demographische und sozio-ökonomische Determinanten von Gesundheit; 2007.
6. Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A, Merbach M, Siefen RG. Migration und Gesundheit. Psychosoziale Determinanten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2006;9:873–83.
7. Gesundheitspreis der Stadt Wien. www.wien.gv.at/rk/msg/2011/12/15006.html (2011). Zugegriffen: 1. Sept. 2012.
8. DMW – Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift. Stuttgart: Thieme; 2009.
9. Ramadan specific guidelines for doctors. Baqai Institute of Diabetology and Endocrinology, Baqai Medical University, www.ramadandiabetes.com/ForDoctors.html (2013).
10. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients, "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aziz%20KM%5Bauth%5D" Kamran MA Aziz, Diabetes Metab Syndr Obes. 2015; 8: 207–211; Published online 2015 Apr 16. doi: 10.2147/DMSO.S54683
11. Loh HH, Yee A, Loh HS, et al. Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and meta-analysis. Prim Care Diabetes. 2015;pii: S1751-9918 (15)00121-7. doi:10.1016/j.pcd.2015.09.001.
12. Salti I et al, A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study, Diabetes Care, 2004 Oct;27(10):2306–11.
13. Ali S, et al. Diabetic Medicine 2016;DOI:10.111/dme.13080



Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus

Raimund Weitgasser · Heidemarie Abrahamian · Martin Clodi ·
Sandra Zlamal-Fortunat · Heinz F. Hammer

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) bei Diabetes-Patienten ist häufig und die ursächlichen Zusammenhänge sind wechselnd, wobei sowohl Erkrankungen des exokrinen als auch des endokrinen Pankreas auslösend sein können. Auf Basis der fäkalen Elastase-1 erhobene Studiendaten beschreiben Prävalenzen von 10–30% mit schwerer und 22–56% mit moderater EPI bei Patienten mit Typ 1 Diabetes sowie Raten von 5–46% bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. Aller-

dings berichten nicht alle Patienten über die klassischen Symptome mit Durchfällen, Steatorrhoe und Gewichtsabnahme. Die invasive Diagnostik ist der heute kaum mehr verfügbare Goldstandard. Unter den nicht-invasiven Tests weist die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Die Testung auf fäkale Elastase-1 sollte 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 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 werden, auch eine Behandlung mit oralen Diabetespräparaten ist – zumindest initial – oft ausreichend.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Exokrine Pankreasinsuffizienz

Exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus

Summary Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in diabetic patients is frequent. Studies based on fecal elastase-1 measurement give prevalence rates of 10–30% of severe and 22–56% of moderate EPI in type 1 and rates of 5–46% in type 2 diabetic patients. Nevertheless, not all

R. Weitgasser (✉)
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich
E-Mail: raimund.weitgasser@pkwd.at

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

M. Clodi
Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz,
Linz, Österreich

M. Clodi
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

S. Zlamal-Fortunat
1. Medizinische Abteilung, Klinikum Klagenfurt,
Klagenfurt, Österreich

H. F. Hammer
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,
Medizinische Universitätsklinik Graz,
Graz, Österreich

patients report typical symptoms like diarrhea, steatorrhea and weight loss. For noninvasive testing the determination of fecal elastase-1 has the highest sensitivity and specificity. This test should be performed at least in all symptomatic patients. As differential diagnosis celiac disease (with a prevalence of about 3–5% of type 1 diabetic patients), autonomic neuropathy, but also diseases like irritable bowel syndrome and gastrointestinal tumors have to be taken into account. Patients with symptoms and a fecal elastase-1 < 100 µg/g should be treated with pancreatic 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. However, improvement of glucose metabolism has not been demonstrated consistently. A pancreatogenic diabetes, also termed as type 3c diabetes, has not necessarily to be treated with insulin, often—at least initially—treatment with oral antidiabetic drugs is sufficient.

Keywords Diabetes mellitus · Exocrine pancreatic insufficiency

Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes

Als Goldstandard zur Diagnose der EPI gelten invasive (Enzym-)Messungen, die eine endoskopische Untersuchung mit Aspiration von Duodenalsekret nach intravenöser Verabreichung von Sekretin und Cholezystokinin oder einer Testmahlzeit notwendig machen [24]. Diese sind heute weltweit kaum noch verfügbar. 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 für die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl. Damit wurden vergleichbare EPI-Prävalenzen zwischen 10 und 56% bei Patienten mit Typ 1 Diabetes beschrieben [14, 16, 18, 21, 22, 25, 34]. Eine schwere EPI, definiert als Elastase-1-Konzentration im Stuhl < 100 µg/g, wurde dabei bei 10–30% 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 [4, 16, 18, 34, 35, 40]. Allerdings findet sich in den verschiedenen Untersuchungen mit teils geringen Patientenzahlen eine breite Streuung. Eine große Klassifikationsstudie mit 1922 Diabetes-Patienten prüfte anhand der verfügbaren Befunde und Daten die bisherige Diabetes-Klassifikation [10]. 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 „anderen spezifische Diabetes-Typen“ zuzuordnen waren [19]. Ältere Publikationen

sprechen von einer deutlich niedrigeren Prävalenz von nur 0,5–1,15% pankreatopriv bedingter Diabetesfälle [2, 13].

Pathophysiologie der Doppelerkrankung des Pankreas

Bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas 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 Betazellregeneration mit folgender Reduktion der Betazellmasse [3, 20, 41]. Bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz oder neu manifestiertem Diabetes nach akuter Pankreatitis liegt in ca. 40% eine EPI vor [6].

Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Wegweisend ist hierzu die Anamnese. Typisch für eine EPI sind Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blähungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Übelkeit und Erbrechen [26]. Patienten mit einer Steatorrhoe, welche sich allerdings erst bei einer Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion um 60–90% entwickelt, sind gefährdet für eine Mangelernährung [26]. Dabei besteht eine eindeutige Korrelation zwischen niedrigen Stuhl-Elastasewerten, erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und einer Osteoporose [32, 39, 40]. Eine verminderte Aufnahme fettlöslicher Vitamine kann zu Mangelzuständen führen [37].

Bei entsprechender Symptomatik folgt zur weiteren Diagnostik ein Funktionstest. Die Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl mittels Immunassay gilt als Standardtest, welcher mit invasiven Tests und den mittels ERCP erhobenen Befunden korreliert [15, 30, 38]. 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 anreichert detektieren lässt [25]. 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% [29, 37].

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 [5, 9, 11, 17, 31, 33].

Differentialdiagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen ergeben sich aus der genannten Symptomatik der EPI [26]. Bei Diabetes-Patienten ist zusätzlich an eine autonome Neuropathie des Magen-Darm-Traktes sowie an gastrointestinale Nebenwirkungen oraler Antidiabetika (Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga) zu denken [1]. Auch Zuckeraustauschstoffe, wie die häufig verwendete Fruktose oder Sorbit, können bei Unverträglichkeit vergleichbare Symptome verursachen. 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 [28]. Zusätzlich ist der Abschluss eines Pankreaskarzinoms wichtig, welches bei Diabetes im Vergleich zur nicht diabetischen Bevölkerung häufiger auftritt.

Weitere Differentialdiagnosen sind in Tab. 1 zusammengefasst [23, 27].

Tab. 1 Differentialdiagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

| Differentialdiagnose | Diagnostische Optionen |
|---|--|
| Reizdarmsyndrom | Anamnese (Rom-Kriterien) |
| Funktionelle Dyspepsie | Sonographie, Endoskopie, Rom-Kriterien |
| Gastroösophageale Karzinome | Gastroskopie, Koloskopie, Sonographie, CT |
| Magenentleerungsstörung | (Kontrastmittel-)Sonographie, Szintigraphie |
| Gallenwegserkrankungen | AP, GGT, Bili, ALAT, ASAT, Sonographie, CT, MRT, MRCP, Endosonographie, ERCP |
| Pankreastumor | CT, Endosonographie, MRCP, ERCP |
| Leber | AP, GGT, Bili, ALAT, ASAT, Sonographie |
| Zöliakie | Transglutaminase-IgA-Antikörper, endomysiale Antikörper, Biopsie aus Pars desc. duodeni |
| IgA-Mangel | IgA quantitativ |
| Entzündliche Darmerkrankungen | Koloskopie, Dünndarm MR, Stuhl-Calprotectin |
| Bakterielle Dünndarmfehlbesiedelung | Glukose-Wasserstoff-Atemtests, Kultur des Dünndarmaspirats, Dünndarm-MR |
| Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) | Oberbauch-Sonographie, ALAT, ASAT, GGT, AP, Bili |
| Autonome Neuropathie des Magen-Darm-Trakts | Magenentleerungsszintigraphie, Abschluss/Nachweis von Neuropathie-Symptomen an anderen Organen |
| Nebenwirkungen der Diabetestherapie, z. B. Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga | Anamnese |

Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die Therapie der EPI besteht in einer dem Ausmaß der EPI sowie der Ernährung angepassten, 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 [7–9, 12, 26, 28, 36, 37, 40].

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.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

R. Weitgasser, H. Abrahamian, M. Clodi und H. F. Hammer haben von folgendem Unternehmen, das auch förderndes Mitglied der ÖDG ist, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott.

S. Zlmal-Fortunat hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Publikation.

Literatur

1. Abholz HH, Ellger B, Gries A, et al. Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. Aktualisierung 01/2015. www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de. pp71;92;125.
2. 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.
3. 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).
4. Bretzke G. [Diabetes mellitus and exocrine pancreas function]. *Z Gesamte Inn Med*. 1984;39:388–90.
5. 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.
6. Das SL, Kennedy JI, Murphy R, et al. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):17196–205.
7. 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;56(1):1–5.
8. Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):541–6.
9. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980;19:198–204.

10. 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.
11. 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.
12. 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;33(10):1152-61.
13. Günther O. Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Berlin: Akademie; 1961.
14. 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.
15. 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.
16. 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. Pancreatol. 2002;2:30-3.
17. 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. Pancreatol. 2003;3:395-402.
18. 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.
19. 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.
20. 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;3(4):234-43.
21. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. Z Gastroenterol. 2001;39:823-30.
22. Kaufmann C. Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im diabetologischen Krankengut. Inauguraldissertation. Justus-Liebig-Universität Gießen; 2008.
23. 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.
24. Lankisch P. Pankreasfunktionstests – ist der beste gerade gut genug? Dtsch Ärztebl. 1999;96:344-6.
25. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. Digestion. 1982;25:211-6.
26. Layer PFJ, Ledochowski M, Beglinger C, Hardt PD, Hammer H. Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz. J Gastroenterol Hepatol Erkr. 2008;6:28-33.
27. Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. Gastroenterology. 1997;112:1624-34.
28. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(7):405-15.
29. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut. 1996;39:580-6.
30. 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.
31. Mancilla AC, Hurtado HC, 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.
32. 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.
33. 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.
34. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. Int J Endocrinol. 2015. (Epub 2015 Mar 29).
35. 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.
36. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):337-47.
37. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of at-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatol. 2013;13(3):238-42.
38. 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.
39. Teichmann J, Lange U, 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.
40. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, Club AP. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Aust. 2010;193(8):461-7.
41. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. Pancreas. 2011;40(7):1006-11.



Positionspapier der ÖDG: Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen

Martin Clodi · Michael Resl · Heidemarie Abrahamian · Bernhard Föger · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Bei kritisch kranken Patienten kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche eindeutig mit einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert ist. Der aktuell verfügbaren Datenlage entsprechend sollte eine intravenöse Insulintherapie bei Blutzuckerwerten > 180 mg/dl begonnen werden und ein Zielbereich zwischen meist 140–180 mg/dl angestrebt werden.

Schlüsselwörter Kritisch kranke Patienten · Blutzuckersenkende Therapie · Diabetes mellitus

Treatment of hyperglycemia in adult, critically ill patients

Summary In critical illness hyperglycemia is associated with increased mortality. Based on the currently available evidence, an intravenous insulin therapy should be initiated when blood glucose is above 180 mg/dl. After initiation of insulin therapy blood glucose should be maintained between 140 and 180 mg/dl.

Keywords Critically ill · Glucose lowering · Diabetes mellitus

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Institut für Kardiometabole Forschung,
Linz, Österreich
E-Mail: martin.clodi@medinterne.at

M. Clodi · M. Resl
ICMR - Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
JKU Linz, Österreich

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

B. Föger
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz,
Bregenz, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg,
Salzburg, Österreich

Diese Leitlinie wurde für die Therapie von erwachsenen, kritisch kranken Patienten erstellt. Die Graduierung der Evidenz erfolgte entsprechend den aktuellen Empfehlungen der American Diabetes Association (2016). Seit dem Jahr 2012 haben sich, basierend auf der nun aktuellen Datenlage, die prinzipiellen Empfehlungen nicht wesentlich verändert.

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 entwickelt. 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 mg/dl 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 zufolge 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 intensiviertere 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 diesen Ergebnissen konnte eine Studie von Van den Berghe et al. eine Reduktion der Mortalität durch eine intensiviertere Blutzuckertherapie bei Patienten einer chirurgischen Intensivstation darstellen

[7]. In dieser Studie wurden Blutzuckerwerte zwischen 80 und 110 mg/dl angestrebt.

Eine Metaanalyse von Griesdale et al., welche die Daten aller wichtigen Studien beinhaltet, konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 7 %, bewirkt durch eine intensiviertere Insulintherapie, zeigen [3].

Die meisten Studien haben belegt, dass eine intensiviertere 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.

In jedem Fall sollte ein Blutzuckerwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden [2].

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 Glukokortikoidtherapiedosen, 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 und 180 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel A).
- In bestimmten Kollektiven (chirurgische Intensivstation, elektive Eingriffe) sollten Blutzuckerwerte zwischen 110 und 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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

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

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

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

B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly,

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

R. Weitgasser hat in Bezug auf diese Leitlinie keinen Interessenkonflikt.

Literatur

1. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:1089–101.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S99–104
3. 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;180(8):821–7.
4. 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;154(4):260–7.
5. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933–44.
6. 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;360(13):1283–97.
7. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone.* 2003;5(2):56–63.

Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus

Heidemarie Abrahamian · Alexandra Kautzky-Willer · Angelika Rießland-Seifert · Peter Fasching ·
Christoph Ebenbichler · Peter Hofmann · Hermann Toplak

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Diabetes mellitus ist häufig mit psychischen Erkrankungen assoziiert. Depressive Störungen kommen bei diabetischen PatientInnen doppelt so häufig vor wie in der nicht-diabetischen Population. Andere psychische Erkrankungen, die gehäuft mit Prädiabetes und Diabetes mellitus vorkommen, sind kognitive Dysfunktionen bis zur Demenz,

auffälliges Essverhalten, Angststörungen, Schizophrenie, bipolare Störungen und Borderline -Persönlichkeitsstörungen. Die ungünstigen Auswirkungen dieser Koinzidenz auf den Stoffwechsel sind nachhaltig und manifestieren als schlechtere metabolische Kontrolle und vermehrte mikro- und makroangiopathische 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 Verringerung der Inzidenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit psychischen Erkrankungen, die konsekutive Reduktion von Spätfolgen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

H. Abrahamian (✉)

Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Baumgartner Höhe 1,
1140 Wien, Österreich
E-Mail: heidemarie.abrahamian@wienkav.at

A. Kautzky-Willer

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

A. Rießland-Seifert

I. Psychiatrische Abteilung mit Zentrum für Psychotherapie und
Psychosomatik, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe,
Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

P. Fasching

5. Medizinische Abteilung Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich

C. Ebenbichler

Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

P. Hofmann

Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

H. Toplak

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

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Psychische Erkrankungen · Depression · Demenz · Therapieadhärenz · Psychopharmaka

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 with a higher incidence of diabetes mellitus are cognitive impairment, dementia, disturbed eating behaviour, anxiety disorders, schizophrenia, bipolar disorders and borderline personality disorder. 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 care system. The intentions behind this position paper are to rise awareness of this special set of problems, to intensify cooperation between involved health care providers and to reduce incidence of diabetes mellitus as well as morbidity and mortality from diabetes in this patient group.

Keywords Diabetes mellitus · Mental disorders · Depression · Cognitive impairment · Adherence · Psychotropic drugs

Einleitung

Menschen mit somatischer Morbidität in Kombination mit einer schweren psychischen Erkrankung weisen eine signifikant kürzere Lebenserwartung und eine zwei bis dreifach 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, Angststörungen, Essstörungen und kognitive Defizite.

In rezenten Publikationen wird „diabetes distress“ als Diagnose für PatientInnen, die die diagnostischen Kriterien einer Depression nicht erfüllen, beschrieben. Diabetes-spezifischer Stress wird bei Typ 1 und bei Typ 2 Diabetes mellitus beobachtet und kann im weitesten Sinn auch mit subklinischer Depressivität umschrieben werden. Die Häufigkeit liegt mit 18–35% relativ hoch. Eine Assoziation mit HbA1c, Selbsteffektivität, Lebensqualität und Therapieadhärenz wird in der Literatur beschrieben [2, 3].

Die erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen sowie bipolaren Störungen ergibt sich aus charakteristischen Besonderheiten der psychiatrischen Erkrankung in Kombination mit potenziellen Nebenwirkungen von bestimmten Psychopharmaka (s. weiter unten) [1, 4, 5].

Die Häufigkeit des Auftretens von psychischen Ko-Morbiditäten 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 Stoffwechsellkontrolle bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus ist in der Regel ungünstig und signifikant und beeinflusst die Entwicklung von mikro- und makroangiopathischen Spätschäden [1, 6, 7].

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 Verringerung der Inzidenz von diabetischen Neuerkrankungen, 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, 8–10].

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 [10].

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%) [11]. Wie auch in der nicht-diabetischen Population sind Frauen häufiger betroffen als Männer (23,8% versus 12,8%).

Als ursächlich werden psychische Belastung durch das Bestehen einer chronischen Erkrankung wie psychogener Stress durch Diagnose und Behandlung und gemeinsame pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Die jüngst publizierten Daten der Diabetes Attitudes Wishes and Needs Study 2 (DAWN2) bestätigen belastende Probleme bei PatientInnen mit Diabetes mellitus bezogen auf Lebensqualität, Selbstmanagement, Einstellungen zur Krankheit sowie mangelhafte soziale Unterstützung über mehrere Länder hinaus [12].

Subklinische Inflammation und Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse bzw. des sympathischen Nervensystems werden im Rahmen der Depressionsentstehung bei Diabetes mellitus und anderen somatischen Erkrankungen als kausal diskutiert [6, 8–10].

Die Interferenz der Depression mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung dürfte von der Anzahl und Schwere der psychischen Symptome linear abhängig sein [13]. 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 [7].

Ein Screening auf das Vorliegen einer Depression ist insbesondere bei PatientInnen mit problematischer Diabeseinstellung sinnvoll und zielführend. Hierfür hat sich z. B. der Zwei-Fragen-Test bewährt [14]:

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 durchgehender Zeitraum von mindestens zwei 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, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und WHO-Five-Well-Being Index (WHO-5, <http://who-5.org/>) sinnvoll ist [15, 16].

Therapeutisch empfiehlt sich neben psychotherapeutischen Maßnahmen bei Notwendigkeit (zumeist ab mittelgradigen und schweren depressiven Episoden) die Verordnung von antidepressiver Medikation. Das Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva umfasst je nach Substanzklasse Gewichtszunahme, Erhöhungen der Blutzuckerwerte, Verlängerung der QT-Zeit (Citalopram und Escitalopram), Hyperprolaktinämie, Sexualfunktionsstörungen und andere [17]. Serotonin Noradrenalin Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sind gegenüber selektiven Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wegen der möglichen Nebenwirkung sexuelle Dysfunktion die zu bevorzugenden Substanzen. Eine Studie mit dem selektiven SNRI Milnacipran zeigte gute Effekte sowohl auf die depressive Symptomatik als auch sekundär auf Stoffwechselfparameter ohne Verschlechterung der sexuellen Dysfunktion [9]. Mirtazapin weist die größte Wahrscheinlichkeit für eine Gewichtszunahme auf. Bupropion als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederauf-

nahememmer weist eine gute Wirksamkeit auf, aber auch ein erhöhtes Risiko für zerebrale Krampfanfälle unter antidiabetischer Medikation oder Insulin [18].

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 und andere eingeteilt. Angststörungen treten bei diabetischen PatientInnen häufiger auf als in der nicht-diabetischen Population, wobei lediglich für generalisierte Angststörungen und für Panikstörungen ausreichende Daten vorliegen [19, 20]. Speziell diabetesbezogene 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 [17].

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 kommt gestörtes Essverhalten ohne die Diagnosekriterien für Essstörung zu erfüllen, in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vor als in der nicht-diabetischen Population [21, 22].

Für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in der Literatur Hinweise vor, die auf ein vermehrtes Auftreten von Bulimie, Binge Eating Disorder und andere Essstörungen wie Night Eating Disorder schließen lassen. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent [17, 21, 22].

Zu beachten ist in jedem Fall, dass die Komorbidität Essstörung zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, zu einem vermehrten Auftreten von Retinopathie und Neuropathie und zu einer erhöhten Frequenz von Krankenhausaufenthalten wegen diabetischer Ketoazidose führt [22].

Insbesondere bei jüngeren PatientInnen mit instabiler Metabolik und signifikanten Gewichtsschwankungen sollte an Bulimie, Binge-Eating-Disorder oder Insulin-

Tab. 1 Stoffwechselwirkungen von Antidepressiva (modifiziert nach Ress et al. [33])

| | Substanz | Gewicht | Plasmaglukose |
|-----------------------------|--|---------|---------------|
| Trizyklische Antidepressiva | Amitriptylin, Nortriptylin | +/- | +/- |
| MAO-Inhibitoren | Phenelzin, Tranylcypromin | +++ | - |
| | Moclobemid | 0/- | NA |
| SSRI | Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, u. a. | +/- | 0/- |
| SNRI | Duloxetin, Venlafaxine, Milnacipran | 0/- | 0 |
| Andere | Bupropion | 0/- | 0 |
| | Mirtazapin | ++ | 0/+ |

Gewicht: +++ deutliche, ++ moderate, 0/+ minimale bis keine Gewichtszunahme. 0/- minimale bis keine Gewichtsabnahme. +/- uneinheitliche Angaben
 Plasmaglukose: 0/+ nicht eindeutig nachgewiesener Anstieg, 0/- nicht eindeutig nachgewiesene Reduktion, - Reduktion, +/- unterschiedliche Angaben zu Auswirkungen auf die Plasmaglukose. 0 keine Auswirkungen
 NA no data available

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 [22].

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 Therapieadhärenz, selbstschädigendes Verhalten oder Substanzmissbrauch auf. In einer aktuellen Studie lag die altersstandardisierte Prävalenz von metabolischem Syndrom bei Borderline-PatientInnen 2-fach höher als in der psychisch gesunden Kontrollgruppe (23,3 vs. 10,6%) [23]. Die Prävalenz von Diabetes mellitus wird mit 9% angegeben [24]. Die Ursachen dafür dürften multifaktoriell sein, wobei auch teilweise die verordneten Psychopharmaka zur Diabetesmanifestation beitragen können.

Die wichtigste Basis für das weitere ärztliche Management besteht in der Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung.

Schizophrene und bipolare Erkrankungen

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist bei PatientInnen mit schizophrenen, schizoaffectiven und bipolaren Erkrankungen zwei bis dreifach höher als in der Normalbevölkerung. PatientInnen mit einer schweren psychischen Störung erkranken an Diabetes mellitus im Durchschnitt 10–20 Jahre früher als die Normalbevölkerung. Die Ursachen dafür dürften nach aktuellem Wissensstand multifaktoriell sein, wobei folgende zu nennen sind: krankheitsspezifische Faktoren, niedriger sozioökonomischer Status, in dessen Folge ungesunder Lebensstil (Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel) [1, 25, 26], ungenügende medizinische Versorgung und nicht zuletzt ungünstige Nebeneffekte bestimmter Psychopharmaka [1, 18]. Die meisten Studien zeigen, dass metabolische Auffälligkeiten bald nach Behandlungsbeginn mit Neuroleptika auftreten, die bei ca. 12–13% dieser PatientInnen zu einem manifesten Diabetes mellitus führen [23]. Ebenso kommt es zu einer Kumulation weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie und meta-

bolischem Syndrom. In den Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) wurde gezeigt, dass ein Drittel der PatientInnen mit Schizophrenie signifikante unbehandelte metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies [25].

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 [27].

Die größte Herausforderung bei schwerverlaufenden 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 Gesamtbehandlungsplans eine möglichst individuell abgestimmte psychopharmakologische Behandlung, eine somatisch-medizinische Diagnostik und Betreuung sowie verschiedene unterstützende sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen.

Kognitive Störungen

Die Klassifikation der Demenz erfolgt nach dem ICD-10-Code in Demenz bei Alzheimer Krankheit, vaskuläre Demenz, Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen, nicht näher bezeichnete Demenz und andere Demenzformen. Sowohl mit Typ 1 Diabetes mellitus als auch mit Typ 2 Diabetes mellitus werden strukturelle zerebrale Veränderungen mit klinischen Manifestationen, wie kognitive Defizite und Demenz assoziiert. In großen, epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass vaskuläre und Alzheimer Demenz bei diabetischen PatientInnen gehäuft auftreten. Bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist das Risiko für eine vaskuläre Demenz zwei- bis vierfach erhöht und das Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken, 1,5-2-fach erhöht [28]. Die Kausalität des Diabetes mellitus ist wahrscheinlich durch das Auftreten von multiplen Risikofaktoren wie Glykämie, Hypertonie, Dyslipidämie, kardiale Erkrankungen u. a. zu erklären. Persistierende Hyperglykämie scheint eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer zerebralen Dysfunktion zu spielen [29]. Passagere kognitive Einschränkungen durch akute Blutzuckeränderungen, wie Hypo- und Hyperglykämie sind bekannt und werden in diesem Kapitel nicht näher bearbeitet.

Die Heterogenität sowohl der diagnostischen Methoden als auch der untersuchten Populationen erschwert konklusive Aussagen über die Assoziation Diabetes Typ 1 und die Entwicklung von kognitiven Störungen. In der prospektiven Längsschnittstudie Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC-Nachfolgestudie des DCCT)

über einen Zeitraum von 18 Jahren, zeigten sich keine substanziellen kognitiven Defizite [30]. In einer interessanten Studie zu morphologischen Veränderungen des Gehirns wurden 95 jugendliche PatientInnen mit Typ 1 DM und 49 Geschwister als Kontrollpersonen, im Alter zwischen 7–17 Jahren untersucht. Die Frequenz von schweren Hypoglykämien und HbA1c-Werte als Ausdruck der Glykämie-Exposition wurde dokumentiert und eine entsprechende Stratifizierung vorgenommen. PatientInnen mit höherer Frequenz von schweren Hypoglykämien wiesen ein größeres Hippocampus-Volumen auf als PatientInnen mit einer niedrigeren Frequenz von schweren Hypoglykämien [31].

In einer Substudie der ACCORD-Studie, der ACCORD Memory in Diabetes (MIND)-Studie, wurde der Zusammenhang zwischen Glykämie und kognitiver Funktion an einer großen Population mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht [32]. Der Glykämie-Status wurde mittels Nüchternblutzucker und HbA1c ermittelt. Für die Beurteilung der kognitiven Funktion wurde der DSST-Score (Digit Symbol Substitution-Test) und für die Evaluierung der Hirnstruktur wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Obwohl das totale Hirnvolumen in der Gruppe mit intensiverer Diabetes-therapie signifikant höher war, zeigte sich kein Unterschied im DSST-Score zwischen intensiverer und Standardtherapie.

Für die Praxis relevant ist die ungünstige Auswirkung der kognitiven Defizite auf das erforderliche Selbstmanagement der Diabeteserkrankung. Für die Diagnostik eignen sich unter anderem folgende etablierte Tests: Demenz-Detektions-Test (DemTect), Mini-Mental-Status-Test (MMST) und der Uhrentest.

Psychopharmaka und Stoffwechsel

Für die erhöhte Morbidität und Mortalität von psychisch kranken PatientInnen werden auch die teils stark ausgeprägten metabolischen Nebenwirkungen zahlreicher Psychopharmaka (viele Antipsychotika, manche Antidepressiva, Phasenprophylaktika) verantwortlich gemacht [1, 18, 33] (Tab. 2). Zu den wichtigsten metabolischen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, eine Erhöhung des Risikos an Diabetes zu erkranken und die Entwicklung eines atherogenen Lipidprofils.

Generell liegt ausreichende Evidenz für den Zusammenhang zwischen antipsychotischen Medikamenten und erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus vor, allerdings ist dieses Risiko 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 1,15–1,51) angegeben [1]. 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

Tab. 2 Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika (modifiziert nach [18, 33])

| Substanz | Gewichtszunahme | DM-Risiko | Dyslipidämie Risiko |
|-------------|-----------------|-----------|---------------------|
| Clozapine | +++ | + | + |
| Olanzapin | +++ (5,0 kg) | + | + |
| Risperidon | ++ (2,0 kg) | DI | DI |
| Quetiapine | ++ | DI | DI |
| Aripiprazol | 0/+ | – | – |
| Ziprasidon | 0/+ (0,6 kg) | – | – |

+ minimal, ++ moderat, +++ stark steigernder Effekt. 0/+ möglicher gering steigernder Effekt. – kein Effekt. DI Datenlage inkonklusiv. Zahlen in Klammern: Gewichtszunahme in Kilogramm

Review der vorhandenen prospektiven randomisierten Studien zu der Frage: „Blutzucker und Schizophrenie“, finden sich keine konsistenten signifikanten Unterschiede [34]. 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 oder spezielle Verhaltensmuster und Genetik (s. oben). In den meisten Studien sind häufige Komorbiditäten von schizophrenen Störungen wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit und Depression nicht in die Überlegungen einbezogen [35].

Die Mechanismen, durch welche Antipsychotika Gewichtszunahme induzieren, sind tatsächlich weitgehend ungeklärt. Zahlreiche Hypothesen beschäftigen sich mit Effekten auf den Hypothalamus, einem Antihistamineffekt, einem sedierenden Effekt der Psychopharmaka mit Tagesmüdigkeit und daraus resultierender vermindelter körperlicher Bewegung, einem Effekt auf die Leptinkonzentration und andere [1, 18, 36].

Auch Phasen-Prophylaktika wie Lithiumsalze, Carbamazepin und Valproinsäure, die auch andere Anwendungsgebiete erfolgreich abdecken (z. B. epileptische Krampfanfälle) und häufig und erfolgreich zur Rückfallprophylaxe von depressiven Störungen (und manischer Hochstimmungen) eingesetzt werden, können Auswirkungen auf den Stoffwechsel wie Gewichtszunahme und Hyperglykämie haben.

Eine medikamentös bedingte ausgeprägte Gewichtszunahme kann den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen. Auf sozialer Ebene kann es durch die ästhetische Beeinträchtigung zu einer Stigmatisierung der PatientInnen kommen, die eine weitere Belastung darstellt. Daneben erfordern viele metabolische Nebenwirkungen zusätzliche therapeutische Maßnahmen, was in Summe zu Frustration, schlechter Therapieadhärenz oder Therapieabbruch führen kann. Abschließend ist noch zu erwähnen, dass sowohl typische als auch atypische Antipsychotika eine hohe Potenz für die Ent-

wicklung einer Hyperprolaktinämie haben. Die klinische Relevanz wird in mehreren Studien untersucht.

Compliance – Adherence – Concordance

Bei der Behandlung von PatientInnen mit Diabetes mellitus wurde bereits vor geraumer Zeit festgestellt, dass das Konzept der „Compliance“ (Befolgung, Fügsamkeit) nicht geeignet ist bzw. nicht funktioniert [37]. 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“. PatientInnen sollen für ein sinnvolles Vorgehen und Verhalten gewonnen werden [38]. Das in der Sozialpsychiatrie bewährte Modell des Empowerments ist auch in der Behandlung von diabetischen PatientInnen sehr geeignet [39]. Ziel ist es, die PatientInnen in die Lage zu versetzen bzw. dabei zu unterstützen, dass sie selbst ihr Leben und auch ihre gesundheitlichen Probleme meistern können. Nur wenn es gelingt, eine „gemeinsame Landkarte“ zu entwerfen, wenn die Ziele von Arzt und PatientInnen übereinstimmen, wird die Zusammenarbeit gut funktionieren und in der Folge die Diabetes-einstellung zufriedenstellend sein. In diesem Sinne wird in der Literatur auch der Begriff „Concordance“ verwendet [40].

Diabetes und Selbstgefährdung

Generell ist bei allen PatientInnen mit Diabetes mellitus und psychischer Komorbidität mit einer potenziellen chronischen Selbstgefährdung zu rechnen, v. a. durch mangelnde Therapieadhärenz. Ebenso ist eine erhöhte Suizidgefährdung anzunehmen, es gibt jedoch keinen Konsens bezüglich der Höhe des Risikos, z. B. stellte eine britische Studie fest, dass PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine 11-fach erhöhte Rate von Suizidversuchen mit Insulin aufweisen [41]. Eine Untersuchung von Anfragen an eine Vergiftungszentrale ergab, dass ca. 0,16% aller Anfragen Überdosierungen mit Insulin betrafen, davon 90% in suizidaler oder parasuizidaler Absicht [42]. 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 PatientInnen werden mit Sulfonylharnstoffen verübt. Depressive PatientInnen mit Diabetes mellitus müssen daher ärztlich besonders sorgfältig geführt werden, insbesondere bei Insulintherapie. 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 Insulinverabreichung.

Diabetesschulungen und psychotherapeutische Begleitung

Sorgfältiges Selbstmanagement ist bei PatientInnen 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 PatientInnen berücksichtigt, ist daher ein wesentlicher Grundstein für die Behandlung. 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 behindern können.

In der rezenten Literatur finden sich wenige Daten zum Thema Diabetesschulung bei PatientInnen mit psychischer Komorbidität. Eine ältere Untersuchung zeigt, dass die Kombination aus Diabetesschulung und kognitiver Verhaltenstherapie bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Depression signifikant bessere Auswirkungen auf den HbA1c-Wert zeigte als Diabetesschulung allein [43]. In einer rezenten Studie konnte bei diabetischen PatientInnen mit Depression ein ähnlicher integrativer Ansatz bestätigt werden [44].

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 Stoffwechsellparameter weniger gut belegt. Studien zu dieser Fragestellung weisen in der Regel kleine Fallzahlen und kurze Dauer auf [45–47]. In einem systematischen Review bestätigte sich, dass nicht pharmakologische Therapien, wie psychologische Therapien und Psychotherapie, zwar die depressiven Symptome reduzierten, jedoch häufig nicht zu einer Verbesserung der Metabolik führten [48].

Ein ideales Modell für psychisch kranke PatientInnen würde aus einer Kombination von strukturierter Diabetesschulung (mit Adhärenztraining) und Psychotherapie bestehen, wobei durch diesen integrativen Ansatz sowohl eine Besserung der Depressionssymptome als auch ein besseres Verständnis von Diabetes mellitus mit Steigerung der Therapieadhärenz erreicht werden könnten.

Empfehlungen

Um bei PatientInnen mit der Koinzidenz somatische und psychische Morbidität das metabolische und kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, sollten definierte Screening- und Monitormaßnahmen wahrgenommen werden [1, 3, 17, 49, 50]:

1. Die Erhebung des psychosozialen Status sollte als essenzieller Bestandteil in die Betreuung diabetischer PatientInnen eingeführt werden. Dieser umfasst Lebenssituation und Lebensqualität, Stimmung, Einstellung zur Erkrankung, Erwartungen in Hinblick auf Krankheitsverlauf und Therapie, Verfügbarkeit von Ressourcen und andere.
2. Darüber hinaus sollten alle PatientInnen mit Diabetes mellitus einmal jährlich auf das Vorliegen folgender psychischer Erkrankungen gescreent werden: Diabetes-spezifischer Stress („diabetic distress“), Depression, Angststörung und Essstörung. Ein jährliches Screening auf kognitive Dysfunktion und Demenz empfiehlt sich bei PatientInnen über 65 Jahre.
3. Bei psychisch kranken PatientInnen mit anti-psychotischer oder antidepressiver Therapie ist die Erhebung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren zu Beginn der Therapie und im Verlauf sinnvoll [51]. Folgende Screening- und Monitoring-Empfehlung hat sich in der Praxis bewährt: zumindest einmal jährliches Screening in Hinblick auf die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Hypertonie. Messungen von Nüchternblutzucker, Blutdruck, Bauchumfang und Gewicht sollten einen Monat nach Beginn der Therapie mit Psychopharmaka und anschließend in Abständen von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Bestimmungen von Prolaktin im Serum sind bei für Hyperprolaktinämie prädisponierender Psychopharmaka-Therapie ein bis zweimal jährlich empfehlenswert (Tab. 3).
Schulungen für diese spezielle Patientengruppe sollten angeboten werden.
Die prophylaktische Etablierung einer niedrig dosierten Metformin-Therapie ist bei ungünstiger Entwicklung in Richtung metabolisches Syndrom unter Psychopharmaka-Therapie in Erwägung zu ziehen, bedeutet jedoch einen „Off-Label“-Einsatz.

Tab. 3 Monitoring von Risikofaktoren nach Initiierung einer psychopharmakologischen Therapie (modifiziert nach De Hert et al. [1])

| | Therapiebeginn | Woche 4 | Woche 12–26 | Jährlich |
|------------------|----------------|---------|-------------|----------|
| Vorerkrankungen | X | | | |
| Familienanamnese | X | | | |
| Bewegung | X | | | X |
| Ernährung | X | | | X |
| Nikotin | X | | | X |
| Beratung RF | X | X | X | X |
| Gewicht | X | X | X | X |
| BU | X | X | X | X |
| Blutdruck | X | X | X | X |
| BZ nüchtern | X | X | X | X |
| Lipide | X | X | X | X |
| Prolaktin | X | | | X |

4. Diese Screening- und Monitorleitlinie sowie therapeutische Interventionen wie Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung, Nikotin- und Alkohol-Stopp sollen in interdisziplinärer Kooperation zwischen Allgemeinmedizinern, Internisten-Endokrinologen und Psychiatern umgesetzt werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

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

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

A. Rießland-Seifert hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly.

P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, 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 gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten hat bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. Klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt.

C. Ebenbichler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Austria, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

P. Hofmann hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Servier.

H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teilweise fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Certmedica, Germania Pharmazeutika, Insumed, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, 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.
- Fisher L, Plonsky WH, Hessler D, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? *Diabetes Care*. 2012;35:259–64.
- American Diabetes Association. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care and immunization. Sec. 4. in *Standards of Medical Care in Diabetes – 2015*. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl 1):S20–30.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation 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.
- 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.
- 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, 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 ATE, 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.
- 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.
- Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. Diabetes attitudes, wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet med*. 2013;30(7):767–77.
- 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.
- Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instrument for depression. *J Gen Intern Med*. 1997;12:439–45.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services; 2006.
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RPHADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. 3. aktualisierte Aufl. Bern: Huber; 2011.
- Leitlinie der deutschen Diabetesgesellschaft. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>. Zugegriffen: 12. Aug. 2015.
- Correll CU, Detraux J, Lapeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14:119–36.
- Collins MM, Corcoran P, Perry JJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(2):153–61.
- Ludman E, Katon W, Russo J, et al. 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.
- Markowitz JT, Butler DA, Vokening LK, 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.
- Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with borderline personality disorder: results from a cross-sectional study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(3):205–13.
- Mai Qu, CDÄrcy H, 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.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, 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.
- 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.
- 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;37(12):1901–11.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460–9.
- Seaquist E. The final frontier: how does diabetes affect the brain? *Diabetes*. 2010;59:4–5.
- Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842–52.
- Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236–41.

32. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function in type 2 diabetes ACCORD Memory in Diabetes Study. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969-77.
33. Röss C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler C. Psychopharmaka und diabetes. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(21-22):531-42.
34. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia - a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1682-90.
35. 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.
36. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *Br J Psychiatry.* 2004;184:58-62.
37. Funnell MM, Anderson RM. The problem with compliance in diabetes. *JAMA.* 2000;284(13):1709.
38. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, et al. Improving patient adherence. *Clin Diabetes.* 2006;24(2):71-7.
39. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:561-8.
40. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. *J Med Ethics.* 2006;32:507-10.
41. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil H. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ.* 2004;328(7442):741-2.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Markowitz S, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. Treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics.* 2011;52:1-18.
46. Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, Mosonic CJ, Applegate K, et al. Changes in depressive symptoms and glycemic control in diabetes mellitus. *Psychosom Med.* 2007;69(3):235-41.
47. 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.
48. 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.
49. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:1123-31.
50. 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: 12. Aug. 2015.
51. Correll C, Detraux J, Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14:119-36.



Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus

Peter Fasching · Joakim Huber · Martin Clodi · Heidemarie Abrahamian · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

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 perioperative Stoffwechselkontrolle mittels oraler Antidiabetika und/oder Insulintherapie.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Operation · Perioperatives Management · Internistische Freigabe · Internistische Begutachtung · Orale Antidiabetika · Insulintherapie · Stoffwechselkontrolle

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 antidiabetics and/or insulin therapy.

Keywords Diabetes mellitus · Surgery · Perioperative management · Internal medicine · Consultation oral antidiabetics · Insulin therapy · Metabolic control

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 kurzgehalten, da beim perioperativen Management von Diabetespatienten jeweils individuell auf den Einzelpatienten und die jeweilige Operation abgestimmt werden muss. Aus diesem Grund beinhaltet

P. Fasching (✉) · J. Huber
5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien,
Wien, Österreich
E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

M. Clodi
Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz,
Linz, Österreich

M. Clodi
Institut für Kardiovaskuläre und Metabolische Forschung, JKU,
Linz, Österreich

H. Abrahamian
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital,
Wien, Österreich

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

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 „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 Eingriffes zu 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, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung, periphere arterielle Verschlusskrankheit), die Nieren und das urogenitale System (z. B. Nierenfunktionseinschränkung in Folge von Nephropathie, Infektionen) sowie 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 (Schwerpunkte: Herz, Lunge, Carotiden, Extremitäten inklusive Blutdruckmessung an beiden Armen und Pulsstatus der Beine). 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 Zwölffkanal-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 vorbehandelndem Arzt, Chirurgen und Anästhesisten zu gewährleisten, da das gewählte Anästhesieverfahren einen wesentlichen Einfluss auf die erforderlichen präoperativen Befunde respektive 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 Entzündungsmediatoren 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 rezente Metaanalyse von 14 prospektiven Kohortenstudien ($N=91.094$ Patienten) ergab eine signifikante Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus um 69% (RR 1,69; 95% Confidence Interval (CI), 1,33–2,13) [5]. Eine weitere Metaanalyse von 94 Studien, publiziert zwischen 1986 und 2015, ergab ebenfalls eine Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen um 53% (OR 1,53; 85% Predictive Interval (PI) 1,11–2,12), wobei die Operationslokalisation, das Studiendesign und der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten keine Einfluss hatte [6]. Das Auftreten postoperativer Infektionen war aber mit Hyperglykämie vor (OR 1,88; PI 0,66–5,34) und nach der Operation (OR 1,45; 95% 0,77–3,04) assoziiert. Bei herzchirurgischen Eingriffen war das postoperative Infektionsrisiko bei Diabetes mellitus mit einer OR von 2,03 signifikant höher als bei den übrigen chirurgischen Eingriffen [6]. Auch das Auftreten postoperativer kardiovaskulärer

Komplikationen ist bei Patienten nach kardialen Eingriffen signifikant erhöht [7].

Eine Analyse klinischer Ergebnisse und medizinisch-ökonomischer Folgen ergab bei nicht diabetischen Patienten eine höhere Komplikationsrate, wenn postoperativ wiederholt Blutglukosewerte über 180 mg/dl gemessen wurden, während bei diabetischen Patienten mit vorbestehender Insulintherapie die geringsten postoperativen Komplikationen in hyperglykämischen Bereichen zwischen 180 und 240 mg/dl auftraten [8].

Analoge Ergebnisse zum Einfluss der perioperativen Glukosekontrolle ergab eine Cochrane Analyse aus dem Jahre 2012, welche bei Patienten unter intensivierter perioperativer glykämischer Kontrolle keine signifikante Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse, aber eine erhöhte Hypoglykämierate fand [9].

Dennoch ist prinzipiell eine klare Assoziation von chirurgischen Komplikationen zur vorbestehenden chronischen Stoffwechselkontrolle ist anzunehmen [10].

Zusätzliche Risikofaktoren für Infektionen stellen ausgeprägte Adipositas bzw. mikro- und makroangiopathische Durchblutungsstörungen und das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie dar.

Präoperativ sollte daher 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 Blutzuckerwerte zwischen 110 und 140 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwerte über 180 mg/dl auf Intensivstationen bzw. über 200 mg/dl auf der Normalstation sind zu vermeiden bzw. legen die Einleitung einer Insulintherapie nahe [11].

Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisung.

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 [11].

Für isolierte herzchirurgische Eingriffe hingegen scheinen günstige Ergebnisse (inklusive einer verringerten postoperativen Frühmortalität) für eine strikte perioperative Glukosekontrolle laut einer rezenten Metaanalyse nachweisbar [12].

Perioperative medikamentöse Diabetestherapie

Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für Metformin wird

ein Absetzen des Präparates 24–48 h vor dem Operationszeitpunkt bei elektiven Standardeingriffen (z.B. Appendektomie, Cholezystektomie, orthopädische Operationen etc.) laut aktuellem Zulassungstext empfohlen, aber jedenfalls 48 h vor großen Eingriffen mit zu erwartender postoperativer Intensivpflichtigkeit (z.B. Herz-Thorax-Operationen, große abdominelle Eingriffe etc.), um eine allfällige Kumulation von Metformin aufgrund von Nierenfunktionseinschränkung bzw. Nierenversagen zu verhindern. Zudem verzögert Metformin den Abbau von Laktat in der Leber, welches sich bei größeren Operationen bzw. bei gastrointestinalen Eingriffen vermehrt bilden kann. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Metformin etwa 13 Stunden. Bei sonst gesunden Diabetespatienten genügt vor kleineren Eingriffen ein Pausieren von Metformin am Operationstag [2, 3]. Jedenfalls sollte Metformin postoperativ bis zur Sicherstellung einer adäquaten Nierenfunktion pausiert bleiben.

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.

sGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) sollten am Operationstag jedenfalls pausiert werden, ein Wiederansetzen darf postoperativ erst bei stabiler kardiovaskulärer und metabolischer Situation erfolgen, da unter diesem Therapieprinzip gehäuft Fälle euglykämischer Ketosen bei Eintreten kritischer Erkrankung beobachtet wurden [13].

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 wieder verordnet 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 Blutzuckerwertewerte zu kontrollieren [2–4].

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 Blutglukosekontrollen perioperativ sind erforderlich, um allfällige Korrekturen mittels i. v.-Glukoseinfusion bzw. subkutaner zusätzlicher Gabe von rasch wirksamem Insulin bzw. Insulinanaloga zu gewährleisten.

Patienten mit Basis/Bolusinsulintherapie sollen ebenfalls bei Routineoperationen die vorgesehene Basalinsulindosis applizieren. Korrekturen der Blutglukosewerte-Werte erfolgen in Abhängigkeit von engmaschig durchgeführten Kontrollen mittels Glukoseinfusion oder kurzwirksamen Insulins.

Als Faustregel ist davon auszugehen, dass das Kohlenhydratäquivalent einer „Broteinheit“ (BE=10–12 g Glukose) den Blutglukosewert um 25 bis 50 mg/dl hebt, eine zusätzlich gespritzte Einheit kurzwirksames Insulin den Blutzucker um 25 bis 50 mg/dl senkt (in Abhängigkeit von Insulinresistenz, Verteilungsvolumen und wirksamer Diabetestherapie).

Somit müssen peroral oder intravenös zugeführter BE etwa 1–2 Einheiten kurzwirksamen Insulins (prandiales Insulin) zusätzlich zum Basalinsulin verabreicht werden, um eine Euglykämie zu gewährleisten.

Patienten unter konventioneller Insulintherapie mit einem Mischinsulin sollen bei Routineoperationen auf ein langwirksames Insulin (1 oder 2 × tgl. gespritzt) umgestellt werden, wobei die zu veranschlagende Insulindosis des langwirksamen Insulins etwas zwei Drittel der Standarddosis des ursprünglichen Mischinsulins betragen soll.

Entsprechende Korrekturen mit i. v. Glukose und kurz wirksamem 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 Patienten benutzten Insulinpumpe ist für nicht versierte Personen zu komplex [14]. Die vorbekannte Basalrate der Pumpe kann als Maßstab für die erforderliche Dosis an kurzwirksamen 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 Patienten mit Diabetes mellitus unter Begleittherapie mit Herzkreislauf-wirksamen Medikamenten (z. B. Präparate, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen bzw. Betablocker) und unter Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer in dualer Therapie, neue orale Antikoagulationen (NOAKs), Vitamin-K-Antagonisten, niedermolekulare Heparine usw.). Neuere Studien sprechen für einen protektiven Effekt einer perioperativen Betablockertherapie für Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren bei nicht kardialen Eingriffen, aber einen ungünstigen Effekt bei jenen ohne jeglichen Risikofaktor [15]. Andererseits dürfte eine präoperative Statintherapie die postoperative Komplikationsrate bei herzchirurgischen Eingriffen reduzieren [16].

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. Kardiologen 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

1. 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 prinzipiell ein HbA1c-Wert von 7% bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patienten, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar 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. Für Metformin wird ein präoperatives Pausieren über 24 h (elektiver Standardeingriff) bis 48 h (großer Eingriff) empfohlen. 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 Blutzuckerwertewerte zu kontrollieren (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).

6.

Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechsellage mit Bluglukosewerten zwischen 80 und 180 mg/dl. Bei kritisch Kranken (auf Intensivstationen) erfordern Blutzuckerwerte über 180 mg/dl die Initialisierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie, unter welcher in weiterer Folge die Blutzuckerwerte zwischen 140 und 180 mg/dl gehalten werden soll (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).

7.

Auf Normalstationen sollen perioperativ Blutzuckerwerte zwischen 80 und 180 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwertewerte über 180 mg/dl sind zu vermeiden bzw. über 200 mg/dl mittels Insulingabe zu therapieren (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

P. Fasching, J. Huber, M. Clodi, H. Abrahamian und B. Ludvik geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. 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).

2. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl. 4:53-9 (CrossRef).
3. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355:1903-11 (PubMedCrossRef).
4. Reddy P, Duggar B, Butterworth J. Blood glucose management in the patient undergoing cardiac surgery: a review. *World J Cardiol.* 2014;6:1209-17. doi:10.4330/wjc.v6.i11.1209.
5. Zhang Y, Theng Q-J, Wang S, Zeng S-X, Zhang Y-P, Bai X-J, Hou T-Y. Diabetes is associated with increased risk of surgical infections: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control.* 2015. doi:10.1016/j.ajic.2015.04.003.
6. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015. doi:10.1017/ice.2015.249.
7. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RLJ, Meng D, Gao H, Zhang S, Rao C, s Hu, Zheng Z. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:2073-80. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.02.047.
8. Greco G, Ferket BS, D'Alessandr DA, Shi W, Horvath KA, Rosen A, Welsh S, Bagiella E, Neill AE, Williams DL, Greenberg A, Browndyke JN, Gillinov AM, Mayer ML, Keim-Malpass J, Gupta LS, Hohmann SE, Gelijns AC, O'Gara PT, Moskowitz AJ. Diabetes and the association of postoperative hyperglycemia with clinical and economic outcomes in cardiac surgery. *Diabetes Care.* 2016. online first Jan 2016 doi:10.2337/dc15-1817.
9. Buchleitner AM, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Sola I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007315. doi:10.1002/14651858.CD007515.pub2.
10. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Preoperative A1c and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care.* 2014;37:611-6. doi:10.2337/dc13.1329.
11. 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. (PubMed).
12. 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. (PubMed).
13. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis. A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38:1687-93. doi:10.2337/dc15-0843.
14. Nassar AA, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr Pract.* 2011;29:1-22.
15. Friedell ML, Van Way CW 3rd, Freyberg RW, Almenoff PL. β -blockade and operative mortality in noncardiac surgery: harmful or helpful. *JAMA Surg.* 2015;150:658-63. doi:10.1001/jamasurg.2015.86.
16. Barakat AF, Saad M, Abuzaid A, Mentias A, Mahmoud A, Elgendy IY. Perioperative statin therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2015. online first Dec 2015 doi:10.1016/j.athoracsur.2015.09.070.

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus

Ingrid Schütz-Fuhrmann · Birgit Rami-Merhar · Sabine Hofer ·
Marietta Stadler · Martin Bischof · Sandra Zlamal-Fortunat ·
Markus Laimer · Raimund Weitgasser · Rudolf Prager

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Das Positionspapier repräsentiert die Empfehlungen der ÖDG zur diagnostischen und therapeutischen Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung bei Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, basierend auf der zurzeit zur Verfügung stehenden Evidenz.

Schlüsselwörter Kontinuierliche Glukosemessung · Diagnostische und therapeutische Anwendung · Indikationen · Voraussetzungen für die Betreuung von Patienten

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.

Keywords Continuous glucose monitoring · Diagnostic and therapeutic applications · Indications · Requirements for the care of patients

I. Schütz-Fuhrmann (✉)
3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselerkrankungen und
Nephrologie, Krankenhaus Wien-Hietzing,
Wien, Österreich
E-Mail: ingrid.schuetz-fuhrmann@wienkav.at

B. Rami-Merhar
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

S. Hofer
Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

M. Stadler
Diabetes Research Group, King's College London,
London, UK

M. Bischof
Krankenhaus der Elisabethinen Linz,
Linz, Österreich

S. Zlamal-Fortunat
1. Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus Klagenfurt,
Klagenfurt, Österreich

M. Laimer
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus
Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

R. Prager
Karl-Landsteiner-Institut für Stoffwechselerkrankungen
und Nephrologie, 3. Medizinische Abteilung für
Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,
Krankenhaus Wien-Hietzing,
Wien, Österreich

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 Unterbrechungen der Insulinzufuhr bei Unterschreiten von definierten Grenzwerten der gemessenen interstitiellen Glukose sind bei einem Pumpensystem möglich. Seit 2015 steht ein weiteres System zur Verfügung, welches bereits vor Erreichen des definierten Grenzwertes die Insulinzufuhr unterbricht (prädiktive Hypoglykämie-Unterbrechung). Ein weiteres neues System ermöglicht ohne blutige Kalibrierung eine interstitielle Glukosemessung. Dabei können die Werte beliebig oft gescannt werden.
- **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 sowie 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® (Fa. Medtronic): retrospektives Monitoring-system, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, interstitielle Glukosewerte werden alle 5 min gespeichert.
Guardian-Real-Time®/Paradigm VEO/MiniMed 640 G: Real-Time-System – hoch/tief-Alarme, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min.
DexCom SEVEN®/DexCom G4 Platinum: Real-Time-System – hoch/tief-Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 7 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min.
FreeStyle Navigator® (Fa. Abbott): Real-Time-System, hoch/tief-Alarme, Trendinformationen, ein Sensor

ist 5 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte jede Minute (in Österreich derzeit nicht verfügbar).

FreeStyle Libre (Fa. Abbott): Real-Time-System – keine Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 14 Tage anwendbar, durch einen 1 Sekunden-Scan wird der aktuelle Glukosewert, basierend auf die Ergebnisse einer Minute, abgebildet, keine blutige Kalibrierung notwendig.

- **Mikrodialyse-System, subkutan:**
GlucoDay® (Fa. Menarini) – Real-Time-System – hoch/tief-Alarme, Sensor 2 Tage anwendbar. Interstitielle Glukosewerte werden alle 3 min gespeichert.

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 bei extremen Werten zur Plausibilitätsprüfung vor einer Therapieentscheidung herangezogen werden. 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. Zusätzlich wurden Systeme entwickelt, die selbstständig auf voreingestellte Glukosewerte reagieren, die Pumpe bei diesen Werten stoppen oder abhängig von der Sinkgeschwindigkeit der Glukose bereits vor Erreichen des vor eingestellten Grenzwertes die Insulinzufuhr unterbrechen.

Indikationen für CGM

Evidence-based klinische Indikationen

Therapeutisch – der kontinuierliche Einsatz von CGMS führt bei Erwachsenen (Alter ≥ 25 Jahre) unter

funktioneller Insulintherapie zu einer signifikanten HbA1c-Senkung [1, 2]. Der Nutzen dieser Therapie (eine signifikante Reduktion des HbA1c) konnte sogar bei Patienten mit einem befriedigenden Ausgangs-HbA1c gezeigt werden, ohne dass es zu einer Zunahme der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien kam [3]. Die Verbesserung der Glykämie hing von der Tragedauer des Sensors ab [1, 7, 8]. Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einer automatischen Insulinunterbrechung bei Erreichen vor definierter Grenzwerte reduzierte die kombinierte Rate von schweren und moderaten Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Dabei kam es zu keiner HbA1c-Veränderung oder zum Auftreten von Ketoazidosen [5]. Bei Kindern und Jugendlichen war der Erfolg nicht signifikant, v. a., da die Frequenz der Sensortragedauer geringer war [8, 4].

Evidenz zum Nutzen des retrospektiven Einsatzes von CGM in Hinblick auf eine HbA1c-Verbesserung besteht zurzeit weder bei Kindern noch bei Erwachsenen.

Potenzielle klinische Indikationen

Auf Basis der Studienlage und der persönlichen Erfahrung der Autoren wurde für folgende CGM-Indikationen 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.
2. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung – insbesondere bei niedrigem HbA1c, ohne dass über Hypoglykämien berichtet wird.
3. Wenn der HbA1c-Wert trotz intensivierter Insulintherapie und optimalem Selbstmonitoring nicht abgesenkt werden kann.
4. In der Schwangerschaft oder bei geplanter Schwangerschaft, wenn der HbA1c-Wert $\geq 6,1\%$ ist oder wenn trotz optimierter intensivierter Insulintherapie wiederholt Hypoglykämien auftreten.
5. Bei Stoffwechselstörungen (Glykogenosen, Insulinom, kongenitaler Insulinismus)
6. Bei Patienten mit zystischer Fibrose im Rahmen einer gestörten Glukosetoleranz oder eines CFRD zur optimalen Therapieeinleitung und Optimierung.
7. Als Instrument zur Schulung des Patienten (z. B. Einfluss von Mahlzeiten, Sport oder spezielle Lebenssituationen).

Therapeutische Anwendung

CGM kann kontinuierlich angewendet werden:

1. bei CSII oder funktioneller Insulintherapie mit dem PEN bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, wenn auch nach Therapieoptimierung eine HbA1c-Senkung auf den individuellen Zielbereich nicht möglich ist;
2. bei schweren und/oder nächtlichen Hypoglykämien sowie bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen;
3. bei moderaten Hyperglykämien in speziellen Situationen, z. B. bei schwangeren Frauen zum Erreichen der prä- und postprandialen Zielwerte [6] und zur postpartalen Umstellung, bis eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht ist;
4. bei Patienten mit einem HbA1c $< 7\%$, welche das Gerät fast täglich ($\geq 70\%$) nutzen, um Hypoglykämien zu vermeiden;
5. bei Patienten, welche mehr als 10-mal täglich den Blutzucker messen müssen, um ihr individuelles Therapieziel zu erreichen und es damit zu einer wesentlichen Einsparung von Blutzuckermessungen kommt (50%);
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 Indikation für ein CGM-System kann unter der Voraussetzung, dass ein Behandlungsplan vorliegt und die zu erwartenden Verbesserungen klar definiert sind, initial breit gestellt werden. Da der Gebrauch von CGM die Diabetes-Therapie wesentlich verteuert, soll die Verordnung und die Betreuung der Patienten 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 als auch die Interpretation der Daten in Hinsicht auf die Optimierung der Therapie. Die Patienten müssen eine strukturierte Schulung erhalten und lernen selbstständig Messergebnisse zu interpretieren um die Therapie entsprechend anzupassen. Das gilt nicht für Systeme, die der retrospektiven Analyse dienen.

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 Therapie wieder beendet und durch die ursprüngliche Therapie (Funktionelle Insulintherapie mit dem Pen oder mit einer Insulinpumpe) ersetzt werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

I. Schütz-Fuhrmann hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Abbott.

B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

S. Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Roche Diagnostics, sanofi-aventis, Eli Lilly.

M. Stadler hat in den letzten 36 Monaten keine Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von Unternehmen erhalten.

M. Bischof 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. Zlamal-Fortunat hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, 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. Laimer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Novartis, Novo Nordisk.

R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Eli Lilly, Medtronic, Nintamed, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, sanofi-aventis.

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

Literatur

1. 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. 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. PubMedCrossRef.
3. 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.
4. 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. PubMedCrossRef.
5. Ly TT¹, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1240–7. doi:10.1001/jama.2013.277818.
6. 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;337:a1680. doi:10.1136/bmj.a1680.
7. Raccach 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 RealTrend study. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2245–50.
8. 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. PubMedCrossRef.

Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Marietta Stadler · Sandra Zlamal-Fortunat · Ingrid Schütz-Fuhrmann · Birgit Rami-Merhar · Elke Fröhlich-Reiterer · Sabine Hofer · Julia Mader · Michael Resl · Alexandra Kautzky-Willer · Raimund Weitgasser · Rudolf Prager · Martin Bischof

Online publiziert: 6. April 2016

© Die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist auf Springerlink.com mit Open Access verfügbar.

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, Jugendlichen und Erwachsenen.

Schlüsselwörter Insulinpumpentherapie · Leitlinie · Diabetes mellitus

M. Stadler (✉)

Diabetes Research Group, King's College London,
London, UK

E-Mail: marietta.stadler@kcl.ac.uk

S. Zlamal-Fortunat

1. Medizinische Abteilung, Klinikum Klagenfurt,
Klagenfurt, Österreich

E-Mail: sandra.fortunat@gmx.at

I. Schütz-Fuhrmann · R. Prager

3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselerkrankungen und
Nephrologie, Krankenhaus Wien-Hietzing,
Wien, Österreich

B. Rami-Merhar

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

E. Fröhlich-Reiterer

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

S. Hofer

Department für Pädiatrie, Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

J. Mader

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

M. Resl

Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder Konventspital,
Linz, 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, Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Salzburg, Österreich

R. Weitgasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

R. Prager

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

M. Bischof

Krankenhaus Elisabethinen,
Linz, Österreich

Insulin pump therapy in children, adolescents and adults

Summary This position statement is based on the current evidence available on the safety and benefits of continuous subcutaneous insulin pump therapy (CSII) in diabetes with an emphasis on the effects of CSII on glycemic control, hypoglycaemia rates, occurrence 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 for the clinical praxis of insulin pump treatment in children, adolescents and adults.

Keywords Insulin pump therapy · Guidelines · Diabetes mellitus

Grundlagen

Bei der subkutanen Insulininfusion mit externen Insulinpumpen oder Insulinpumpentherapie (CSII) wird über eine externe Arzneimittelpumpe schnell wirksames Analog-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 (Bolos). 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, Ziel ist es, über den gesamten Tagesverlauf eine möglichst physiologische Insulinsubstitution zu gewährleisten und damit eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle zu erreichen [1]. Die Kombination von CSII mit s. c. kontinuierlicher Glukosemessung in Echtzeit (sensorunterstützte CSII) mit Alarmen bei Hyper- bzw. Hypoglykämie bzw. mit vorübergehender Abschaltung der Insulinzufuhr bei wiederholter Hypoglykämiewarnung ist möglich und erweitert die Therapieoptionen der CSII.

Welche Vor- und Nachteile bietet die CSII?

Glykämische Kontrolle

Drei Metaanalysen [Evidenzklasse (EK) Ia] zeigten bei T1DM im Vergleich zu IIT eine verbesserte glykämische Kontrolle bei gleichbleibender Hypoglykämiefrequenz sowie einen reduzierten Insulinverbrauch unter CSII [2–4]. Möglicherweise profitieren Typ 1 Diabetiker, die unter IIT keinen ausreichend guten HbA1c-Wert erreichen konnten, hinsichtlich des HbA1c-Wertes besonders von der Umstellung auf CSII [5]. Bei Kindern und Jugendlichen zeigten eine Metaanalyse (EK Ia) und ein systematischer Review (EK Iib) [6] ebenfalls eine verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zur IIT [7]. Wesentlich bei Kindern und Jugendlichen ist die Anpassung der Basalrate an die altersspezifischen physiologischen Erfordernisse [8].

Die mittels kontinuierlicher s. c. Glukosemessung erfasste Hyperglykämie unter CSII und IIT war in einer randomisierten Crossover-Studie bei T1DM-Patienten unter CSII deutlich geringer als unter IIT bei vergleichbaren HbA1c-Werten und Hypoglykämiegesamtraten (EK Iib) [9].

Bei Patienten mit T2DM ist die Datenlage spärlich und zeigt derzeit keinen klaren Vorteil hinsichtlich HbA1c oder Hypoglykämiehäufigkeit (EK Ib) [3, 10]. CSII dürfte die metabolische Kontrolle vor allem bei Typ 2 Diabetikern mit initial schlechter metabolischer Kontrolle unter Basis-Bolustherapie mit dem Pen verbessern (EK 2-) [11] (EK Ib) [12].

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) [13]. Eine zweite Metaanalyse inkludierte auch ältere Studien und fand bei CSII trotz besserer Einstellung als bei IIT die gleiche Inzidenz an Hypoglykämien (EK Ia) [3]. Eine pädiatrische Metaanalyse zeigt eine minimale Reduktion des Hypoglykämierisikos (EK Ia) [7], ein systematischer Review berichtete ebenfalls über reduzierte Hypoglykämieraten (EK Iib) [6] und Beobachtungsstudien berichten über eine klare Verminderung des Risikos für schwere Hypoglykämien (EK Iib) [14, 15] (EK III) [16].

Sensorunterstützte 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, [17–19] EK Ib; Eurythmics Studie, [20] EK Ib).

Die Anwendung von sensorunterstützter CSII im Vergleich zu CSII mit konventioneller Blutzuckerselbstmessung wirkte sich bei Kindern mit neu manifestem 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-Wert reduzieren (ONSET-Studie, [21] EK Ib).

Sensorgestützte CSII mit automatischer vorübergehender Abschaltung der Insulinzufuhr bei Hypoglykämiewarnung konnte die Häufigkeit von Hypoglykämien reduzieren (EK Ib) [22]. Insbesondere bei Patienten mit problematischen (und auch nächtlichen) Hypoglykämie hat sich dieses System im Hinblick auf Vermeidung von (schweren) Hypoglykämien als effektiv und sicher erwiesen, ohne dabei den HbA1c-Wert zu verschlechtern (EK Ib) [23] (EK I b) [24] und sind daher vor allem bei Patienten mit schwerer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sinnvoll (EK Ib) [24] (EK III) [25]. Konsekutiv werden in Österreich derzeit bereits verfügbare Systeme mit Abschaltung bei prädiktiver Hypoglykämie-Warnung getestet, welche Anzahl und Dauer der Hypoglykämien weiter reduzieren sollen [26].

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 einer Ketoazidose auftreten [27].

Einige frühe Studien wiesen auf eine erhöhte Rate von Ketoazidosen unter CSII hin (EK Ib) [28, 29], (EK Ib) [30], (EK III) [31], (EK Ia) [7]). 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 Ia, bzw. Ib) [29, 32]. Die aktuelle Datenlage zeigt klar, dass mit entsprechender Schulung des Patienten Ketoazidosen unter CSII bei Erwachsenen, Kindern und jugendlichen Patienten nicht häufiger auftreten als unter IIT (EK Ib) [33–36] (EK Ib) [37].

Schwangerschaft und CSII

Ein Cochrane Review, das die CSII mit IIT bei schwangeren Diabetikerinnen verglich, kam zu dem Schluss, dass es bisher noch zu wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, um eine klare Aussage zu treffen, welche Art der Insulinzufuhr (CSII oder IIT) die günstigere sei (EK Ia) [38]. 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 (Sectionraten, Geburtsgewicht, neonatale Hypoglykämie) gleichwertig zur IIT war (EK Ia) [39]. Auch kleinere Studien belegen die Gleichwertigkeit von CSII und IIT in der Schwangerschaft (EK Ib, [40] EK Ib [36]). Eine rezentere retrospektive Analyse legt sogar nahe, dass Patientinnen mit CSII in der Schwangerschaft niedrigere HbA1c-Werte bei vergleichbaren Hypoglykämie- und Ketoazidoseraten hatten [41].

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 war mit jenem von Patientinnen unter IIT und Patientinnen, die bereits vor der Schwangerschaft CSII hatten (EK Ib) [42].

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage die CSII in der Schwangerschaft als gleichwertig zur IIT angesehen werden (EK Ia, Ib, III). Wenn eine Insulinpumpentherapie in der Schwangerschaft angestrebt wird, sollte dies bereits präkonzeptionell bei Kinderwunsch erfolgen, damit 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) [43]. Die PatientInnen sollten die Bolusvorschläge regelmäßig kritisch überprüfen und dennoch weiterhin in der Lage sein, selbständig 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 mehrere Stunden) bei Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index verbesserte die postprandiale Glykämie im Vergleich zu jenen T1DM-Patienten, welche einen normalen Bolus verwendeten (EK Ib) [44, 45].

Kosten

Obwohl die Kosten der Insulinpumpentherapie höher sind als die einer Pentherapie (Material- und Schulungskosten), wird diese bei ausgewählten Patientengruppen als kosteneffektiv erachtet (vor allem über die verminderten Komplikationsraten bei HbA1c-Reduktion und weniger schweren Hypoglykämien) [46, 47].

Lebensqualität

Die CSII erleichtert eine flexiblere Lebensführung im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, (Schicht-) Arbeit und Freizeitaktivitäten (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) [48, 49], die Mehrheit der Studien belegt jedoch eine verbesserte Lebensqualität und höhere Patientenzufriedenheit mit CSII, bei Erwachsenen mit T1DM ([47] EK IIa, [50] EK Ia, [51] EK III), und T2DM ([52] EK Ib, [10] (EK Ib) [53] (EK IIb)) sowie bei Kindern und Jugendlichen mit T1DM ([50] EK Ia [54] EK III, [EK IIa] [55, 56]), insbesondere bei jenen, die die CSII bereits bei Diagnosestellung erhielten (ONSET-Studie) (EK Ib) [21].

Indikationen für die CSII bei Erwachsenen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA1c bzw. glykämische Variabilität) und Reduktion von schweren Hypoglykämien (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) und Reduktion von schweren Hypoglykämien (Empfehlungsgrad A) insbesondere bei:

- Dawn-Phänomen
- starken Blutzuckerschwankungen
- sehr geringem Insulinbedarf
- gestörter Hypoglykämiewahrnehmung

- Säuglinge und Kleinkinder (eventuell auch sensorunterstützte CSII erwägen)
- rezidivierende schwere Hypoglykämien (eventuell auch sensorunterstützte CSII erwägen)
- Nadelphobie
- Sondersituationen (z. B. Autismus, ketogene Diät etc.)
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport etc.)

Mindestanforderungen an die CSII-Patienten bzw. deren Betreuungspersonen

- Fähigkeit zur korrekten Durchführung 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

- klinische Erfahrung in 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 in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit CSII

- klinische Erfahrung in 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)
- klinische Erfahrung in IIT-Schulung von Kindern und Jugendlichen (bzw. ihrer Betreuungspersonen)

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums

- Erfahrung in 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 Anlegen von Kathetern;
 - Umstieg auf Pentherapie
- durchgehende Versorgungsmöglichkeit für Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukose-sensoren

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums für Kinder und Jugendliche

- Erfahrung in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII
- Abhaltung einer Schulung für Patienten, der Eltern und Betreuungspersonen (Lehrer, Kindergärtnerinnen, Tagesmütter etc.) im Mindestumfang von 5 h bei Ersteinstellung:
 - Grundlagen der Pumpentherapie; Bedienung der Pumpe;
 - Beherrschung von Notfällen: Hyper/-Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen;
 - steriles Anlegen von Kathetern;
 - Anwendung eines Insulinpens
- 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 klinische Studien

IIa: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb

IIb: prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien

III: retrospektive Studien

IV: Evidenz außerhalb von Studien (Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen, Einzelfallberichte)

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Stadler hat in den letzten 36 Monaten keine Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von Unternehmen erhalten.

S. Zlamal-Fortunat hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson&Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

I. Schütz-Fuhrmann hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Ypsomed.

B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Bayer Health Care, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

S. Hofer hat in den letzten 36 Monaten folgende Forschungsunterstützung und Honorare erhalten: Roche, Eli Lilly.

E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Roche. J. Mader: Honorare von sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Roche Diabetes Care.

M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Roche, sanofi-aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Takeda, Medtronic.

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

R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Medtronic, Nintamed, Roche.

R. Prager hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson

Medical, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

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

Open Access

Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

- International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. *Diabetes Care*. 1991;14(1):55-60.
- 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(7339):705.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51(6):941-51.
- 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. doi:10.1002/14651858.CD005103.pub2.
- Retnakaran R, Hochman J, Devries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2590-6.
- Sherr J, Tamborlane WV. Past, present, and future of insulin pump therapy: better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med*. 2008;75(4):352-61.
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szymowska 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(1):52-8.
- 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):1-5.
- Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. 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(3):533-8.
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. 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(9):2598-603.
- Reznik Y, Morera J, Rod A, Coffin C, Rousseau E, Lireux B, et al. 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(12):931-6.
- Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265-72.
- 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(7):765-74.
- 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(6):590-5.
- 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(4 Pt 1):291-6.
- Cline GW, Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman GI. 13 C-nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of hepatic glucose metabolism in normal subjects and subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2369-76.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2403-5.
- Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):6-11.
- Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28(10):1158-67.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. 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.
- Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, et al. 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(9):1594-601.
- Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1474.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1240-7.

25. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4160-2.
26. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(6):338-47.
27. 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(5):817-21.
28. 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(6492):371-2.
29. Mecklenburg RS, Guinn TS. Complications of insulin pump therapy: the effect of insulin preparation. *Diabetes Care*. 1985;8(4):367-70.
30. 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(1):33-7.
31. Wheeler BJ, Donaghue KC, Heels K, Ambler GR. Family perceptions of insulin pump adverse events in children and adolescents. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):204-7.
32. 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(3):593-8.
33. 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(6):685-91.
34. 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(4):324-7.
35. 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(11):1779-84.
36. 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(4):404-5.
37. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(12):1149-54.
38. 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;(3):CD005542.
39. 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(5):447-56.
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(1):47-9.
41. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinker JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(4):681-9.
42. 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(6):1283-91.
43. 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(5):1112-6.
44. 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(2):233-40.
45. 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(8):1491-5.
46. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39.
47. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(11):iii-iv, xi-xvi, 1-181.
48. 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(11):2074-80.
49. 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(10):1722-7.
50. Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, et al. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF.
51. Marmolin ES, Brodsgaard J, Gjessing HJ, Schousboe K, Grodum E, Jorgensen UL, et al. Better treatment of outpatients with type 1 diabetes after introduction of continuous subcutaneous insulin infusion. *Dan Med J*. 2012;59(6):A4445.
52. Rubin RR, Peyrot M, Chen X, Frias JP. Patient-reported outcomes from a 16-week open-label, multicenter study of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(11):901-6.
53. 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(1):53-8.
54. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):43-51.

55. 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(5):472-9.
56. Lukacs A, Kiss-Toth E, Varga B, Soos A, Takac P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(1):48-52.

Adipositas und Typ 2 Diabetes

Hermann Toplak · Friedrich Hoppichler · Thomas C. Wascher · Karin Schindler · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 6. April 2016

© Die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist auf Springerlink.com mit Open Access verfügbar.

Zusammenfassung Adipositas und Typ 2 Diabetes werden heute gerne unter dem Namen „Diabesity“ zusammengefasst. Das trägt dem Umstand Rechnung, dass die Adipositas dem Diabetes häufig vorangeht und wohl der wichtigste Faktor in der Zunahme des Typ 2 Diabetes mellitus ist. Der Body-Mass-Index (BMI) ist nur ein sehr grobes Maß der Körperfettung. Sogar Normalgewichtige können bei Muskelmangel zu viel Körperfett aufweisen (Sarkopenie), weswegen Messungen des Bauchumfanges und des Körperfettes empfohlen werden (z. B. BIA). Lebensstilmanagement mit Ernährung und Bewegung ist eine der wichtigsten Maßnahmen in der Diabetesprävention. In der Therapie des Typ 2 Diabetes hat das Gewicht als sekundärer Zielparameter zunehmend Bedeutung erlangt. Auch die Wahl der antidiabetischen Therapie, aber auch der

Begleittherapien, nimmt immer mehr darauf Rücksicht. Welchen Stellenwert Antiadiposita selbst in der anti-diabetischen Therapie erlangen werden, wird durch zukünftige Studien zu klären sein. Die bariatrische Chirurgie ist derzeit bei einem Typ 2 Diabetes mit BMI >35 kg/m² indiziert und kann zumindest teilweise zur Diabetes-Remission beitragen, sie muss aber in ein entsprechendes lebenslanges Betreuungskonzept eingebunden sein.

Schlüsselwörter Adipositas · Typ 2 Diabetes

Obesity and type 2 diabetes

Summary Obesity and Type 2 Diabetes are nowadays summarized as “diabesity”. That is due to the fact that obesity is frequently preceding and the most important risk factor in the increase of Type 2 Diabetes. The body mass index (BMI) is a crude measure of body fatness. Even normal weight persons can have lack in muscles (sarcopenia), which leads to the recommendation to measure waist and body fatness (e.g. BIA). Lifestyle management including nutrition and physical activity are important for diabetes prevention. In the therapy of Type 2 Diabetes body weight is increasingly used as secondary target. Also the choice of the anti-diabetic medication and concomitant medications is increasingly influenced by body weight. The significance of anti-obesity medications in the therapy of type 2 diabetes will have to be clarified by future studies. Bariatric surgery is at present indicated with a BMI above BMI >35 kg/m² and can lead at least to partial diabetes remission but has to be part of a lifelong care concept.

Keywords Obesity · Typ 2 diabetes

H. Toplak (✉)

Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich
E-Mail: hermann.toplak@medunigraz.at

F. Hoppichler

Abteilung für Innere Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,
Salzburg, Österreich

K. Schindler

Klinische Abteilung für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Wien, Österreich

B. Ludvik

Abteilung für Innere Medizin,
Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien,
Wien, Österreich

T. C. Wascher

I. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
Wien, Österreich

Die Adipositas ist neben der Genetik der wohl wichtigste Risikofaktor für den Typ 2 Diabetes. In der EU sind 17 % der Erwachsenen zwischen 20 und 74 Jahren adipös, 36 % sind übergewichtig [1]. Erhöhter BMI bedeutet erhöhte Mortalität bei Männern und Frauen, wobei dies allerdings auch für Untergewicht gilt (J Shaped curve) [2]. Weltweit ist der größte Teil des Typ 2 Diabetes der Adipositas zuzuordnen, so auch in Europa [3, 4].

Diabetes und Adipositas zusammen erhöhen das Mortalitätsrisiko auf das 7-Fache [5].

Es wird häufig darüber diskutiert, ob sie eine Erkrankung für sich selbst darstellt oder einem krankhaften Zustand entspricht, eine rezente Publikation der European Association for the Study of Obesity (EASO) hat sie zum „Gateway of Ill Health“, also zu einem zentralen Krankheits-bestimmenden Faktor erklärt [6]. Die „Milan Declaration 2015“ der EASO hat die Adipositas nunmehr selbst als „progressive Erkrankung“ genannt und als zentrales „Tor“ zu vielen anderen Erkrankungen wie die meisten NCDs (Non Communicable Diseases; nicht übertragbare Erkrankungen) erklärt. Die zentrale Rolle der Adipositas bei Diabetes, Hyperlipidämie und Hypertonie mit der Konsequenz erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wird gewürdigt (<http://www.easo.org>). Die enge Beziehung von Adipositas und Typ 2 Diabetes hat auch zur Bezeichnung „Diabesity“ geführt.

Die WHO hat die Adipositas daher zum größten globalen chronischen Gesundheitsproblem erklärt, das sogar die Bedeutung der Malnutrition übertrifft. Im Jahre 2030 könnten neueren Projektionen zufolge etwa 60 % der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein [7, 8, 9].

Neben den an anderer Stelle behandelten Themen soll die Betrachtung des Typ 2 Diabetes im Folgenden aus diesem Blickwinkel beleuchtet werden.

Anthropometrische Daten

Es ist heute erwiesen, dass das Körpergewicht selbst ein schlechtes Maß für die Körpervertreibung darstellt. Zwar weisen fast 100 % der Personen mit einem BMI > 30 kg/m² einen hohen Fettanteil auf, aber auch immerhin noch etwa ein Drittel der Normalgewichtigen [10]. Dies ist auf den heute häufigen Muskelmangel (Sarkopenie) zurückzuführen, die also eine ungünstige Fett-Muskel-Relation auch bei Normal- oder Übergewicht bedeutet. Viele der genannten Personen werden auch über den erhöhten Bauchumfang entdeckt. Besteht eine abdominelle Fettansammlung, ist das Risiko für Atherosklerose und Mortalität 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 [11].

Eine korrekte Untersuchung umfasst daher zusätzlich den Bauchumfang und eine geeignete Methode zur Erfassung des Körperfettes (DEXA, BIA, BODPOD). Zwar haben letztere auch ihre Schwächen, geben aber eine gute Orientierung und sind besonders im Verlauf eines Gewichtsmanagements von unschätzbarem Wert [12, 13]. Ein Screening auf Sarkopenie mittels SARC-F kann helfen, eine Sarkopenie frühzeitig zu erkennen.

Implikationen für das Lebensstilmanagement

Beim Gewichtmanagement bevorzugen in den USA und auch weltweit in allen Kulturen Frauen Ernährungsmaßnahmen und Männer Bewegungsmaßnahmen [14, 15]. Eine Zunahme der Muskelmasse und eine Verminderung der Körperfettmasse braucht in der Regel aber bei allen Menschen beides.

Die Basis jeden Lebensstilmanagements liegt in der Einleitung körperlicher Bewegung. Aerobe Bewegung ist zur Verminderung des Körperfettes geeignet [16]. Bei Sarkopenie ist auf eiweißreiche Ernährung in Kombination mit Muskelaufbau durch unterstützendes Krafttraining zu achten [17]. Einen besonders wichtigen Faktor stellt neben der Muskelmasse die Funktionalität dar, weswegen im Monitoring geeignete Parameter empfohlen werden (z. B. „Handgrip-Test“) [18], auch die physikalische Fitness ist von großer Bedeutung, insbesondere im Alter [19, 20].

Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion kann nur mit einer **energiereduzierten** Diät, die fettreduziert, aber auch kohlenhydratreduziert sein kann oder einem mediterranen Ernährungsmuster entspricht, erreicht werden [21, 22, 23]. Eine mediterrane Ernährung konnte darüber hinaus die Notwendigkeit der Verordnung oraler Antidiabetika bei neu diagnostizierten Diabetikern reduzieren [24].

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

Wie von Dansinger et al. [25] 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.

In der Ernährungstherapie sind heute individuell maßgeschneiderte Kostformen, die auch persönliche Präferenzen, Abneigungen, den kulturellen und religiösen Hintergrund sowie die individuelle ökonomische Situation in Betracht ziehen, zu erstellen.

Supplemente mit definiertem Inhalt können im Ersatz einzelner oder mehrerer (meist zwei) Mahlzeiten hilfreich sein (Low Calorie Diets) [27]. Für kurze Zeiträume können bei entsprechender Eignung der Patienten auch stark hypokalorische ketogene Kostformen (Very Low Calorie Diets, VLCDs) eingesetzt werden, die dann meist von Low Calorie Diets mit ein- bis zweimal tägigem Mahlzeitenersatz (LCDs) über längere Zeit gefolgt werden.

Benefit von Gewichtsverlust in Diabetesprävention und Therapie

Im „Diabetes Prevention Programme“ (DPP) konnte moderater Gewichtsverlust mittels Lebensstilintervention die Diabetesmanifestation um 58 % reduzieren und damit besser als mit Metformin (ohne Lebensstiländerung) [28].

Epidemiologische Daten belegen den Wert einer frühen Gewichtsreduktion bei Diabetes mellitus Typ 2. Jedes Kilo Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Manifestation war in einer Studie von Lean et al. mit einem erhöhten „Survival“ von 3–4 Monaten assoziiert, 10 kg Gewichtsverlust mit einer Wiederherstellung der Lebenserwartung von 35 % [29].

Geplanter moderater Gewichtsverlust von etwa 10 kg konnte in einer Studie von Williamson die Mortalität von Diabetikern um etwa 25 % senken [30].

Implikationen für die Verwendung antiadipöser medikamentöser Therapien

Aus Sicht der Adipositas hat die kombinierte Betrachtung von glykämischer Kontrolle und Körpergewicht (besser Muskel- und Fettmasse bzw. deren Relation) zunehmend Bedeutung erlangt. In einer Observations-Studie von Eeg-Olofsson wurden koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Gesamtmortalität mit einer Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie korreliert [31]. Entsprechende Interventionsstudien können allerdings nicht vorweggenommen werden, insbesondere bei leichter Gewichtszunahme.

Aus Sicht des Gewichtsmanagements sind jedenfalls jene antidiabetischen Therapien zu bevorzugen, die das Gewicht der Diabetiker nicht steigern, idealerweise eine Gewichtsreduktion unterstützen. Dies kann auch als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Medikamente dienen, insbesondere nach der Einleitung der heute fast obligaten Metformintherapie (Tab. 1).

Neben der bewusst auch am Gewicht orientierten antihyperglykämischen Therapie sind in den USA mehrere Antiadiposita registriert worden, von denen

Liraglutid (bis 1,8 mg bei Diabetes mellitus Typ 2 und 3 mg bei Adipositas) und die Fix-Kombination von Naltrexon und Bupropion auch in Europa von der EMA zugelassen worden sind. Beide zur Adipositas-Therapie zugelassenen Produkte sind in Österreich aber noch nicht eingeführt. Eine Übersicht über alle Antiadiposita in den USA und bei uns in Europa ist in Obesity Facts erschienen [32]. Über die Verwendung der Antiadiposita in der Diabetes-Therapie können noch keine Empfehlungen abgegeben werden.

Bariatrische Chirurgie bei Diabetes mellitus

Während bei Patienten mit Adipositas ohne Diabetes ein BMI > 40 kg/m² zur Indikationsstellung für bariatrische Operationen gilt, ist dies bei Diabetes mellitus ein BMI > 35 kg/m², da diese Subgruppe einen Überlebensvorteil zeigte [33]. Diese Vorgangsweise geht vor allem auf Erkenntnisse aus der SOS-Studie zurück. In der chirurgischen Welt werden solche Operationen heute auch bereits bei viel niedrigerem BMI durchgeführt. Hier sind jedoch sorgfältige Nutzen-Risikoanalysen aus kontrollierten Studien abzuwarten. Im Gegensatz zu Personen ohne Diabetes sind Menschen mit Diabetes in der Regel in allgemeinmedizinischer, internistischer oder endokrinologischer Betreuung, was die Chance eröffnet, die erforderlichen Basis- und Kontroll-Untersuchungen vor und nach bariatrischen Operationen durchzuführen. Neben den möglichen Mangelerscheinungen ist jedenfalls die Körperzusammensetzung (Muskel-Fett-Relation) und auch die Knochendichte erstmals spätestens zwei Jahre nach der Operation, unabhängig von der Art, zu untersuchen [34].

Vergleich medikamentöse und bariatrische Therapien

Bariatrische Therapien sind im Hinblick auf die Gewichtsreduktion, aber auch den Stoffwechsel, zurzeit effektiver als medikamentöse Therapien. Längerfristig nehmen die Unterschiede, vor allem die Stoffwechsel-Parameter betreffend (Daten nicht dargestellt), aber ab. Entsprechende Langzeitstudien an größeren Kohorten stehen noch aus.

Begleittherapien

Aus Sicht der Adipositas ist auch darauf zu achten, gewichtssteigernde Begleittherapien zu vermeiden.

Zu den wichtigsten gewichtssteigernden Begleittherapien zählen viele Psychopharmaka. Die letzteren sind im Kapitel „Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus dargestellt“ [34].

Moderate Gewichtszunahmen bzw. Zunahmen des viszeralen Fettes werden auch unter Cortisontherapien beobachtet. Unter Betalockern ist

Tab. 1 Gewichtseffekte von antidiabetischen Therapien

| Injizierbare Präparate | |
|------------------------|------------------|
| Orale Antidiabetika | Gewichtseffekt |
| Metformin | Neutral |
| A-Glucosidasehemmer | Neutral |
| Glinide | Neutral bis + |
| Sulfonylharnstoffe | (+) bis ++ |
| Pioglitazon | Neutral bis ++ |
| DPP-IV-Hemmer | Neutral |
| SGLT-2-Hemmer | Neutral bis -- |
| GLP-Agonisten | Neutral bis ---- |
| Insulin | + bis +++ |

zumindest die Gewichtsabnahme erschwert und die Diabetesminfestation gehäuft (Daten nicht dargestellt).

Schlussfolgerungen

Die zunehmende Gewichtsentwicklung in der Bevölkerung und damit auch bei Diabetikern hat das Stabilisieren des Gewichtes und das aktive Gewichtsmanagement im Sinne einer begleiteten Gewichtsreduktion zum Primärziel erhoben. Lebensstilinterventionen sind – ergänzt durch Verhaltenstherapie – Basis jeder Therapie beim Übergewichtigen und Adipösen, und damit natürlich auch beim Menschen mit Typ 2 Diabetes. Der kombinierte Endpunkt „HbA1c UND Gewicht“ wird zum Ziel der therapeutischen Bemühungen werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Almased, Insumed, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Omron Deutschland, Vivus.

F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk, sanofi-aventis.

T. C. Wascher hat keinen Interessenkonflikt.

K. Schindler hat keinen Interessenkonflikt.

B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Aengus, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

Open Access Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

- Numbers of overweight and obese adults (aged 18+ years) in the EU 27 (IASO, July 2008).
- Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2009;373:1083–96.
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213–5.
- IDF. *Diabetes Atlas*. 2. Aufl. 2003.
- Oldridge NB, Stump TE, Nothwehr FK, Clark DO. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(9):928–34.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity. Obesity. the Gateway to Ill Health - an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6:117–20.
- WorldHealthOrganization. Obesity. www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicablediseases/obesity.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–67.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431–7.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):286–94. doi:10.1038/ijo.2011.100.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157–63.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: european clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106–16. doi:10.1159/000126822.
- Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014;7(2):96–101. doi:10.1159/000362191.
- Tsai SA, Lv N, Xiao L, Ma J. Gender differences in weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese adults in the United States. *Am J Mens Health*. 2015. pii:1557988314567223. [Epub ahead of print].
- Grebitus C, Hartmann M, Reynolds N. Global obesity study on drivers for weight reduction strategies. *Obes Facts*. 2015;8(1):77–86. doi:10.1159/000373905.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24. doi:10.1159/000442721.
- Wycherley TP, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Brinkworth GD. Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(4):267–73. doi:10.1080/07315724.2014.911668.
- Otto M, Kautt S, Kremer M, Kienle P, Post S, Hasenberg T. Handgrip strength as a predictor for post bariatric body composition. *Obes Surg*. 2014;24(12):2082–8. doi:10.1007/s11695-014-1299-6.
- Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):392–7. doi:10.2337/dc09-S346.

20. Cawthorn PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, Sewall A, Goodpaster B, Satterfield S, Cummings SR, Harris TB, Health, Aging and Body Composition Study. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalisation in older adults? *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1411-9.
21. 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(4):731-40.
22. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359(3):229-41. doi:10.1056/NEJMoa0708681, 359/3/229 [pii] .
23. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, Robinson E, Moyes SA, Mann JI. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(4):905-14. doi:10.1007/s00125-012-2461-0.
24. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, 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(5):306-14.
25. 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(1):43-53.
26. Wadden TA, West DS, Neiberg RH, Wing RR, Ryan DH, Johnson KC, Foreyt JP, Hill JO, Trence DL, Vitolins MZ. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(4):713-22. doi:10.1038/oby.2008.637, oby2008637 [pii].
27. Diabetes Prevention Program Reserach Group. *New Engl J Med.* 2002;346:393-403.
28. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1990;7(3):228-33.
29. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(10):1499-504.
30. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia.* 2009;52(1):65-73. doi:10.1007/s00125-008-1190-x.
31. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO, position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts.* 2015;8(3):166-74. doi:10.1159/000430801.
32. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström CD, Torgerson J, Carlsson LM, Sjöström L, Peltonen M. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia.* 2015;58(7):1448-53. doi:10.1007/s00125-015-3591-y.
33. Thibault R, Huber O, Azagury DE, Pichard C. Twelve key nutritional issues in bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2015; pii:S0261-5614(15)00070 - 9. doi:10.1016/j.clnu.2015.02.012.
34. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, Toplak H. Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 124:107-14.



Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes

Monika Lechleitner · Friedrich Hoppichler · Susanne Kaser

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Bis zu 30 % der Typ 1 Diabetiker entwickeln entsprechend Literaturangaben weitere Autoimmunerkrankungen. Zu den häufigsten Formen zählen dabei die Autoimmunthyroiditis mit 15–30 %, die Autoimmungastritis mit 5–10 %, die Zöliakie mit 4–9 % und Vitiligo mit 2–10 %. Deutlich seltener findet sich ein Morbus Addison. Die diagnostischen Maßnahmen im Rahmen der Diabetikerbetreuung sollten deshalb Screeninguntersuchungen auf weitere Autoimmunerkrankungen beinhalten.

Schlüsselwörter Typ 1 Diabetes · Autoimmunerkrankungen

Autoimmune diseases in type 1 diabetes

Summary According to literature about 30 % of the patients with type 1 diabetes develop further autoimmune diseases. Thyroid dysfunction represents with 15–30 % the most common disorder, followed by gastritis with 5–10 %, celiac disease with 4–9 % and vitiligo with 2–10 %. Addison's disease seems to be less prevalent. Diagnostic procedures in the course of the comprehen-

sive care for diabetic patients should therefore include screening for further autoimmune diseases.

Keywords Type 1 diabetes · Autoimmune diseases

Im vorliegenden Leitlinienabschnitt wird Bezug auf die mit dem Typ 1 Diabetes mellitus assoziierten Autoimmunerkrankungen genommen, einschließlich der klinischen Relevanz.

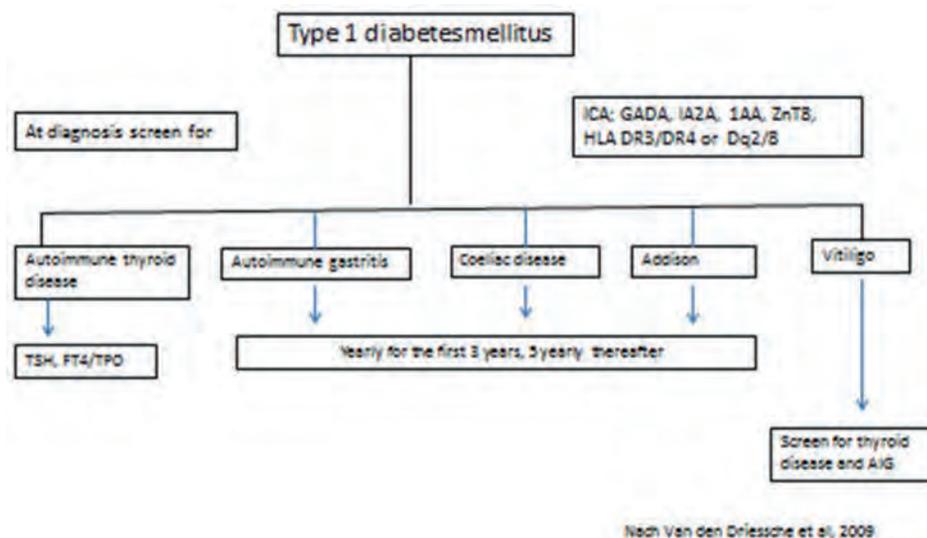
Der Entwicklung des Typ 1 Diabetes liegt eine zellulärmedierte Autoimmundestruktion der Betazellen zugrunde [2, 19]. Die Autoimmunmarker inkludieren Inselzellantikörper, Insulin-Antikörper, GAD65-Antikörper, Antikörper gegenüber Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2beta sowie Antikörper gegenüber Zinktransporter 8 (ZnT8). Der Typ 1 Diabetes mellitus wird durch das Vorhandensein von einem oder mehreren dieser Antikörper definiert. Entsprechend Literaturangaben entwickeln bis zu 30 % der Typ 1 Diabetiker Autoimmunerkrankungen an weiteren Organsystemen [8, 13, 18]. 15–30 % zeigen eine Autoimmunthyroiditis (Morbus Hashimoto oder Graves'), 5–10 % eine Autoimmungastritis und/oder perniziöse Anämie, 4–9 % eine Zöliakie, 0,5 % einen Morbus Addison und 2–10 % entwickeln eine Vitiligo. Diese zusätzlichen Manifestationsformen von Autoimmunerkrankungen können auch von Einfluss auf die glykämische Kontrolle sein. Antikörper gegenüber antigenen Strukturen werden anhand von serologischen Testverfahren nachgewiesen. Antikörper gegen die Thyroidperoxidase finden sich bei Vorliegen einer Hashimoto-Thyroiditis, gegen die Strukturen des TSH-Rezeptors bei Morbus Basedow (Graves' disease), gegenüber Parietalzellen oder dem intrinsischen Faktor bei Autoimmungastritis bzw. perniziöser Anämie. Endomyosiale und Transglutaminase-Antikörper zählen zu den diagnostischen Kriterien bei Zöliakie, Antikörper gegen 21-Hydroxylase sind bei einem Morbus Addison in

M. Lechleitner (✉)
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl - Natters,
Hochzirl, Österreich
E-Mail: monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

F. Hoppichler
Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Salzburg,
Salzburg, Österreich

S. Kaser
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

Abb. 1 Diabetes mellitus Typ 1 und erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen



Folge einer Autoimmunerkrankung nachweisbar [13, 14] (Abb. 1).

Das sogenannte **polyglanduläre Autoimmunsyndrom** I und II ist mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation eines Typ 1 Diabetes assoziiert. In rund 20 % der betroffenen Patienten kommt es zum Auftreten eines Typ 1 Diabetes [6, 14]. Das Syndrom Typ I stellt eine seltene genetische Erkrankung dar, die auf eine Mutation des Autoimmun-regulatorischen (AIRE) Gens zurückzuführen ist und ein autosomal rezessives Vererbungsmuster aufweist [1]. Die Diagnose erfolgt bei Vorliegen von 2 oder mehreren Teilsymptomen, einschließlich einer mukokutanen Candidiasis, ektodermaler Dysplasien, einer Nebenniereninsuffizienz und/oder eines Hypoparathyroidismus. Die charakteristischen Symptome sind häufig bereits im Kindesalter nachweisbar.

Dem polyglandulären Autoimmunsyndrom II liegt die Assoziation einer endokrinologischen Autoimmunerkrankung mit Einbeziehung weiterer Organsysteme zugrunde. Charakteristika des Typ I Syndroms, insbesondere Mutationen des AIRE-Gens, sind nicht nachweisbar. Die Häufigkeit des Autoimmunpolyendokrino pathiesyndrom Typ II beträgt 1/20.000 mit einem Überwiegen von Frauen gegenüber Männern im Verhältnis von 3/1. Die höchste Inzidenzrate findet sich im Lebensalter zwischen 20 und 60 Jahren.

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse führen zum klinischen Bild der Hashimoto-Thyroiditis bzw. eines Morbus Basedow. Im Rahmen der Hashimoto-Thyroiditis kommt es zum Auftreten von Antikörpern gegen die Thyroid-Peroxidase (TPO) oder Thyreoglobulin sowie einer Erhöhung der TSH-Konzentration. Thyroid-Peroxidase-Antikörper finden sich bei 15-30 % der

erwachsenen Typ 1 Diabetiker. Die Prävalenz liegt damit deutlich höher als in der nicht diabetischen Bevölkerung mit 2–10 % [15]. Rund 50 % der TPO-Antikörper-positiven Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigen einen Übergang in eine manifeste Schilddrüsenerkrankung. Eine subklinische Hypothyreose findet sich bei 13-20 % der Typ 1 Diabetiker, eine subklinische Hyperthyreose bei 6–10 % gegenüber 0,1-2 % in der nicht diabetischen Bevölkerung [16].

Unter Berücksichtigung diese Datenlage wird in den Leitlinien von Fachgesellschaften, wie der ADA, eine regelmäßige Kontrolle des TSH-Wertes als Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung empfohlen [2, 10].

Zöliakie

Die Prävalenz der Zöliakie beträgt bei Patienten mit Typ 1 Diabetes zwischen 1-8 %, gegenüber 0,5 % in der Allgemeinbevölkerung [11]. Die National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)-Leitlinien empfehlen ein Screening auf Zöliakie bei der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes, Fachgesellschaften empfehlen ein Screening auf das Vorliegen einer Glutenenteropathie bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik [9].

Autoimmungastritis und Perniziosa

Die Häufigkeit der Autoimmungastritis ist bei Typ 1 Diabetikern mit 5-10 % gegenüber der nicht diabetischen Bevölkerung mit 2-4 % um das 3-5-Fache erhöht [5]. Das Krankheitsbild kann als Teilsymptom des polyglandulären Autoimmunsyndroms auftreten. Eine zumindest einmal jährliche Bestimmung des Blutbilds und des Vitamin-B12-Spiegels ist empfehlenswert, um Folgekomplikationen zu vermeiden [18].

Morbus Addison

Antikörper gegen die 21-Hydroxylase finden sich 0,7-3 % der Typ 1 Diabetiker gegenüber bis zu 0,6 % in der nicht diabetischen Bevölkerung [3]. Entsprechend Literaturangaben beträgt die jährliche Inzidenz eines klinisch manifesten Morbus Addison 20 % [4]. Die klinischen Symptomen des Morbus Addison, wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Gewichtsabnahme und Anorexie, können beim Diabetiker als Folge einer inadäquaten Behandlung bzw. Therapienebenwirkung missinterpretiert werden. Besondere Beachtung muss die erhöhte Neigung zu Hypoglykämien finden.

Vitiligo

Der Vitiligo liegt eine Autoimmunerkrankung mit der Ausbildung von Antikörpern gegenüber Melanozyten zugrunde. Bei Vitiligo ist das Risiko für die Manifestation von weiteren Autoimmunerkrankungen erhöht und beträgt rund 10 % für das Auftreten eines Typ 1 Diabetes mellitus [7].

Screeningempfehlungen

Unter Bezugnahme auf die Literatur und internationale Leitlinienempfehlungen [2, 4]:

- TSH-Kontrolle jedes 2. Jahr bei asymptomatischen und Antikörper-negativen Patienten, ansonsten häufiger [2, 10].
- Zöliakie-Screening bei Erstdiagnose [12]. Berücksichtigt werden muss dabei das bei Typ 1 Diabetikern erhöhte Risiko für einen IgA-Mangel [17] mit falsch-negativen serologischen Testergebnissen [17].
- Klinisches Bild mit Verdacht auf Morbus Addison, Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie: bei positivem NNR-Antikörperbefund regelmäßige ACTH-Verlaufskontrolle und gegebenenfalls weitere Abklärung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

M. Lechleitner, F. Hoppichler und S. Kaser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aaltonen J, Björns P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type 1 assigned to chromosome 21. *Nat Genet.* 1994;8:83-7.
2. ADA. Standards of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care.* 2015;S1:S8-16.
3. Barker JM, Yu J, Yu L, et al. Autoantibody „subspecificity“ in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28:850-5.
4. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol.* 1988;117:467-75.
5. DeBlock C, de Leeuw I, Bogers J, et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care.* 2003;26:82-8.
6. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:2068-79.
7. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159:1051-76.
8. Heukamp I, Then C, Lechner A, Seissler J. Update Typ-1-Diabetes. *Internist* 203(54):201-16.
9. Hogg-Kollars S, Al Dulaimi D, Tait K, Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7:189-97.
10. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and associated conditions. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007.* *Pediatr Diabetes.* 2007;8:171-6.
11. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 1999;42:1195-8.
12. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber VVD, Hüppe A, Jäger A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nute.* 2000;30:391-6.
13. Schott M, Seissler J. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Renz H, Herausgeber. *Autoimmune diagnostics.* Berlin: De Gruyter; 2012. S. 177-89.
14. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31:126-35.
15. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33 % of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34:1211-3.
16. Umipierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26:1181-5.
17. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Investiq Allergol Clin Immunol.* 2011;21:242-4.
18. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67:376-87.
19. Ziegler G, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;309:2473-9.

Maturity onset diabetes of the young (MODY) – Screening, Diagnostik und Therapie

Susanne Kaser · Michael Resl

 Online publiziert: 6. April 2016
 © Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Maturity onset diabetes of the young (MODY) stellt eine Gruppe an monogenetischen Diabetesformen dar, welche bis zu 2% aller an Diabetes erkrankten Menschen betrifft. Mutationen der Transkriptionsfaktoren (HNF1 α , HNF4 α), welche gemeinsam auch die häufigste Ursache für MODY darstellen, erfordern meist eine entsprechende Therapie mit Sulfonylharnstoffen, während Mutationen des Glukokinase-Gens (GCK-MODY) üblicherweise keine Therapie erfordern. Die Konsequenz einer korrekten Diagnosestellung ist meist gerade bei jüngeren Menschen die Umstellung der Therapie von Insulin auf einen Sulfonylharnstoff bzw. das Beenden der Therapie bei Vorliegen eines GCK-MODY. Basierend auf der aktuell verfügbaren Literatur sollte gerade bei Patienten unter 25 Jahren mit positiver Familienanamnese und dem Fehlen von Autoantikörpern die Durchführung einer entsprechenden genetischen Untersuchung für MODY in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter Diabetes · Monogenetisch · Transkriptionsfaktor · Glukokinase Mutation

S. Kaser (✉)
 Department für Innere Medizin 1, Medizinische Universität
 Innsbruck,
 Innsbruck, Österreich
 E-Mail: Susanne.Kaser@i-med.ac.at

S. Kaser
 Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische
 Universität Innsbruck,
 Innsbruck, Österreich

M. Resl
 Interne Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz,
 Linz, Österreich

Maturity onset diabetes of the young (MODY) – screening, diagnostic and therapy

Summary Maturity onset diabetes of the young (MODY) is a group of monogenetic diabetes types affecting up to 2% all known diabetics. Transcription factor MODY (HNF1 α , HNF4 α), the most frequent forms of MODY, allow treatment with sulfonylureas, mutations of glucokinase (GCK-MODY) usually do not require any therapy. Especially in younger patients correct diagnosis of MODY often results in discontinuation of insulin therapy and initiation of a sulfonylurea. Accordingly, in patients with diabetes onset below age of 25 years, with a positive family history for diabetes and negative autoantibodies screening for MODY is recommended.

Keywords Diabetes · Monogenetic · Transcription factors · Glucokinase mutation

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---------------------------------------|
| HNF | Hepatocyte nuclear factor |
| GCK | Glucokinase |
| IPF-1 | Insulin promotor factor 1 |
| NeuroD1 | Neurogenic differentiation 1 |
| CEL | Carboxyl ester lipase |
| PAX4 | Paired box 4 |
| HNF1B | Hepatocyte nuclear factor homeobox 1B |

Definition und Klassifikation

Unter dem Begriff Maturity onset diabetes of the young (MODY) werden vorwiegend vererbte nicht Insulin-abhängige Diabetesformen zusammengefasst, deren Ursache in einer oder mehreren Mutationen in einem einzigen Gen (monogenetisch) liegt und die typischerweise vor dem 25. Lebensjahr diagnostiziert werden [1–4]. Die klinisch heterogene Gruppe von MODY-Formen sind

Tab. 1 Klinische Merkmale der MODY-Formen. (Modifiziert nach McDonald et al. Annals of Clinical Biochemistry 2013)

| Merkmal | DM-1 | DM-2 | GCK-MODY | HNF1A- MODY | HNF4A- MODY | HNF1B-MODY |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Insulin-abhängig (bei ED) | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Eltern betroffen | 2–4 % | Häufig | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Alter | Kinder, junge Erwachsene | Adoleszente, Erwachsene | Geburt | Jugendliche | Jugendliche | Jugendliche |
| Übergewicht | Meist Nein | Deutlich | meist nein | meist nein | meist nein | meist nein |
| Hyperglykämie | Hoch | Variabel | Mild | Hoch | Hoch | Hoch |
| Autoantikörper | 80–90 % | 1–20 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % |
| Behandlung | Insulin | Lebensstil, OAD, Insulin | Keine | Sulfonylharnstoff | Sulfonylharnstoff | Insulin |
| Mikrovaskuläre Komplikationen | Häufig (ohne Behandlung) | Häufig (ohne Behandlung) | Nein | Häufig (ohne Behandlung) | Häufig (ohne Behandlung) | Häufig (ohne Behandlung) |
| Pathophysiologie | Autoimmun | Insulinresistenz | Veränderter Schwellenwert für Insulinsekretion | Betazelldefekt | Betazelldefekt | Betazelldefekt |

charakterisiert durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster und einen Betazelldefekt [3]. MODY wird in der vier Kategorien umfassenden Diabetes-Klassifikation der Gruppe der „anderen spezifischen Diabetes-Formen“ zugeordnet und damit klar von den anderen Gruppen (Typ 1 Diabetes mellitus, Typ 2 Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes) unterschieden [5]. Die klinische Abgrenzung vom Typ 2 Diabetes mellitus erfolgt meist aufgrund der hochpositiven Familienanamnese und dem Fehlen von Zeichen der Insulinresistenz.

Prävalenz

MODY-Formen machen etwa 1–2 % aller nicht Insulin-abhängigen Diabetesformen in Europa aus [6]. Eine Datenanalyse aus österreichischen und deutschen Kliniken ergab, dass bei <20-Jährigen die MODY-Prävalenz knapp unter der von Typ 2 DiabetikerInnen liegt [7]. Eine Mutation im Glukosekinase-Gen als häufige MODY-Ursache findet sich mit einer Häufigkeit von etwa 0,1 % in der Normalbevölkerung, viele der Betroffenen sind asymptomatisch und bleiben daher undiagnostiziert [8].

MODY-Formen

Etwa zwei Drittel aller MODY-Formen liegen Mutationen in Transkriptionsfaktoren zugrunde. Die deutlich häufigste Form, die für 61 % aller MODY-Fälle verantwortlich ist, ist auf eine Mutation im Transkriptionsfaktor HNF1 α -Gen zurückzuführen. Seltener Mutationen von Transkriptionsfaktoren betreffen HNF4 α (4%), HNF1 α (2 %) und IPF1 (<1 %) und NeuroD1 (<1 %) [9]. Die Mutationen in den Transkriptionsfaktoren führen zu Entwicklungsstörungen und/oder Funktionsstörungen der Betazelle.

Die nach den Transkriptionsfaktoren häufigste Mutation betrifft mit 22 % das Glukokinase-Gen, das zu einer Veränderung des Glukoseschwellenwertes für die Insulinsekretion in der Betazelle führt.

Weitere, seltene MODY-Formen sind auf Mutationen im PAX4-, CEL- oder Insulin-Gen zurückzuführen ([9, 10]; Tab. 1).

Glukokinase (MODY 2)

Eine Mutation im Glukokinase-Gen stellt die zweithäufigste Ursache des MODY dar. Durch Anhebung der Glukoseschwelle für die Insulinsekretion kommt es zu einer über Jahre meist relativ stabilen Erhöhung des Nüchternblutzuckers. Die Insulinsekretion selbst ist nicht beeinträchtigt, der Blutzuckeranstieg im oralen Glukosetoleranztest fällt daher meist sehr moderat aus [8]. Die PatientInnen sind überwiegend asymptomatisch und fallen durchwegs im Rahmen von Screening Untersuchungen auf [10], der HbA1c-Wert bleibt meist stabil unterhalb von 8 % (64 mmol/mol) [11]. Eine medikamentöse blutzuckersenkende Therapie ist bei einem Großteil der betroffenen PatientInnen, sofern keine Schwangerschaft vorliegt, nicht erforderlich [12], da Beobachtungsstudien darauf hinweisen, dass kein erhöhtes Risiko für Diabetes-assoziierte mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen besteht [11, 13]. Einen besonderen Stellenwert hat die genetische Diagnosesicherung einer Glukokinase-mutation in der Schwangerschaft: Weist der Fetus einer Glukokinase-mutationsträgerin selbst keine Mutation auf, besteht aufgrund der als Folge der maternalen Hyperglykämie vermehrten Insulinsekretion ein erhöhtes Risiko für eine Makrosomie. Im Gegensatz dazu weisen Kinder von Vätern mit einer Glukokinase-mutation ein vermindertes Geburtsgewicht auf [14, 15].

HNF1 α (MODY 3)

HNF1 α -Mutationen stellen die häufigste MODY-Form in Europa dar [10]. Das Diagnosealter ist abhängig von der Lokalisation der Mutation im HNF1 α -Gen, etwa zwei Drittel aller Mutationsträger entwickeln einen

Diabetes noch vor dem 25. Lebensjahr. Der Diabetes-Diagnose geht eine Betazell-Dysfunktion voraus, die im Verlauf zu einem Betazellversagen und einer Hyperglykämie führt. Eine Besonderheit dieser Form ist die verminderte Glukose-Nierenschwelle, die auch häufig zu einer Glukosurie bei noch nicht diabetischen MutationsträgerInnen führt [16]. Ein weiteres Merkmal von MutationsträgerInnen ist ein sehr niedriges hsCRP, welches sich durch eine Bindungsstelle von HNF1 α im Promotor des CRP Gens erklären lässt. Diese Besonderheit kann vor allem bei der Differenzierung gegenüber einem Typ 2 Diabetes mellitus hilfreich sein [4]. Das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen ist mit dem von Typ 1 oder Typ 2 DiabetikerInnen vergleichbar [17].

Charakteristischerweise sprechen die betroffenen PatientInnen sehr sensitiv auf Sulfonylharnstoffe an. In einer Cross-Over-Studie zeigte sich im Vergleich zu Metformin ein um fünffach besseres Ansprechen auf eine Gliclazidtherapie [18].

HNF4 α (MODY 1)

Mutationen im Transkriptionsfaktor HNF4 α machen etwa 4% aller MODY-Formen aus. Sie führen ähnlich wie HNF1 α -Mutationen zu einer fortschreitenden Betazell-dysfunktion, die häufig vor dem 25. Lebensjahr zur Diagnose eines Diabetes führt [10]. Träger von Mutationen weisen häufig ein hohes Geburtsgewicht auf bzw. sind makrosom [19]. Ähnlich wie bei HNF1 α -Mutationen ist das Ansprechen auf eine niedrig-dosierte Sulfonylharnstofftherapie bei den betroffenen PatientInnen häufig sehr gut [20].

HNF1 α (MODY 5)

HNF1 α -Mutationen sind neben einer fortschreitenden Betazell-dysfunktion auch durch das gleichzeitige Vorliegen von verschiedenen Malformationen im Urogenitaltrakt (z. B. Nierendysplasie, Nierenzysten, hypoplastische glomerulozystische Nierenerkrankung) und ein atrophes Pankreas charakterisiert. Häufig weisen Betroffene ein vermindertes Geburtsgewicht auf [21]. Spontanmutationen kommen bei dieser MODY-Form häufig vor [10], therapeutisch ist großteils die Gabe von Insulin erforderlich [22].

IPF-1 (MODY 4)

Selten auftretende Mutationen im IPF-1-Gen sind mit Pankreasagenese und neonatalem Diabetes assoziiert. Im Verlauf ist großteils eine Insulintherapie erforderlich [22].

Screening

Glukokinase-mutation

- Bei normalgewichtigen Kindern und jungen Erwachsenen legt das Vorliegen einer milden über längere Zeit persistierenden Nüchtern-Hyperglykämie bei gleichzeitig nur moderat erhöhtem HbA1c Wert den Verdacht auf das Vorliegen einer heterozygoten Mutation im Glukokinase-Gen nahe. Typischerweise zeigt sich im OGTT nur ein moderater Anstieg der BZ-Werte (<83 mg/dl), häufig findet sich bei einem Elternteil ebenso eine milde Nüchternhyperglykämie oder ein als Typ 2 Diabetes mellitus klassifizierter Diabetes ohne Langzeitkomplikationen [3].
- Bei Schwangeren wird eine genetische Testung empfohlen bei bereits vorbestehender oder während der Schwangerschaft auffälliger persistierender Nüchtern-glukosekonzentration zwischen 100 und 144 mg/dl und nur moderatem Anstieg der Blutzuckerwerte im OGTT (<83 mg/dl). Eine negative Familienanamnese schließt eine Glukokinase-mutation nicht aus [3].

HNF1 α

- Eine genetische Untersuchung sollte bei PatientInnen mit einer Diagnosestellung vor dem 25. Lebensjahr bei hochpositiver Familienanamnese für einen Diabetes mellitus erwogen werden. Bei den Betroffenen ist häufig keine Insulintherapie erforderlich, Inselzell-antikörper sind nicht nachweisbar, hsCRP ist sehr niedrig [4].
- In der Familie besteht häufig bei 2 oder mehreren Angehörigen ein bereits vor dem 20. oder 30. Lebensjahr diagnostizierter Diabetes mellitus.
- Häufig findet sich eine Glukosurie [23], typisch ist auch die hohe Sensitivität gegenüber einer Sulfonylharnstofftherapie [18]. Die Betroffenen sind meist nicht übergewichtig und weisen keine Zeichen der Insulinresistenz auf [3].

HNF4 α

- Eine genetische Testung hinsichtlich HNF4 α sollte bei den PatientInnen erfolgen, bei denen eine Mutation im HNF1 α -Gen suspekt wurde, jedoch die spezifische Genanalyse unauffällig blieb.
- Die Nierenschwelle für die Glukoseausscheidung ist bei PatientInnen mit HNF4 meist nicht vermindert.
- Makrosomie und transiente neonatale Hypoglykämie sind mit dem Vorliegen einer HNF4 α -Mutation assoziiert [19–24].
- Das Vorliegen von HNF4 α -Mutationen sollte entsprechend bei makrosomen Familienmitgliedern und neonatalem Hyperinsulinismus mit Ansprechen auf eine Diazoxid-Therapie in Betracht gezogen werden.

Diagnosestellung

Eine Sicherung der Diagnose sollte nach Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung der/des Patientin/Patienten mittels Genanalyse in spezialisierten Zentren erfolgen. Die Aufklärung der PatientInnen muss entsprechend den Richtlinien des Gentechnikgesetzes durchgeführt werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

S. Kaser und M. Resl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44–53.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974;43:339–57.
- Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51:546–53.
- McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:403–15.
- Standards of medical care in diabetes–2015. Summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S4.
- Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (mody) more common in europe than previously assumed? *Lancet*. 1995;345:648.
- Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (mody diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (t2dm) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009;26:466–73.
- Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med*. 2002;34:207–16.
- McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:2889–98.
- Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (mody). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101–8.
- Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (mody2). *Diabetes Care*. 2008;31:1321–3.
- Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, Lebl J, Pinterova D, Kolostova K, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165:446–52.
- Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 mody-2 families. *Diabetologia*. 1997;40:217–24.
- Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:240–1.
- Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19:268–70.
- Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28:1751–6.
- Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the hnf1a gene. *Diabet Med*. 2010;27:157–61.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362:1275–81.
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the hnf4a gene. *PLoS Med*. 2007;4:e118.
- Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of mody caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large european collection. *Diabetologia*. 2005;48:878–85.
- Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, Hattersley AT. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intra-uterine growth retardation: Support for a critical role of hnf-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med*. 2006;23:1301–6.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345:971–80.
- Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (hnf-1alpha) gene. *Diabet Med*. 1998;15:816–20.
- Fajans SS, Bell GI. Macrosomia and neonatal hypoglycaemia in rw pedigree subjects with a mutation (q268x) in the gene encoding hepatocyte nuclear factor 4alpha (hnf4a). *Diabetologia*. 2007;50:2600–1.

Andere spezifische Diabetesformen

Greisa Vila · Alois W. Gessl · Michaela Riedl · Anton Luger

Online publiziert: 7. April 2016

© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

Zusammenfassung Zahlreiche endokrine Erkrankungen können Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bewirken und zur Manifestation eines Diabetes mellitus führen bzw. diese begünstigen. Mit Ausnahme der Hyperthyreose, bei der dies nur in Ausnahmefällen zu beobachten ist, sind diese Erkrankungen selten. Akromegalie und Cushing-Syndrom sind besonders häufig mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes assoziiert, bei Phäochromozytom und Conn-Syndrom stellt dies die Ausnahme dar. Bei Medikamenten, die zur Manifestation eines Diabetes führen können, sind in erster Linie Hormone, atypische Antipsychotika und Immunsuppressiva anzuführen. Weiters kommen Pankreaserkrankungen wie Pankreatitis, Pankreaskarzinom, zystische Fibrose und Hämochromatose als sekundäre Diabetesursachen in Frage, ebenso wie das Down-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom, das Turner-Syndrom und das Prader-Willi-Syndrom sowie andere seltenere immunmedierte oder genetische Syndrome.

Schlüsselwörter Sekundärer Diabetes mellitus · Akromegalie · Cushing-Syndrom · medikamenteninduzierter Diabetes mellitus

Other specific types of diabetes

Summary Numerous endocrine diseases are associated with impaired glucose metabolism and can induce diabetes mellitus. With the exception of hy-

perthyroidism, where this is uncommon, these diseases are rare. Acromegaly and Cushing syndrome are frequently associated with impaired glucose tolerance and diabetes. In contrast, this is a rare finding in pheochromocytoma and Conn syndrome. Among the many drugs that can induce diabetes this can be observed most frequently with hormones, atypical antipsychotic drugs and immunosuppressives. In addition, diseases of the pancreas such as pancreatitis, pancreatic carcinoma, cystic fibrosis and hemochromatosis can cause diabetes as well as Down syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome and Prader Willi syndrome and rare immunmediated or genetic syndromes.

Keywords Secondary diabetes mellitus · Acromegaly · Cushing-syndrome · Drug-induced diabetes mellitus

Neben den an anderer Stelle behandelten genetischen Defekten der Beta-Zell-Funktion und Insulin-Wirkung sollen in diesem Beitrag endokrine Erkrankungen und Medikamente, die Diabetes verursachen können, behandelt werden. Weiters auch Pankreas-Erkrankungen, die nicht primär durch einen Defekt der Beta-Zellen verursacht sind, und schließlich sollen noch seltene andere Ursachen kurz erwähnt werden, wie Infektionen, Autoimmunerkrankungen (ausgenommen Diabetes mellitus Typ 1) und genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sein können.

Endokrine Erkrankungen

Von den Endokrinopathien, die einen sekundären Diabetes verursachen können, sind in erster Linie die Akromegalie und das Cushing-Syndrom zu erwähnen [1–3]. Weitere hormonelle Erkrankungen, wie

G. Vila · A. W. Gessl · M. Riedl · A. Luger (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität und Allgemeines Krankenhaus Wien
Wien, Österreich
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Tab. 1 Labor-Diagnostik zum Ausschluss von Endokrinopathien

| | |
|------------------------|---|
| <i>Akromegalie</i> | IGF-1 GH bei Glucose-Suppressionstest |
| <i>Cushing-Syndrom</i> | Suchtests: Cortisol im 24 h-Harn 1 mg Dexamethason-Hemmtest Serum/Speichel-Cortisol um 23.00/24.00 Uhr Danach Spezialtests zur Differentialdiagnose hypophysäre, adrenale oder andere Ursache |
| <i>Phäochromozytom</i> | Metanephrine/Normetanephrine im Harn/Plasma Clonidin-Test |
| <i>Morbus Conn</i> | Aldosteron im Serum, Renin im Plasma |
| <i>Hyperthyreose</i> | TSH, fT ₄ , T ₃ |
| <i>Glukagonom</i> | Glukagon-Plasmakonzentration |
| <i>Somatostatinom</i> | Somatostatin-Plasmakonzentration |

Tab. 2 Klinische Symptome der Akromegalie (Metaanalyse, 569 Patienten) [4]

| | |
|---|----------|
| Akrales Wachstum | 96–100 % |
| Hyperhydrose | 60–88 % |
| Cephalaea | 50–87 % |
| Parästhesien | 30–79 % |
| Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz | 25–60 % |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | 12–34 % |
| Hypertonie | 18–32 % |
| Struma | 18–41 % |
| Dysmenorrhoe | 32–87 % |
| Libido-, Potenzstörungen | 27–46 % |
| Gesichtsfeldeinschränkungen | 6–62 % |

das Phäochromozytom, das Conn-Syndrom und die Hyperthyreose haben einen vergleichsweise geringen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel, das Glukagonom und Somatostatinom sind so selten, dass sie nur kurz Erwähnung finden sollen. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung häufig zur Besserung oder Heilung der diabetischen Stoffwechsellage führt. Wenngleich somit Diagnostik (Tab. 1) und Therapie der auslösenden Endokrinopathie im Vordergrund stehen, darf die Therapie des Diabetes nicht vernachlässigt werden.

Akromegalie

Eine überschießende Produktion von Somatotropin ist zumeist auf ein Somatotropin (GH)-produzierendes Hypophysen-Adenom zurückzuführen, sehr selten auch auf ektope Produktion des hypothalamischen Releasing-Hormons für Somatotropin-GHRH.

Die somatischen Veränderungen bilden sich nur langsam aus, sodass die Diagnose im Durchschnitt erst 7–10 Jahre nach den retrospektiv eruierten ersten Symptomen gestellt wird. Die zahlreichen mögli-

chen klinischen Symptome der Akromegalie sind in Tab. 2 zusammengestellt [4].

Aufgrund der pulsatilen Freisetzung von GH ist bei nicht eindeutiger Befundkonstellation (klinische Symptome und extrem erhöhte GH- und IGF-I-Werte) ein GH-Suppressionstest erforderlich (ident mit oralem Glukosetoleranz-Test: 75 mg Glukose peroral) mit Bestimmung von GH vor und alle 30 min bis 2 h nach Glukoseingestion. Die Diagnose kann bei Suppression der GH-Konzentration unter 1 ng/ml ausgeschlossen werden. Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist die unter Einfluss von GH stehende IGF-I-Konzentration zwar besser zur Diagnose verwertbar, jedoch unterliegt auch diese zahlreichen Einflüssen (u. a. Ernährung, Begleiterkrankungen).

Cushing-Syndrom

Ein Hypercortisolismus ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf eine vermehrte ACTH-Produktion zurückzuführen, die wiederum zumeist durch ein ACTH-produzierendes Hypophysen-Adenom bedingt ist. In 20 % der Fälle ist jedoch eine ektope Quelle die Ursache (meist kleinzelliges Bronchus-Karzinom). Adrenale Ursache für einen Hypercortisolismus ist meist ein Nebennieren-Adenom, seltener ein Karzinom oder eine mikro- oder makronoduläre Hyperplasie. Die zahlreichen klinischen Zeichen und Symptome sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Die Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms stellt häufig eine Herausforderung dar und sollte im Gegensatz zur Basisdiagnostik (1 mg Dexamethason-Hemmtest, Cortisol-Ausscheidung im 24 h-Harn, Cortisol-Konzentration im Serum oder Speichel um 23.00 oder 24.00 Uhr) in spezialisierten Zentren erfolgen. Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung sind der CRH-Test (Verabreichung des hypothalamischen Releasing-Hormons für ACTH – Corticotropin-Releasing-Hormon [CRH] und Messung von ACTH und Cortisol alle halben Stunden über 2 h) bzw. der Liddle-Test geeignet. Bei Letzterem werden über 2 Tage alle 6 h 0,5 mg Dexamethason verabreicht und daran anschließend über 2 Tage alle 6 h 2 mg Dexamethason. Cortisol ist bei einem auf ein Hypophysen-Adenom zurückzuführenden Hypercortisolismus supprimierbar und ACTH im CRH-Test gesteigert stimulierbar, wohingegen ACTH bei adrenal verursachtem Cushing-Syndrom durch CRH nicht stimulierbar und Cortisol im Liddle-Test nicht supprimierbar ist. Beim ektope Cushing-Syndrom ist eine basal hohe bis sehr hohe ACTH-Konzentration durch CRH nicht stimulierbar und Cortisol im Liddle-Test nicht supprimierbar.

Phäochromozytom

Meist ist die Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels durch vermehrte Produktion von Adrenalin

Tab. 3 Cushing-Syndrom-Symptome

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Allgemein</i> | Stammfettsucht |
| | Vollmondgesicht |
| | Hypertonie |
| | Büffelnacken |
| | Kopfschmerzen |
| | Geschwächte Immunabwehr |
| | Ulcus ventriculi |
| <i>Haut</i> | Hautatrophie |
| | Plethora |
| | Hirsutismus |
| | Striae |
| <i>Gonadendysfunktion</i> | Suffusionen |
| | Regelanomalie |
| | Impotenz bzw. Verminderte Libido |
| <i>Muskel & Skelett</i> | Osteopenie – Osteoporose |
| | Muskelschwäche |
| <i>Metabolisch</i> | Gestörte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus |
| | Hyperlipidämie |
| <i>Psychiatrisch</i> | Depression |
| | Psychosen |

Tab. 4 Medikamente, die zur Manifestation eines Diabetes führen können

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| <i>Hormone</i> | Glucocorticoide |
| | T3 und T4 |
| | Somatotropin |
| | Megestrolacetat |
| | Somatostatin-Analoga |
| <i>Atypische Antipsychotika</i> | Olanzapin |
| | Clozapin |
| | Risperidon |
| | Quetiapin |
| <i>Immunsuppressiva</i> | Cyclosporin |
| | Tacrolimus |
| | Sirilimus |
| | Interferon gamma |
| <i>Antikonvulsiva</i> | Phenytoin |
| <i>Proteaseinhibitoren</i> | |
| <i>Statine</i> | |
| <i>Nikotinsäure</i> | |
| <i>Diuretika</i> | Furosemid |
| | Diazoxid |
| | Chlortalidon |
| | Thiazide |
| <i>Antihypertensiva</i> | Betablocker |
| | Clonidin |
| <i>Chemotherapeutika</i> | Pentamidin |
| | L-Asparaginase |
| <i>Vacor</i> | |
| <i>Alloxan</i> | |

und/oder Noradrenalin nicht stark ausgeprägt, selten kommt es zur Manifestation eines Diabetes.

Die Diagnose sollte durch Nachweis von erhöhten Metanephrin- und Normetanephrin-Konzentrationen im Plasma (alternativ im 24 h-Harn) erfolgen. Bei Verwendung von Plasmametanephrin ist heute nur mehr sehr selten bei nicht eindeutiger Konstellation ein Clonidin-Hemmtest erforderlich.

Conn-Syndrom

Auch beim Conn-Syndrom ist die Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels meist nicht stark ausgeprägt. Die Diagnose eines primären Aldosteronismus ist aber ungleich schwieriger als jene des Phäochromozytoms. Als Suchtest sollten primär die Renin-Plasma-Konzentration und die Serum-Aldosteron-Konzentration bestimmt werden [5]. Für das Conn-Syndrom ist ein erhöhter Aldosteron-Renin-Quotient charakteristisch, Grenzwerte sind für einzelne Labors unterschiedlich, Renin ist meist unterdrückt. Eine Herausforderung stellt hier insbesondere die gleichzeitige Notwendigkeit der Behandlung einer häufig stark ausgeprägten Hypertonie und die Interferenz nahezu aller Antihypertensiva mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dar. Jedenfalls abzusetzen ist Spironolacton (und Eplerenon), da diese in den meisten gegenwärtig verfügbaren Bestimmungsmethoden mit Aldosteron kreuzreagieren. Aufgrund der Halbwertszeit von Spironolacton ist eine Latenz von etwa 4 Wochen zu berücksichtigen. Bei nicht eindeutiger Befundkonstellation ist ein Salz-Belastungstest durchzuführen, der wahlweise durch Kochsalz-Infusion oder orale Verabreichung von Kochsalz erfolgen kann [5].

Hyperthyreose

Auch die Hyperthyreose ist selten mit ausgeprägten Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels vergesellschaftet, jedoch kann ein vorbestehender Diabetes aggraviert bzw. auch eine Manifestation ausgelöst werden. Die Diagnose der Hyperthyreose erfolgt standardgemäß mit Bestimmung von TSH sowie von freiem T4 und T3.

Glukagonom und Somatostatinom

Beide Erkrankungen stellen extrem seltene Tumore des Pankreas dar, ausgehend von Alpha-Zellen bzw. Delta-Zellen. Die Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel können sehr ausgeprägt sein. Zur Diagnose des Glukagonoms führen zumeist Hautveränderungen (nekrolytisch, migratorisches Erythem), das vorwiegend perioral, perianal bzw. perigenital auftritt und mit Zink-Mangel verwechselt werden kann. Die Tumore sind bei Diagnose meistens bereits sehr groß, die Diagnostik erfolgt durch Nachweis von Glukagon bzw. Somatostatin im Plasma.

Tab. 5 Pankreaserkrankungen, die zur Manifestation eines Diabetes führen können

| |
|--------------------------------|
| Pankreatitis |
| Pankreas-Karzinom |
| Zystische Fibrose |
| Hämochromatose |
| Fibrokalkuläre Pankreatopathie |

Tab. 6 Immunmedierte und genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sein können [1, 2]

| |
|--|
| 1) „Stiff-man“-Syndrom |
| 2) Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper |
| 3) Down-Syndrom |
| 4) Klinefelter-Syndrom |
| 5) Turner-Syndrom |
| 6) Wolfram-Syndrom |
| 7) Friedreich-Ataxie |
| 8) Huntington-Chorea |
| 9) Laurence-Moon-Biedl-Syndrom |
| 10) Myotonie Dystrophie |
| 11) Porphyrie |
| 12) Prader-Willi-Syndrom |
| 13) mitochondrialer Diabetes mit Taubheit (MIDD) |

Medikamente

Die Liste jener Medikamente, die zur Manifestation eines Diabetes führen können, wird zunehmend länger ([6]; Tab. 4). Neben den aus den Endokrinopathien abzuleitenden Hormon-Präparaten sind in den letzten Jahren insbesondere die häufig mit einer sehr raschen und erheblichen Gewichtszunahme verbundenen atypischen Antipsychotika [7] zu erwähnen, aber auch die nach Organ-Transplantation zum Einsatz kommenden Immunsuppressiva [8]. Auch Statine wurden als Ursache für das vermehrte Auftreten von Diabetes identifiziert, das Risiko der Diabetes-Manifestation wird jedoch durch die benefiziellen Wirkungen der Statine bei Weitem überwogen [9]. Diuretika und weitere in Tab. 4 angeführte Pharmaka werden ebenfalls mit einer gehäuften Diabetes-Inzidenz in Zusammenhang gebracht, jedoch ist ihr Effekt meist gering bis vernachlässigbar [10].

Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Hier ist in erster Linie die Pankreatitis jedweder Ursache als auslösender Faktor zu erwähnen ([1, 2]; Tab. 5). Ebenso können die an Inzidenz zunehmenden Pankreas-Karzinome auch bei geringer Tumormasse und somit fehlender räumlicher Beeinträchtigung von Beta-Zellen mit einer ausgeprägten Störung des Kohlenhydratstoffwechsels verbunden sein.

Aufgrund der erfolgreichen Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose und der damit verbundenen höheren Lebenserwartung, häufig in Verbindung mit Lungen-Transplantation und dadurch erforderlicher

cher Immunsuppression, nimmt auch diese Gruppe von Patienten mit sekundärem Diabetes rasch zu [11].

Als weitere mögliche Ursachen sind hier noch die Hämochromatose und die fibrokalkuläre Pankreatopathie zu erwähnen [1, 2]. Letztere wird in Österreich jedoch kaum beobachtet werden können.

Infektionen und seltene andere Ursachen

Eine Reihe von viralen Erkrankungen kann mit Zerstörung der Beta-Zellen einhergehen. Zu erwähnen sind hier Röteln, Coxsackie-Virus B, Zytomegalie-Virus, Adeno-Virus und Mumps. Seltene immunmedierte Diabetes-Formen sowie im Rahmen von seltenen genetischen Syndromen auftretende sind in Tab. 6 angeführt [1, 2].

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

G. Vila, A. W. Gessl, M. Riedl und A. Luger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access

Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67–S74.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8–S16.
3. Resmini E, Minuto F, Colao A, et al. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009;46:85–95.
4. Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *QJ Med*. 1982;51:189–204 (Spring).
5. Schirpenbach C, Reincke M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:369–84.
6. McCulloch DK, Robertson RP. Pathogenesis of type 2 Diabetes. *UpToDate*. 2015;64:1261.
7. Al-Zoairy R, Röss C, Tschoner A, et al. The effects of psychotropic drugs on the regulation of glucose metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9:362–70.
8. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol*. doi:10.1038/nrneph.2015.59.
9. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6:352–75.
10. Singh P, Knoedler JJ, Krambeck AE, et al. Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol*. 2014;192:1700–4.
11. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697–708.

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Martin Clodi · Christoph Säly · Friedrich Hoppichler · Michael Resl ·
Clemens Steinwender · Bernd Eber

Online publiziert: 6. April 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind wechselseitig. Bei Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit sollte aktiv auf Diabetes mellitus gescreent werden, während bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten die kardiovaskuläre Risikostratifizierung immer in Zusammenschau sämtlicher Risikofaktoren, Biomarker und dem klinischen Befinden des Patienten durchgeführt werden sollte.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus Typ 2 · Koronare Herzkrankheit · Herzinsuffizienz · Screening · Diagnostik

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin,
Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz,
Linz, Österreich
E-Mail: martin.clodi@medinterne.at

C. Säly
Abteilung für Innere Medizin/VIVIT-Institut,
Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

F. Hoppichler
Abteilung für Innere Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg,
Salzburg, Österreich

C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
(Interne 1), Johannes Kepler Universität Linz,
Med Campus III,
Linz, Österreich

B. Eber
Abteilung für Innere Medizin II, Klinikum Wels-Grieskirchen,
Wels, Österreich

C. Steinwender · M. Resl · M. Clodi · B. Eber
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
JKU Linz, Österreich

Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease

Summary Diabetes mellitus, cardiovascular disease and heart failure are interacting dynamically. Patients being diagnosed with cardiovascular disease should be screened for diabetes mellitus. Enhanced cardiovascular risk stratification based on biomarkers, symptoms and classical risk factors should be performed in patients with pre-existing diabetes mellitus.

Keywords Diabetes mellitus Type 2 · Coronary artery disease · Heart failure · Screening · Diagnosis

Epidemiologie

Die metabolen Alterationen des Diabetes mellitus führen zu einer verfrühten und rascher progredienten Artherosklerose [1]. Den Daten aus der Metaanalyse der Emerging Risk Factors Collaboration entsprechend, haben an Diabetes mellitus erkrankte Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Tod. Darüber hinaus stellt Diabetes mellitus Typ 2 einen wesentlichen Risikofaktor für rezidivierende Myokardinfarkte (45% der an Diabetes mellitus Erkrankten vs. 19% ohne Diabetes mellitus erleiden einen Rezidivinfarkt) und insgesamt eine schlechte Prognose dar [2].

Beispielsweise beträgt innerhalb von 18 Monaten nach einem kardiovaskulären Ereignis die Gesamtmortalität 36% [3].

Die Interaktionen zwischen Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen sind wechselseitig. Daten aus Österreich belegen die hohe Inzidenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen. Von 1040 Patienten hatten insgesamt 62,2% der Patienten einen

abnormen Glukosestoffwechsel. Umgekehrt unterstreichen diese Ergebnisse die hohe Inzidenz der koronaren Herzkrankheit im Stadium der gestörten Glukosetoleranz. Unabhängig von den Risikofaktoren lässt sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen gestörter Glukosetoleranz und koronarer Herzkrankheit nachweisen [4].

Stumme, myokardiale Ischämien treten bei Diabetes mellitus gehäuft auf und sind in Kombination mit Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen, positiver Familienanamnese, Mikro- oder Makroalbuminurie signifikant mit dem Ausprägungsgrad der Koronarsklerose assoziiert.

Als direkte Folge der koronaren Herzkrankheit ist die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus deutlich gesteigert. Demnach erhöht ein Anstieg des HbA1c um 1 % das Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, um 8 % [5]. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist mit einer dramatischen Verschlechterung der Prognose der Patienten verbunden. Für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus werden Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN), Hyperglykämie und Hyperinsulinämie als gesicherte Risikofaktoren angesehen [6]. Die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie bewirkt eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität mit Ruhetachykardie (Vagusläsion) und fixierter Herzfrequenz. Neben Hypertonie, KHK, KADN bewirkt die bestehende Hyperglykämie ebenso bedeutende Veränderungen im Herzmuskel. Gerade bei an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Patienten stellen die Diabetesdauer und das HbA1c besonders wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer diabetischen Herzinsuffizienz dar. Zunehmende Bedeutung erlangt die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF), welche neben der Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion zusehends als eigene pathophysiologische Entität gesehen wird. Die Diagnose dieser Form der Herzinsuffizienz erfolgt hauptsächlich mit Hilfe der Echokardiographie. Die Datenlage hinsichtlich der entsprechenden Therapie, welche aus einem Antagonisten des Angiotensin-Aldosteronsystems und bei Bedarf auch aus einem Diuretikum bestehen sollte, ist aktuell noch nicht eindeutig [7].

Kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus

Die Wertigkeit der vielfach propagierten Risikokalkulatoren ist aufgrund oft fehlender Validierung in unterschiedlichen Populationen und mitunter auch oft fehlender therapeutischer Konsequenz nicht eindeutig geklärt. Letztlich ist die aktuell empfohlene Diabetes-therapie multifaktoriell (Blutzucker, Blutdruck, Lipide und ggf. Thrombozytenaggregationshemmer). Neben den klassischen Risikofaktoren, welche meist Eingang in die Risikokalkulatoren finden, kann mit Hilfe der Albuminurie und des NT-proBNP (N-terminales-proB-Typ natri-

uretisches Peptid) eine erweiterte Risikostratifizierung durchgeführt werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da niedrige NT-proBNP-Spiegel (NT-proBNP < 125 pg/ml) im Sinne einer „Rule-out“-Strategie angewandt werden können [8]. Gerade bei asymptomatischen Patienten kann mit Hilfe eines apparativen Screenings (myokardiale Szintigraphie) kein Überlebensvorteil der Patienten erreicht werden [9].

Prinzipiell sollte die kardiovaskuläre Risikostratifizierung immer in Zusammenschau sämtlicher Risikofaktoren, Biomarker und dem klinischen Befinden des Patienten durchgeführt werden und bei Symptomen im Sinne einer (zunehmenden) relevanten Belastungsdyspnoe oder pektanginösen Beschwerden weiterführende Untersuchungen und Therapien in Erwägung gezogen werden.

Glukosesenkende Therapie bei koronarer Herzerkrankung

Bei der individuellen Auswahl der blutzuckersenkenden Substanzen sollten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder Herzinsuffizienz die Resultate der Empa-Reg Outcome-Studie besonders berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Studie bewirkte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bereits etablierten blutzuckersenkenden Therapie eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) bei bereits kardiovaskulär kranken Patienten um 14%. Im Vergleich zu den bisher durchgeführten Endpunktstudien zeigte sich bereits innerhalb weniger Monate ein positiver Effekt von Empagliflozin auf den kombinierten, kardiovaskulären Endpunkt [10]. Darüber hinaus reduziert Empagliflozin das Risiko für Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären Tod um 34%. Die positiven Effekte hinsichtlich der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz waren unabhängig von einer bereits anamnestisch bekannten Herzinsuffizienz. Der tatsächliche Mechanismus hinter den beeindruckenden Effekten von Empagliflozin ist aktuell jedoch nicht eindeutig geklärt.

Da generell die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in den aktuellen kardiovaskulären Endpunktstudien meist relativ groß ist, können aus den kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre Rückschlüsse auf die optimale Blutzuckersenkung nach kardiovaskulären Ereignissen gezogen werden.

Kurz gefasst ließen sich in ACCORD, ADVANCE und VADT keine signifikanten Effekte auf makrovaskuläre Ereignisse, bedingt durch eine intensive Blutzuckerkontrolle, darstellen [11–13].

In der 2012 publizierten ORIGIN-Studie hatten trotz der kurzen Diabetesdauer 59 % der Teilnehmer ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis, wobei 35 % einen vorangegangenen Myokardinfarkt erlitten hatten. Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren zeigte

sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zwischen einer Glargin-basierter Basalinsulintherapie im Vergleich zur Standardtherapie [14].

Gerade das Kollektiv der PROactive-Studie, welches eine Population mit bereits fortgeschrittener kardiovaskulärer Erkrankung umfasst, liefert interessante Daten für die Gabe von Pioglitazon bei kardiovaskulär Kranken. Insgesamt konnte in der Pioglitazongruppe eine signifikante Reduktion des sekundären Endpunktes (Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Insult) demonstriert werden [15].

Besonderes Augenmerk sollte auf die Vermeidung von Hypoglykämien gelegt werden, da gerade schwere Hypoglykämien mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind [16].

Zusammenfassend steht in Analogie zu den ESC/EASD-Leitlinien die individuelle, maßgeschneiderte Therapie zur Vermeidung sowohl mikro- als auch makrovaskulärer Komplikationen im Vordergrund.

Glukosesenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

Bei stabiler Herzinsuffizienz und entsprechend guter Nierenfunktion stellt Metformin heute die Erstlinientherapie dar. In retrospektiven Datenanalysen konnte bei mit Metformin behandelten, herzinsuffizienten Patienten eine signifikant geringere Mortalität nachgewiesen werden [17, 18]. Dennoch muss unbedingt in Betracht gezogen werden, dass die hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz einen signifikanten Risikofaktor für die potenziell letale Laktatazidose darstellt, welche jedoch insgesamt sehr selten mit etwa 9 Fällen pro 100.000 Personenjahren auftritt. Gerade bei an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten sollten die Daten der Empa-Reg Studie besondere Berücksichtigung finden, letztlich reduzierte eine Therapie mit Empagliflozin das Risiko für Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz.

Hinsichtlich der Sulfonylharnstoffe gibt es analog zu Metformin kaum Daten aus prospektiven Studien. Daher bezieht sich die heute verfügbare Evidenz beinahe ausschließlich auf retrospektive Analysen. In einer Studie von Eurich, welche an der Population der Saskatchewan Health Database durchgeführt wurde, waren Sulfonylharnstoffe mit signifikant mehr Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert [19].

Pioglitazon ist laut Zulassungstext bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV aufgrund des Risikos einer gesteigerten Flüssigkeitseinlagerung kontraindiziert und sollte daher bei manifester Herzinsuffizienz generell nicht eingesetzt werden.

In den kardiovaskulären Endpunktstudien der DPP-IV-Hemmer wurde in der SAVOR-TIMI 53-Studie ein 27% höheres Risiko für die Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin beobachtet. In EXAMINE (Alogliptin) und TECOS (Sitagliptin) konnte diese Assoziation jedoch nicht beobachtet werden [20-22].

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

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

C. Säly hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Pfizer, Takeda.

F. Hoppichler hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

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

C. Steinwender hat in Bezug auf diese Leitlinie keinen Interessenkonflikt.

B. Eber hat in Bezug auf diese Leitlinie keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.
- Emerging Risk Factors C, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
- Cubbon RM, Rajwani A, Abbas A, Gale CP, Grant PJ, Wheatcroft SB, et al. Hyperglycaemia, in relation to sex, and mortality after acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:666-71.
- Saely CH, Drexel H, Sourij H, Aczel S, Janel H, Zweiker R, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis*. 2008;199:317-22.
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668-73.
- Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart*. 2006;92:296-300.
- Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36:1718-27, 27a-27c.
- Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moertl D, Berger R, Prager R, et al. Nt-probnp has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2008;29:2259-64.

9. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the diad study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954–61.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
12. Group AC, 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.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 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.
14. Investigators OT, 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.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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.
16. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8.
17. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53:2546–53.
18. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;106:1006–10.
19. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345–51.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(6):586.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.

Austrian Lipid Consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications

A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 update

Hermann Toplak · Bernhard Ludvik · Monika Lechleitner · Hans Dieplinger · Bernhard Föger · Bernhard Paulweber · Thomas Weber · Bruno Watschinger · Sabine Horn · Thomas C. Wascher · Heinz Drexel · Marianne Brodmann · Ernst Pilger · Alexander Rosenkranz · Erich Pohanka · Rainer Oberbauer · Otto Traindl · Franz Xaver Roithinger · Bernhard Metzler · Hans-Peter Haring · Stefan Kiechl

Published online: 6 April 2016

© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

Summary In 2010, eight Austrian medical societies proposed a joint position statement on the management of metabolic lipid disorders for the prevention of vascular complications. An updated and extended version of these recommendations accord-

ing to the current literature is presented, referring to the primary and secondary prevention of vascular complications in adults, taking into consideration the guidelines of other societies. The “Austrian Lipid Consensus – 2016 update” provides guidance for individualized risk stratification and respective

A joint position statement issued by the following medical societies.

On behalf of the Austrian Obesity Association:

Prof. B. Ludvik, MD, Prof. M. Lechleitner, MD

On behalf of the Austrian Atherosclerosis Society:

Prof. H. Dieplinger, PhD, Prof. B. Föger, MD,

Assoc. Prof. B. Paulweber, MD

On behalf of the Austrian Diabetes Association:

Prof. T.C. Wascher, MD, Prof. H. Drexel, MD

On behalf of the Austrian Society of Hypertension:

Assoc. Prof. T. Weber, MD, Prof. B. Watschinger, MD,

Assoc. Prof. S. Horn, MD

On behalf of the Austrian Society for Internal Angiology:

Assoc. Prof. M. Brodmann, MD, Prof. E. Pilger, MD

On behalf of the Austrian Society of Nephrology:

Prof. A. Rosenkranz, MD, Prof. E. Pohanka, MD,

Assoc. Prof. R. Oberbauer, MD, Assoc. Prof. O. Traindl, MD

On behalf of the Austrian Society of Cardiology:

Assoc. Prof. F.X. Roithinger, MD, Prof. B. Metzler, MD

On behalf of the Austrian Stroke Society: Prof. S. Kiechl, MD,

Assoc. Prof. H.-P. Haring, MD

Prof. H. Toplak, MD (✉) · Assoc. Prof. S. Horn, MD ·

Assoc. Prof. M. Brodmann, MD · Prof. E. Pilger, MD ·

Prof. A. Rosenkranz, MD

Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria

e-mail: hermann.toplak@medunigraz.at

Prof. B. Ludvik, MD

First Medical Department, Rudolfstiftung Hospital

Vienna, Austria

Prof. M. Lechleitner, MD

Medical Department, Hochzirl - Natters Hospital

Hochzirl, Austria

Prof. H. Dieplinger, PhD

Department of Medical Genetics, Clinical and Molecular

Pharmacology, Medical University of Innsbruck

Innsbruck, Austria

Prof. B. Föger, MD

Department of Internal Medicine, Bregenz Hospital

Bregenz, Austria

Assoc. Prof. B. Paulweber, MD

First Medical Department, Paracelsus Medical University

Salzburg, Austria

Prof. T. C. Wascher, MD

First Medical Department, Hanusch-Krankenhaus

Vienna, Austria

Prof. H. Drexel, MD

Department of Internal Medicine and Cardiology, Feldkirch

Hospital

Feldkirch, Austria

Assoc. Prof. T. Weber, MD

Department of Cardiology, Wels Hospital

Wels, Austria

Prof. B. Watschinger, MD

Third Medical Department, Medical University of Vienna

Vienna, Austria

Prof. E. Pohanka, MD

Medical Department, Linz General Hospital

Linz, Austria

Assoc. Prof. R. Oberbauer, MD

Third Medical Department, Elisabethinen Hospital

Linz, Austria

therapeutic targets, and discusses the evidence for reducing vascular endpoints with available lipid-lowering therapies. Furthermore, specific management in key patient groups is outlined, including subjects presenting with coronary, cerebrovascular, and/or peripheral atherosclerosis; diabetes mellitus and/or metabolic syndrome; nephropathy; and familial hypercholesterolemia.

Keywords LDL cholesterol · Vascular disease · Atherosclerosis · Primary prevention · Secondary prevention · Statin

Österreichischer Lipidkonsensus. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen

Gemeinsames Konsensus-Statement von acht österreichischen Fachgesellschaften. Update 2016

Zusammenfassung Im Jahr 2010 haben acht österreichische Fachgesellschaften eine gemeinsame Stellungnahme zum Management von Fettstoffwechselstörungen für die Prävention vaskulärer Komplikationen erarbeitet. Für die vorliegende Neuauflage wurden diese Empfehlungen nach aktueller Studien- und Literaturlage überarbeitet und erweitert und Richtlinien anderer Fachgesellschaften berücksichtigt. Der „Österreichische Lipidkonsensus 2016“ bezieht sich auf das Lipidmanagement im Rahmen der vaskulären Primär- und Sekundärprävention bei Erwachsenen. Er gibt Anleitungen für die individuelle Risikostratifizierung und die daraus abgeleiteten Behandlungsziele und diskutiert die Evidenz hinsichtlich der Reduktion vaskulärer Endpunkte durch die verfügbaren lipidsenkenden Therapien. Des Weiteren wird auf das spezifische Lipidmanagement bei wichtigen Patientengruppen, darunter Personen mit koronarer, zerebrovaskulärer und/oder peripherer Atherosklerose, Diabetes mellitus und/oder metabolischem Syndrom, Nephropathie sowie familiärer Hypercholesterinämie eingegangen.

Assoc. Prof. O. Traindl, MD
First Medical Department, Mistelbach Hospital
Mistelbach, Austria

Assoc. Prof. F. X. Roithinger, MD
Department of Internal Medicine, Baden-Mödling Hospital
Mödling, Austria

Prof. B. Metzler, MD
Third Medical Department, Medical University of Innsbruck
Innsbruck, Austria

Prof. S. Kiechl, MD
Department of Neurology, Medical University of Innsbruck
Innsbruck, Austria

Assoc. Prof. H.-P. Haring, MD
First Department of Neurology, Kepler University Clinic
Linz, Austria

Schlüsselwörter LDL-Cholesterin · Gefäßerkrankung · Atherosklerose · Primärprävention · Sekundärprävention · Statin

Introduction

Disorders of blood lipid metabolism are well-established risk factors for atherosclerosis. The atherogenic potential of serum lipids depends on the type and concentration of plasma lipids, as well as the structure and size of lipid-transporting lipoproteins, and is also influenced by other risk markers and factors, e. g., visceral obesity, hypertension, glucose tolerance disorders and diabetes mellitus, smoking status, and genetic predispositions.

Scientific societies across the globe have acknowledged the significance of therapeutic control of dyslipidemia in an effort to prevent cardio- and cerebrovascular complications. In Austria, individual treatment recommendations have been published by, amongst others, the Austrian Stroke Society (“Österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung”, ÖGSF; most recently in 2014) [1], the Austrian Society for Internal Angiology (“Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie”, ÖGIA; 2012 and 2013) [2, 3], and the Austrian Diabetes Association (“Österreichische Diabetes Gesellschaft”, ÖDG; most recently in 2012) [4].

In 2010, eight Austrian societies issued the “Österreichischer Lipidkonsensus. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen” [5]. The present version of the consensus and its recommendations was critically revised and expanded according to the current literature. As to its contents, the “Austrian Lipid Consensus – 2016 update” is geared to the recommendations of the United States National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III; 2001, 2004) [6, 7], the recent European guidelines for the management of dyslipidemia (2011) [8] and the prevention of cardiovascular disorders (CVD; 2012) [9], and the recommendations of the European Atherosclerosis Society (EAS; 2014) [10], as well as the International Familial Hypercholesterolemia (FH) Foundation Consensus Group (2015) [11], in each case incorporating further recent study data. Additionally, the 2013 guidelines of the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) [12] are commented on.

The recommendations refer to lipid management in the framework of primary and secondary prevention in patients from the age of 18 years.

Risk stratification

Lipid values are to be assessed within the framework of overall vascular risks. The target values and treatment strategies to be applied in individual cases are derived from the absolute risk for vascular diseases

Tab. 1 Options for vascular risk assessment

| Risk category | RF | SCORE ^a (10-year risk; %) | Framingham ^b (10-year risk; %) | Vascular and/or metabolic morbidity |
|---------------|-----|--------------------------------------|---|---|
| Very high | | ≥ 10 | | Manifest coronary heart disease (CHD) Ischemic stroke or transitory ischemic attack (TIA) + evidence for atherosclerosis Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) Type 2 diabetes Type 1 diabetes with end-organ damage (EOD; e. g., albuminuria) Moderate to severe nephropathy Progressive or recurrent CHD in spite of LDL-C < 100 mg/dl |
| High | > 2 | ≥ 5 | > 20 | Familial hypercholesterolemia (FH) Type 1 diabetes + age > 40 years without target-organ disease Distinctly increased individual risk factors (e. g., familial hypertension, severe hypertension) |
| Moderate | 2 | 1–5 | 10–20 | |
| Low | 0–1 | < 1 | (mostly < 10) | |

RF risk factor/marker, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol
^a*SCORE* (Systematic COronary Risk Evaluation) is based on data from 12 European cohort studies with a total of more than 205,000 participants and gives information about the risk of cardiovascular mortality, calculated for 10 years or until age 60 [13]
^bThe Framingham tables are based on data from the Framingham Heart Study with approximately 5,000 participants and provide an estimation of absolute CHD risk over a period of 10 years (relating to the endpoints lethal/nonlethal myocardial infarction and sudden cardiac death) [14]

and/or complications. Drawing on the NCEP ATP III recommendations (2004 update) [7] and the joint guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the EAS on management of dyslipidemias (2011) [8], cardiovascular risk is divided into four categories (low, moderate, high, very high). Tab. 1 compares these risk categories with the corresponding SCORE and Framingham risk categories [13, 14]. Basically, any of these classifications may be applied. Individual risk stratifications and corresponding treatment goals proceed along the following steps.

Lipid diagnostics

Complete lipid profiling includes measurements of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG) in the blood following a fasting period of at least 12 hours. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) up to a TG concentration of 200 mg/dl is estimated by the Friedewald equation [15]. In the presence of TG values exceeding 200 mg/dl, it is advisable to base treatment decisions on non-HDL-C ([6, 7]; see also “Target values of LDL-C reduction” section).

Assessment of manifest atherosclerosis

Individuals with a high or very high vascular risk are identified by assessing the presence of diabetes mellitus, nephropathy, or of one of the following vascular disorders (see also “Specific patient groups” section):

- Coronary heart disease (CHD): status post myocardial infarction (MI) or stent/percutaneous transluminal coronary angioplasty, bypass surgery, angiographically verified CHD, ergometrically or scintigraphically proven myocardial ischemia;
- Cerebrovascular angiopathy: ischemic stroke or transitory ischemic attack (TIA) with evidence of

atherosclerotic changes in the carotids, hemodynamically relevant carotid stenosis;

- Peripheral arterial occlusive disease (PAOD);
- Abdominal aortic aneurysm.

Ascertainment of additional risk factors

Apart from lipid metabolism disorders, the following “classic” risk factors affect cardiovascular risk:

- Age (men: > 45 years; women: > 55 years);
- A positive family history of premature CHD (male first-degree relatives < 55 years; female first-degree relatives < 65 years);
- Smoking;
- Hypertension (RR > 130/80 mmHg in 24-hour measurements or > 135/85 mmHg as a mean of self-measurement, or antihypertensive medication);
- HDL-C (men: < 40 mg/dl; women: < 50 mg/dl).

A high HDL-C value is seen as a “negative” risk factor: in risk assessment, one positive risk factor should be subtracted in the presence of HDL-C values beyond 60 mg/dl.

Risk projection and classification

- Subjects with a maximum of one classic risk factor according to the section “Ascertainment of additional risk factors” are allocated to the lowest risk category (Tab. 1).
- In individuals showing no manifest atherosclerosis according to the section “Assessment of manifest atherosclerosis”, yet with two or more risk factors according to the section “Ascertainment of additional risk factors”, risk assessments are performed with the SCORE tables [13] (or, alternatively, Framingham tables [14]).

Tab. 2 Target values for LDL-C and non-HDL-C in relation to cardiovascular risk categories

| Risk category | LDL-C target value (mg/dl) | Non-HDL-C target value ^a (mg/dl) | LDL-C threshold value for the initiation of medical treatment (mg/dl) |
|---------------|----------------------------|---|---|
| Very high | < 70 ^b | < 100 | 70 |
| High | < 100 | < 130 | 100 |
| Moderate | < 130 ^c | < 160 | 130 |
| Low | < 160 | < 190 | 160 |

^a $\text{Chol}_{\text{non-HDL}} = \text{Chol}_{\text{total}} - \text{Chol}_{\text{HDL}}$
^bAnd/or reduction of $\geq 50\%$ if the target value cannot be met
^cIn individual cases, especially in subjects with pronounced metabolic syndrome ("Diabetes mellitus" section), it may prove expedient to pursue an LDL-C reduction to < 115 mg/dl (non-HDL-C reduction < 145 mg/dl)

- Subjects presenting with manifest coronary, cerebral, or peripheral atherosclerosis according to the section "Assessment of manifest atherosclerosis", those with type 2 diabetes or type 1 diabetes and end-organ damage (EOD), and those with moderate or severe nephropathy are allocated to the group at a very high risk (Tab. 1).

Risk-modifying factors

The following factors indicate subclinical atherosclerosis and/or EOD, or a higher risk than suggested by risk projection ("Risk projection and classification" section):

- Lipoprotein(a) (Lp[a]): > 30 mg/dl,
- Lipoprotein-associated phospholipase A2: > 200 ng/ml,
- High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP): > 3 mg/l,
- Hyperhomocysteinemia: > 1.6 mg/l (12 $\mu\text{mol/l}$),
- Carotid intima-media thickness: > 800 μm ,
- Ankle-brachial index: < 0.9,
- Coronary calcium score: > 75th percentile,
- FH (see "Familial hypercholesterolemia" section),
- Left-ventricular hypertrophy,
- Metabolic syndrome (MS; see "Diabetes mellitus" section),
- Impaired glucose tolerance.

Target values of LDL-C reduction

Epidemiological studies have concordantly demonstrated a close correlation between the height of LDL-C values and cardiovascular risk [16, 17]. Furthermore, many interventional trials have also underscored the significance of LDL-C as a primary treatment target, whereas the benefit of lowering LDL-C proves to be clearer with increasing total vascular risk [18, 19]. Thus for LDL-C, incremental target and threshold values apply to the various risk categories (Tab. 2).

Therapeutic lifestyle modification is recommended immediately after exceeding LDL-C target values. The European recommendations for the prevention

of CVD [9] comprise detailed references in terms of lifestyle modification (nutrition, physical activity) for subjects with manifest atherosclerosis or those at an increased risk of atherosclerosis. Medical intervention is indicated in subjects with low or moderate risks who exceed the threshold values in Tab. 2 after 3 months of lifestyle modification. Target value-oriented medical treatment is directly induced in the presence of high or very high risks, in an attempt to lower LDL-C by at least 50 %.

The Friedewald equation [15] fails to provide reliable LDL-C results with TG values beyond > 200 mg/dl. Treatment decisions in such cases should be made on the basis of non-HDL-C [6, 7], i.e., very low-density lipoprotein cholesterol and LDL-C, including atherogenic remnant lipoproteins that are associated with hypertriglyceridemia. Post-hoc analyses of data from the TNT and IDEAL trials have shown non-HDL-C to correlate more closely with cardiovascular risk than LDL-C [20]. Non-HDL-C target values are generally 30 mg/dl above the corresponding LDL-C target values (Tab. 2).

Treatment

Medical LDL-C reduction

The medical options to lower increased LDL-C values include 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), cholesterol absorption inhibitors (CAI), and ("old" and "new") ion exchangers. Fibrates and niacin derivatives are second-choice drugs only in this regard.

Statins. Evidence is most abundant for this drug class in terms of the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. Large-scale interventional studies with statins have reported 27 to 35 % reductions of the relative risk for serious cardiovascular events and cardiac death [8]. A meta-analysis of primary prevention studies with a total of more than 42,800 participants resulted in a significant reduction of the relative risk for serious coronary events (−29 %), cerebrovascular events (−14 %), and revascularization procedures (−29 %) [21]. A prospective meta-analysis covering these studies and others (with a total of more than 90,000 patients) demonstrated a proportional reduction of serious vascular events in the magnitude of 21 % per LDL-C reduction of 1 mmol/l [18]. PROVE-IT, TNT, and IDEAL yielded a significant reduction of cardiovascular events on high-dose vs. standard statin treatment [20, 22]. Statins thus represent the first-line treatment in terms of LDL-C reduction.

Controlled studies have shown standard-dose statins—simvastatin 40 mg, atorvastatin 10 mg, fluvastatin 80 mg, lovastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, rosuvastatin 10 mg—to effectuate placebo-cleared LDL-C decreases amounting to 29 to 37 % of the

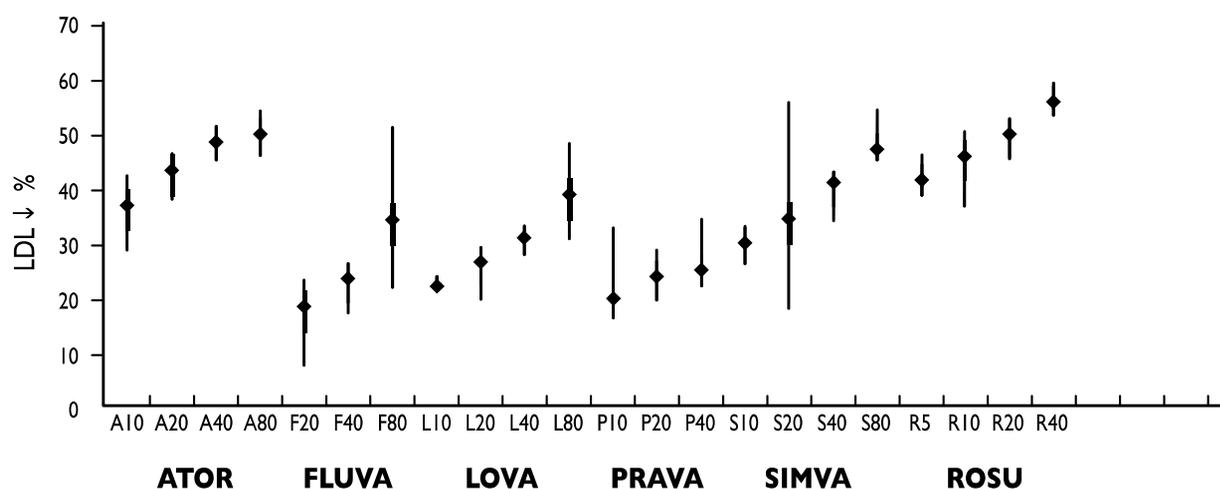


Fig. 1 Lipid reductions effectuated with statins in clinical trials ([23], © John Wiley and Sons 2010)

initial values [23]. However, the interindividual differences in response are distinct. In addition, the dose–response curve is not linear, such that an additional 5 to 10 % LDL-C reduction is to be expected with a double standard dose (an average of approximately 6%—the “rule of six”). A placebo-subtracted LDL-C reduction of approximately 55 % is feasible with atorvastatin or rosuvastatin at high doses (Fig. 1).

Recent meta-analyses [24–26] and population studies [27, 28] have argued that an increasing incidence of type 2 diabetes is observed on statins, especially among subjects at a higher risk of diabetes. This does not serve to change the risk–benefit assessment of applying statins in patients at a moderate or high vascular risk. A risk–benefit evaluation is to be performed in low-risk subjects.

Ezetimibe. Combination studies applying the selective CAI ezetimibe together with various statins have yielded LDL-C reductions of up to 60 % of the initial values prior to statin treatment; compared to statin monotherapy, an additional LDL-C reduction of 4 to 27 % has been reported [29–33]. Initial endpoint data for the combination with simvastatin were produced within the framework of the SHARP study [34] in patients with chronic renal insufficiency (see “Nephropathy” section). The IMPROVE-IT study presented significant reductions in coronary endpoints, strokes, and cardiovascular deaths by additionally administering ezetimibe in patients pretreated with statins following acute coronary syndrome (ACS), in spite of low LDL-C initial values (average 69 mg/dl [35]; see “Acute coronary syndrome” and “Cerebrovascular diseases” sections).

Anion exchange resins. Anion exchange resins (AER; bile acid sequestrants) are an effective lipid-lowering option for experienced therapists. Patient tolerance has proven to be poor with older agents (e. g., cholestyramine, colestipol) on account of their side

effects, with a negative influence on vitamin supply. Within this class, colestevlam has shown the most favorable side effect profile, lacking a negative influence on vitamin absorption and showing beneficial blood sugar-lowering effects [36, 37]. Colesevelam may be given as a supplement to statins or a statin-ezetimibe combination to achieve LDL-C target values.

Fibrates. Fibrates effectively address increased TG and low HDL-C values, yet decrease LDL-C in a different way and less markedly than statins [38]. Lower rates of cardiovascular complications have been reported in subjects with MS or type 2 diabetes, and in those with low HDL-C values, although no reductions in mortality rates were reported [39, 40]. Patients with type 2 diabetes enrolled in the FIELD study and given fenofibrate experienced lower rates of MI and coronary revascularization, but no reduction in fatal coronary events or overall mortality [41]. The treatment yielded over-average benefits in participants with MS, and especially in those with severe hypertriglyceridemia [42]. In the ACCORD study, fenofibrate coadministered with statin therapy also served to reduce cardiovascular events in type 2 diabetics presenting with atherogenic dyslipidemia (high TG levels, low HDL-C), but failed to do so in the total collective [43].

The significance of fibrates in combination with statins is thus based particularly on subjects with diabetes and/or MS. Still, this combination is to be applied with care and exclusively by experienced therapists.

Niacin. Niacin given alone lowers LDL-C by 15 to 18 % as compared to initial values, with TG reductions of 20 to 40 % and dose-dependent increases in HDL-C of up to 25 % [8]. Further improvement of lipid profiles has been reported in combination with statins [44].

In contrast to older studies referring to a positive effect on cardiovascular risk in monotherapy and in

combination with statins [45–47], no cardiovascular benefit was demonstrated in the AIM-HIGH study in patients with atherosclerotic vascular disease and low HDL-C who were given niacin in addition to statin [48]. In the HPS2-THRIVE study with 25,673 patients at high cardiovascular risk, a combination of niacin and laropirant versus placebo in addition to a background statin likewise failed to reduce serious adverse events, with increases in serious non-fatal side effects in the verum group [49, 50]. Thus, the agent's future value remains unclear [51], although niacin continues to be in international clinical use.

Following a statement by the European Medicines Agency [52], the niacin derivative acipimox, which is restricted to additional or alternative administration in lowering increased TG levels, remains the only available treatment option in this group.

Lomitapide. Lomitapide inhibits the microsomal TG transfer protein, intervening in the assembly of apolipoprotein B (Apo B)-containing lipoproteins. In the presence of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), this agent may reduce LDL-C by approximately 50 %, albeit with slightly attenuating effects [53]. Lomitapide is not approved for other indications within the European Union.

Mipomersen. Mipomersen reduces LDL-C by inhibiting the synthesis of Apo B and has also demonstrated antiatherosclerotic effects in experimental investigations. However, its side effect profile limits clinical application with an LDL-C reduction of 30 to 50 % [53]. Mipomersen has been approved for HoFH in the US, yet not Europe.

Monoclonal anti-PCSK9 antibodies. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) elevates plasma LDL-C levels via the inactivation of hepatic LDL receptors. Clinical phase II studies coadministering inhibitory anti-PCSK9 antibodies with statins and/or ezetimibe yielded LDL-C reductions of up to 70 % as compared to initial values [54]. Phase III trials applying alirocumab and evolocumab and their pooled analyses have confirmed these results, additionally post-hoc and/or exploratory data demonstrated lowered rates of cardiovascular events [55–57].

Evolocumab and alirocumab were the first representatives of this class to receive approval in Europe (July 2015 and October 2015, respectively) for the treatment of patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemias, given either alone (in the presence of statin intolerance or contraindication) or in combination with other lipid-lowering agents in addition to dietary measures.

HDL-C and TG management

The increase of low HDL-C concentrations (< 50 mg/dl in women; < 40 mg/dl in men) and decrease of high

TG concentrations (> 150 mg/dl) are secondary treatment targets. Subjects at a high and very high risk are the ones to benefit particularly from therapeutic HDL-C elevation.

Medical treatment of hypertriglyceridemia is indicated in high initial concentrations (> 500 mg/dl), whereas fasting TG levels should be lowered to at least < 400 mg/dl. This primarily serves to prevent pancreatitis; therapeutic targets in terms of cardiovascular prevention have not yet been established. Medically induced TG increases (beta blockers, corticosteroids, various psychotropics) are to be ruled out prior to treatment onset. Dietetic provisions (weight loss; restraint from alcohol, certain foodstuffs, sucrose- and fructose-containing beverages) are the basic therapeutic measures to lower TG; fibrates and the niacin derivative acipimox are most commonly used in pharmacotherapy (see “Niacin” section). Fish oil may come to be used as an alternative (in the presence of fibrate or niacin intolerance) or in combination. An intake of 3 to 4 g of fish oil per day is necessary for appropriate lipid reduction [8].

Recent studies have evidenced a direct and quantitatively underestimated connection between TG and CVD [58–61]. A therapeutic intervention against apolipoprotein CIII (ApoCIII) has been developed and resulted in a considerable reduction of ApoCIII and TG in phase II studies, soon to be approved for the treatment of patients with familial hyperchylomicronemia [62, 63]. Cardiovascular endpoint studies are under construction. Very recently, a specific Lp(a) treatment has been tested in an initial phase II study in terms of efficacy and risks [64].

Strategies for meeting target values

Treatment choices are geared toward the lipid-lowering potency of a given agent to ensure LDL-C decrease according to initial and target values (Tab. 2), as much as they are toward the reduction of vascular morbidity and mortality, as documented in controlled studies. Individual intolerances and contraindications are also to be given due consideration.

After exploiting lifestyle measures [9], medical treatment is typically initiated with a standard-dose statin; statin doses that are lower than those effectively used in clinical trials are usually non-expedient. Should the target value have not been met, a switch is to be made to high-dose atorvastatin or rosuvastatin according to the necessary LDL-C reductions shown in Tab. 2 and 3. Alternatively, combination treatment may be taken into consideration. HDL-C and TG status, as well as individual tolerabilities, are to be incorporated in the given treatment decisions [8].

Specific patient groups

The specific subsets in which metabolic lipid disorders substantially contribute to a high or very high

Tab. 3 LDL-C reductions required to meet treatment targets according to initial values

| LDL-C initial value (mg/dl) | Reductions required to meet target values (%) | |
|-----------------------------|---|-------------------------|
| | < 70 mg/dl (very high risk) | < 100 mg/dl (high risk) |
| > 240 | > 70 | > 60 |
| 200–240 | 65–70 | 50–60 |
| 170–200 | 60–65 | 40–50 |
| 150–170 | 55–60 | 35–40 |
| 130–150 | 45–55 | 25–35 |
| 110–130 | 35–45 | 10–25 |
| 90–110 | 22–35 | < 10 |
| 70–90 | > 22 | – |

Modified from: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (2011) [8]

vascular risk include manifest cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral artery diseases; status post heart transplantation; chronic renal insufficiency; nephrotic syndrome; diabetes mellitus and MS; FH; and antiretroviral treatment in HIV infections. The following concentrates on the most crucial patient groups.

Acute coronary syndrome

In the presence of ACS, immediate LDL-C reduction to the treatment target of < 70 mg/dl or a reduction of at least 50 % is to be pursued—irrespective of measured lipid profiles that need not be precise in acute situations. Ideally, this value would be maintained below 70 mg/dl ([8, 65]; Tab. 2). The IMPROVE-IT study showed a significantly lower event rate in patients with ACS and a mean LDL-C level of 54 mg/dl (simvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg) as compared to the control group with a mean of 70 mg/dl (simvastatin 40 mg).

Cerebrovascular diseases

Meta-analyses of interventional trials including various vascular risk groups have generated a stroke risk decrease of approximately 22 % per 40 mg/dl (1 mmol/l) LDL-C reduction [18, 66, 67]. In the SPARCL study [68] focusing on stroke patients without CHD, high-dose atorvastatin resulted in a significant reduction of recurrences. Based on these data and according to the NCEP Guidelines [6, 7], patients with TIA or ischemic stroke and LDL-C values > 100 mg/dl are to be treated with lifestyle modifications, dietetic measures and a statin. Abundant arguments set out in the following speak in favor of an LDL-C target value of < 70 mg/dl (Tab. 2):

a. In line with the concept of “the lower, the better”, meta-analyses have shown a clear relationship be-

tween LDL-C reduction in vascular patients and stroke risk [67].

- b. Studies directly comparing standard and aggressive LDL-C reductions with highly potent statins have yielded a significant 16 % stroke risk reduction for the latter [67].
- c. In the SPARCL study, stroke and TIA patients with a LDL-C reduction of 50 % and/or target values below 70 mg/dl experienced a risk reduction for recurrent stroke of 35 and 28 %, respectively, whereas the effect was marginal in patients with lesser LDL-C reductions [68, 69].
- d. As applied in the IMPROVE-IT study, ezetimibe served to yield a significant stroke risk decrease in a collective of ACS patients whose LDL initial values already were very low (approximately 70 mg/dl) [35].
- e. Finally, many large-scale investigations have shown that stroke patients show an average 10-year cardiac infarction risk of clearly more than 20 %, and that they thus surpass subjects at a commonly defined high risk in terms of all relevant vascular diseases [70, 71].

Revised in 2011, the AHA guidelines accommodated these results by generally lowering the LDL-C target value in ischemic stroke and verifiable atherosclerosis to < 70 mg/dl [72]. The dosage of statin is to be increased or a switch made to a more potent statin should the target values not be met. Statin-ezetimibe combinations may serve to meet the target values.

Strokes occurring under statin treatment are, on average, less severe and associated with an improved prognosis [73]. Discontinuation of statin therapy during the acute phase of stroke may be associated with an increased risk of death or care dependency [74, 75]. An initial, small-scale, randomized controlled study (MISTICS) has shown that the administration of simvastatin 40 mg within 12 hours post-stroke may increase the probability of clinical improvement (≥ 4 National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, points after 3 days) from 18 to 47 % ($p = 0.022$). Whether statins may contribute to an increased risk of bleeding per se remains an open question. Data from the SPARCL study [68] and other trials are contrasting. In a recent investigation in 4,012 stroke patients undergoing intravenous thrombolysis, statins (as long-term pre-stroke medication) were not associated with an increased risk of cerebral hemorrhage [76].

The significance of medical treatments for HDL-C, TG, Lp(a), and hsCRP in the secondary prevention of stroke has not yet been established; thus, no target values can be specified for these parameters.

Peripheral arterial occlusive disease

PAOD per se does not represent a high-risk situation that requires consequent lipid management in the ab-

sence of other risk factors (Tab. 2). Arguing in favor of a proactive approach, a recent meta-analysis showed that PAOD patients with a low initial cardiovascular risk may already profit from statin treatment (20 to 25 % reduction in vascular events) [19]. Treatment targets include delayed progression of atherosclerosis, prevention of complications in peripheral vascular surgery [77, 78] and in surgery for aortic aneurysm [79], and an overall reduction in cardiovascular morbidity and mortality [80]. Improvements in pain-free walking distance are yet another crucial benefit in many subjects [81, 82].

LDL-C levels < 70 mg/dl or an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ are to be pursued in PAOD patients [8, 83]. To this effect, statins are to be titrated up to the maximum recommended or tolerated dose. A statin combined with an AER, with ezetimibe, or with a niacin derivative (acipimox) is to be considered should highly potent statins prove unable to meet treatment targets (Fig. 1). In the presence of statin intolerance, the ESC/EAS guidelines recommend niacin or AER. Further options include ezetimibe given alone or in combination with an AER or niacin [8].

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is associated with a risk for CVD that is increased 2- to 3-fold in men and 3- to 5-fold in women, and is considered to be risk-equivalent to CHD [8, 84]. Irrespective of initial values, LDL-C target values of < 70 mg/dl are indicated in patients with type 2 diabetes on account of a very high risk for vascular complications. Identical target values apply to patients with type 1 diabetes and additional EOD (e. g., microalbuminuria) [4]. The LDL-C target value for type 1 diabetics as of age 40 years is 100 mg/dl (Tab. 2).

Metabolic syndrome

In accordance with the NCEP/ATP-III [6, 7], MS is defined by the presence of at least three of the following criteria: fasting blood-sugar value ≥ 100 mg/dl; abdominal girth > 102 cm (men)/> 88 cm (women); serum thyroglobulin ≥ 150 mg/dl; HDL-C < 40 mg/dl (men)/< 50 mg/dl (women); RR $\geq 130/\geq 85$ mmHg. As to the prediction of vascular events, this classification appears to be more appropriate than the rather pathophysiologically oriented definition [85] published by the International Diabetes Federation [86, 87].

The risk for cardiovascular events is twice as high in subjects with MS as compared to the total population [88]. As a rule, statins are the appropriate first-line treatment, although dyslipidemia in patients with MS is primarily characterized by increased TG levels and reduced HDL-C. Subgroup analyses (FIELD, ACCORD-Lipid) have emphasized the added benefit of fibrates in subjects with TG values > 200 mg/dl and/or HDL-C values < 35 mg/dl (see "Fibrates" section; [39–43, 89]).

Nephropathy

Mildly to moderately impaired renal function may already lead to a progressive increase in cardiovascular risk in kidney patients. For this reason, various societies have recommended that chronic renal disease be classified in risk assessment as risk-equivalent to CHD [8, 90–92]. LDL-C target values were omitted from the 2013 lipid guidelines issued by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Group, as they failed to sufficiently predict coronary risk in patients with chronic kidney disease (CKD). Instead, the guidelines advised initiation of statin treatment as based on individual coronary risks [93, 94]. Treatment was recommended to begin based on a 10-year risk for coronary death or MI of 10 % or higher, and/or for all patients beyond age 50 years presenting with CKD stage G3 (glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m²) or worse, independent of the need for dialysis.

The SHARP study [34] was the first investigation to yield satisfactory endpoint data. SHARP showed patients with chronic renal insufficiency under treatment with simvastatin 20 mg plus ezetimibe 10 mg to experience a lower number of atherosclerotic events (coronary death, MI, coronary intervention, or ischemic stroke). The absolute risk reduction for this primary endpoint was 2.7 %, i. e., the number needed to treat (NNT) in order to prevent one event was 37 over 5 years. However, most of these events consisted of coronary and peripheral revascularization procedures. The absolute risk reduction in clinically relevant events, e. g., MI or coronary heart deaths, was 0.4 %, thus corresponding to an NNT of 250 subjects over 5 years. Therefore, whether or not this combination therapy is applied to a given patient presenting with renal insufficiency will be at the treating physician's discretion. A post-hoc analysis of the IMPROVE-IT study, additionally including several subjects up to CKD stage G3, is expected to assess the significance of statin-ezetimibe combinations in this population [35].

Neither the SHARP study nor preceding investigations (4D, AURORA) identified an effect of lipid reduction on the study endpoint in dialysis patients [95, 96]. Therefore, the 2013 KDIGO guidelines recommended to refrain from initiating, yet to continue ongoing statin treatments in this population [93]. Statin therapy reduces cardiovascular risk in patients having undergone kidney transplantation [97]. In patients presenting with immunosuppression, administration of a statin that is not metabolized via cytochrome P450 (CYP3 A) increases treatment safety. A low dose is to be administered initially and particular attention paid to side effects.

Although no endpoint studies have been carried out in nephrotic syndrome, affected subjects are to be considered as high risk and treated correspondingly.

Familial hypercholesterolemia

In any given LDL-C value, patients with autosomal dominant FH are at a higher vascular risk than the normal population and, in risk projection (“Risk projection and classification” section), are to be allocated to the high-risk category at least. Diagnosis may only be supported in the presence of Achilles tendon xanthoma or by genetic analysis. Specific recommendations offer details on the diagnosis and management of FH [10, 11, 98].

Subclinical inflammation

Various studies have provided evidence that inflammatory processes contribute substantially to atherosclerosis [99]. Inflammation parameters that are measurable in serum, particularly hsCRP, can be drawn upon to improve risk stratification in various patient groups. In this respect, statins have an additional beneficial effect [100–102]. In practice, however, this does not imply an indication for lipid-lowering treatment.

Statement on the 2013 ACC/AHA Consensus

In November 2013, the ACC and AHA published a joint guideline on cholesterol-lowering treatment [12], which deviates from previous recommendations in several cases (including the current Austrian and European guidelines [3, 4, 8, 9]).

In particular, a 30 to 50 % LDL-C reduction or, instead, a 50 % decrease in absolute target values is called for. In addition, the introduction of a new risk score leads to a clearly expanded indication for lipid-lowering treatments in primary cardiovascular prevention. As a consequence, the benefit–risk ratio would decrease due to the lower likelihood of cardiovascular benefits with consistent risks of adverse effects (myopathy, diabetes) and the incalculable long-term consequences of statin treatment.

With respect to several patient groups, the ACC/AHA paper largely accords with the current European guidelines [8], yet the equations underlying risk assessment have not been sufficiently validated and agreed upon for European collectives. For this reason, the EAS [103] and other societies including the “D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen”, the AAS, and the Swiss Society of Cardiology [104] reject the positions formulated in the ACC/AHA paper.

It should be added that statins lead to interindividually highly divergent reductions in LDL-C—an effect that, e. g., applies even more clearly to absorption inhibitors. From this perspective alone, monitoring of effectuated LDL-C levels would seem imperative for the patients’ welfare. Since the IMPROVE-IT study additionally confirmed the concept of “the lower, the better”, low LDL-C values in the appropriate patient

groups (Tab. 1 and 2) should not merely be pursued, but also attained. A joint ESC/EAS taskforce joined this position in 2014 [105].

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

H. Toplak has received fees for lectures and research support from Amgen, Genericon, Germania, Meda Pharma, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Pfizer, and Takeda.

B. Ludvik has received speaker’s fees and honoraria as an advisor from Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, and Sanofi.

M. Lechleitner has received speaker’s fees from Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, and Sanofi.

H. Dieplinger has received speaker’s fees and honoraria as an advisor from Amgen and Sanofi, and has been awarded research grants from Amgen, AOP Orphan, Pfizer, and Sanofi.

B. Föger has received research grants and honoraria from Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Takeda.

B. Paulweber has received fees for research, consulting and lecturing from Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Meda Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Takeda, and Unilever.

H. Drexel has received financial support from Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis, and Takeda.

H.-P. Haring has received speaker’s fees, honoraria as an advisor, and financial support for scientific events from Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, and Daiichi Sankyo.

E. Pohanka has received travel support and royalties as speaker and consultant from Amgen.

O. Traintl has received speaker’s fees and honoraria as an advisor from Merck Sharp & Dohme, Servier, and Takeda.

T. Weber, B. Watschinger, S. Horn, T.C. Wascher, M. Brodmann, E. Pilger, A. Rosenkranz, R. Oberbauer, F.X. Roithinger, B. Metzler and S. Kiechl state that there are no conflicts of interest.

Open Access

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Willeit J, Kiechl S, et al. Positionspapier der ÖGSF – Update 2014: Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *neurologisch*. 2014;Suppl 4:1–23, <http://www.oegsf.at/aerzte/uploads/Positionspapier/OEGSF%20Positionspapier%202014.pdf>.
2. Brodmann M, et al. Positionspapier Lipidtherapie in der Angiologie. *MEDAhead*. 2012, <http://www.medmedia.at/pos-lipide>. Last accessed: February 29, 2016.
3. Brodmann M, Gremmel T, Huber J, et al. Positionspapier Management von Patienten mit Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus. *MEDAhead*. 2013, <http://www.medmedia.at/pos-diabetes>. Last accessed: February 29, 2016.
4. Wascher TC, Paulweber B, Toplak H, et al. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(Suppl 2):28–30.
5. Toplak H, et al. Österreichischer Lipidkonsensus 2010. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen. : MedMedia Verlag; 2010, http://www.oedg.org/pdf/Lipidkonsensus_2010.pdf. Last accessed: February 29, 2016.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–2497.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. American college of cardiology foundation; american heart association. implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–1818.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). the fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701.
10. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–2157.
11. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):849–854.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):1–45.
13. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–1847.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
16. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434–434.
17. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*. 1991;303(6797):276–282.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–590.
20. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation*. 2008;117(23):3002–3009.
21. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2307–2313.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504.
23. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139–151.
24. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–742.
25. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556–2564.
26. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;2610:346.
27. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1231–1238.
28. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109–1117.
29. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469–2475.
30. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003;24(8):717–728.
31. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409–2415.

32. Farnier M, Averna M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):547–559.
33. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2009;151(9):622–630.
34. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181–2192.
35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
36. Davidson MH. The use of colesvelam hydrochloride in the treatment of dyslipidemia: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(15):2569–2578.
37. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009361.
38. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):185–197.
39. Allemann S, Diem P, Egger M, et al. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(3):617–623.
40. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2009;122(10):962.e1–962.e8.
41. Keech A, Simes RJ, Barter P, 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(9500):1849–1861.
42. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493–498.
43. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574.
44. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol*. 2003;91(6):667–672.
45. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245–1255.
46. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323(19):1289–1298.
47. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583–1592.
48. Investigators AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–2267.
49. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279–1291.
50. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203–212.
51. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol – time to face facts. *N Engl J Med*. 2014;371(3):271–273.
52. European Medicines Agency. Release EMA/779546/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nicotinic_acid_31/Position_provided_by_CMDh/WC500158704.pdf.
53. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:28–34.
54. Lee P, Hegele RA. Current Phase II proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor therapies for dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(11):1411–1423.
55. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500–1509.
56. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–1499.
57. White CM. Therapeutic potential and critical analysis of the PCSK9 monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1327–1335.
58. Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014;129(18):1821–1831.
59. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634–1639.
60. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):22–31.
61. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):32–41.
62. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200–2206.
63. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373(5):438–447.
64. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*. 2015;386(10002):1472–1483.
65. Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
66. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–1839.

67. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):453–463.
68. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549–559.
69. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation.* 2007;38(12):3198–3204.
70. Amarenco P, Steg PG. Stroke is a coronary heart disease risk equivalent: implications for future clinical trials in secondary stroke prevention. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1605–1607.
71. Dhamoon MS, Elkind MS. Inclusion of stroke as an outcome and risk equivalent in risk scores for primary and secondary prevention of vascular disease. *Circulation.* 2010;121(18):2071–2078.
72. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation.* 2011;42(1):227–276.
73. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42(5):1314–1319.
74. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology.* 2007;69(9):904–910.
75. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke.* 2012;43(1):147–154.
76. Engelter ST, Soenne L, Ringleb P, et al. IV thrombolysis and statins. *Neurology.* 2011;77(9):888–895.
77. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(10):980–989.
78. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(2):181–189.
79. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):967–976.
80. 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(9326):7–22.
81. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med.* 2003;114(5):359–364.
82. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108(12):1481–1486.
83. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3–46.
84. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European association for the study of diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–3087.
85. International Diabetes Federation, 2005. Available from: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
86. Saely CH, Koch L, Schmid F, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care.* 2006;29(4):901–907.
87. Tong PC, Kong AP, So WY, et al. The usefulness of the international diabetes federation and the national cholesterol education program's adult treatment panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1206–1211.
88. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132.
89. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410–418.
90. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;39(2):137–147.
91. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154–2169.
92. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation.* 2004;110(5):588–636.
93. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(3):259–305.
94. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182.
95. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238–248.
96. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395–1407.
97. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024–2031.
98. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists,

- gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272–280.
99. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116(Suppl 6A):9S–16S.
 100. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98(9):839–844.
 101. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20–28.
 102. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor trial. *Circulation*. 2006;114(4):281–288.
 103. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, et al. The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the treatment of dyslipidemia: mind the gaps! *Curr Med Res Opin*. 2014;30(9):1701–1705.
 104. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, et al. New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(5–6):169–175.
 105. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good, the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960.