

Wien Klin Wochenschr (2007) 119/15–16 [Suppl 2]: 1–64
DOI 10.1007/s00508-007-0832-1
© Springer-Verlag 2007

„Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis“

überarbeitete und erweiterte Fassung 2007

Gastherausgeber:
Österreichische Diabetes Gesellschaft

Koordinator Ausschuss Leitlinien:
Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas C. Wascher

Präsidentin:
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

Beilage zu Wien. Klin. Wochenschr. 119, Heft 15–16 (2007)

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 2007. Printed in Austria by Holzhausen Druck & Medien GmbH,
1140 Wien, Österreich

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

Inhaltsverzeichnis

Vorwort (<i>Monika Lechleitner</i>)	3
Diabetes Mellitus – Leitlinien für die Praxis	4
Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose (<i>Michael Roden</i>)	5
Typ 2 Diabetes Mellitus – Screening und Prävention (<i>Marietta Anderwald-Stadler, Rudolf Prager</i>)	8
Lebensstil: Diagnostik und Therapie (<i>Raimund Weitgasser, Josef Niebauer</i>)	10
Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes (<i>Peter Fasching, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Michael Roden, Guntram Schernthaner, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser</i>)	12
Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes (<i>Monika Lechleitner</i>).	16
Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus (<i>Guntram Schernthaner, Helmut Baumgartner, Monika Lechleitner, Gert Mayer, Jörg Slany</i>).	20
Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (<i>Thomas C. Wascher</i>)	23
Thrombozytenaggregationshemmer (<i>Thomas C. Wascher</i>).	26
Die diabetische Polyneuropathie (<i>Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi</i>)	27
Diabetischer Fuß (<i>Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi</i>)	32
Diabetische Nephropathie. Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (<i>Martin Auinger, Roland Edlinger, Friedrich Prischl, Alexandra Kautzky-Willer, Rudolf Prager, Gert Mayer, Michael Roden</i>)	35
Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (<i>Michael Stur, Stefan Egger, Anton Haas, Gerhard Kieselbach, Stefan Mennel, Reinhard Michl, Michael Roden, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich</i>)	41
Gestationsdiabetes (GDM) (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Dagmar Bancher-Todesca, Andreas Repa, Arnold Pollak; AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG: Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser</i>)	49
Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (<i>Birgit Rami, Christine Prchla, Wolfgang Arocker, Barbara Bittmann, Hannes Mühleder, Andrea Jäger, Sabine Hofer, Elke Fröhlich-Reiterer, Edith Schober für die APED-Gruppe</i>)	54
Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (<i>Karin Schindler, Bernhard Ludvik</i>)	58
Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (<i>Peter Fasching</i>)	62

Vorwort

Im Jahr 2004 wurden von der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) Leitlinien zur umfassenden Betreuung von DiabetikerInnen erstellt. Ziel war es, unter Mitarbeit eines großen Forums österreichischer Diabetologen eine Voraussetzung zur Verbesserung der Betreuung von DiabetikerInnen zu schaffen. Die Ergebnisse aktueller Interventionsstudien, wie auch neue Erkenntnisse und Entwicklungen auf dem Gebiet des Diabetes mellitus, erforderten eine Aktualisierung dieser ersten Leitlinienversion.

Überarbeitet und erweitert wurden die Themenschwerpunkte Lebensstilintervention, antiglykämische Therapie bei Typ 2 Diabetes, Lipidintervention und Gestationsdiabetes. Als neue Kapitel in den Leitlinienempfehlungen sind die Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus, die Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes, Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus und Leitlinien zur Diabetestherapie im Alter dargestellt. Die nunmehr vorliegenden Ernährungsleitlinien wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen-Diabetes Gesellschaft (DDG) erstellt und basieren wie diese auf den Empfehlungen der Diabetes and Nutrition Study Group der Europäischen Diabetesgesellschaft. Die Ausarbeitung erfolgte mit der bei der Erstellung der DDG-Empfehlungen maßgeblich verantwortlichen Expertin, Frau Prof. Töller.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitgliedern des Arbeitsausschusses Leitlinien und den Gutachtern, und vor allem dem Koordinator Herrn ao Univ. Prof. Dr. Thomas Wascher.

Die aktuelle Form der Leitlinien der ÖDG gestatten vor allem für die klinische Praxis eine rasche Orientierung hinsichtlich der aktuellen Betreuungsempfehlungen für DiabetikerInnen.

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner
Präsidentin der ÖDG

Diabetes Mellitus – Leitlinien für die Praxis

herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

*Der Ausschuss Leitlinien**

Prim. Univ. Doz. Dr. Peter Fasching
Univ. Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer
Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner
Univ. Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Prim. Univ. Prof. Dr. Rudolf Prager
Prim. Prof. Dr. Michael Roden
Prim. Univ. Prof. Dr. Guntram Schernthaner
Univ. Prof. Dr. Edith Schober
Univ. Prof. Dr. Thomas C. Wascher (Koordination des Ausschusses)
Univ. Doz. Dr. Raimund Weitgasser

*unter Mitarbeit von**

Dr. Heidemarie Abrahamian
Dr. Marietta Anderwald-Stadler
Dr. Martin Auinger
Dr. Wolfgang Arockner
Univ. Prof. Dr. Dagmar Bancher-Todesca
Univ. Prof. Dr. Helmut Baumgartner
Prim. Univ. Doz. Dr. Georg Biesenbach
Univ. Prof. Dr. Robert Birnbacher
Dr. Barbara Bittmann
Prim. Univ. Prof. Dr. Paul Bratusch-Marrain
Prim. Univ. Prof. Dr. Heinz Drexel
Dr. Roland Edlinger
Univ. Doz. Dr. Stefan Egger
Prim. Dr. Johann Ecker
Dr. Thomas Egger
Prim. Univ. Prof. Dr. Mario Francesconi
Dr. Elke Fröhlich-Reiterer
Univ. Prof. Dr. Anton Haas
Dr. Sabine Hofer
Prim. Univ. Prof. Dr. Friedrich Hoppichler
Dr. Andrea Jäger
Prof. Dr. Gertrud Kacerovsky-Bielez
Univ. Prof. Dr. Gerhard Kieselbach
Univ. Prof. Dr. Gert Mayer

PD Dr. Stefan Mennel
Dr. Johannes Mühleder
Dr. Reinhard Michel
Prim. Univ. Prof. DDr. Josef Niebauer
Univ. Doz. Dr. Bernhard Paulweber
Univ. Prof. Dr. Arnold Pollak
Dr. Christine Prchla
Univ. Doz. Dr. Friedrich Prischl
Univ. Prof. Dr. Birgit Rami
Dr. Andreas Repa
Dr. Karin Schindler
Univ. Prof. Dr. Jörg Slany
Priv. Doz. Dr. Ulrike Stolba
Univ. Prof. Dr. Michael Stur
Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Univ. Prof. Dr. Werner Waldhäusl
Univ. Prof. Dr. Andreas Wedrich

Prozess der Leitlinienerstellung

Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft 2002 wurde durch die Generalversammlung beschlossen einen Ausschuss „Leitlinien“ einzusetzen. Durch die Mitglieder des Ausschusses wurden die zu bearbeitenden Themen und die themenspezifische Verantwortlichkeit der einzelnen Mitglieder festgelegt. Die Rohfassungen der Leitlinien wurden von den jeweils verantwortlichen Ausschussmitgliedern, teilweise unter Mitarbeit externer Experten, erstellt, im Ausschuss überarbeitet und in Folge an weitere Mitglieder der ÖDG zur Kommentierung und Ergänzung versandt. Nach Einarbeiten der Kommentare wurden die Leitlinien neuerlich vom Ausschuss überarbeitet und in ihre finale Version gebracht. Die Leitlinien der ÖDG sind daher nach den Kriterien der WHO als „derived guidelines“ zu verstehen. Als Basis wurden unter anderem die Leitlinien der DDG, die Global Guideline der IDF sowie die Praxisempfehlungen der ADA herangezogen. Von März 2006 bis Jänner 2007 wurden die Leitlinien nach oben angeführtem Vorgehen überarbeitet und ergänzt.

* in alphabetischer Reihenfolge

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose

Michael Roden*

1. Medizinische Abteilung, Hanusch Krankenhaus, Wien, Österreich

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 are summarized. These data form the basis of the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the clinical praxis of diabetes treatment.

Definition

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Blutzuckererhöhung, Hyperglykämie, ist. Schwere Hyperglykämie führt von klassischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, anders unerklärbarer Gewichtsverlust), 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 Funktionsstö-

rungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße).

Klassifikation

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

1. *Typ 1 Diabetes:* Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen β -Zellen mit meist absolutem Insulinmangel. LADA (latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen) ist durch langsameren Verlust der Insulinsekretion gekennzeichnet (siehe Tabelle 1).

2. *Typ 2 Diabetes:* vorwiegend Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit meist relativem Insulinmangel (typischerweise Störung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion), aber auch überwiegender Insulinmangel mit Insulinresistenz möglich. Diese Defekte sind schon lange vor der Manifestation allein oder im Rahmen des metabolischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für makrovaskuläre Folgen vorhanden.

3. *Andere spezifische Diabetes-Typen:* Ursachen wie Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B.: Pankreatitis, Traumen, Operationen, Tumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), endokriner Organe (z.B.: Cushing-Syn-

Tabelle 1. Differentialdiagnostische Überlegungen (10 Kriterien)

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

* Für den Ausschuss Leitlinien

drom, Akromegalie), medikamentös-chemisch (z.B.: Glukokortikoide, α -Interferon), genetische Defekte der Insulinsekretion (z.B.: Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY) und der Insulinwirkung (z.B.: Lipoatropher Diabetes), andere genetische Syndrome (z.B.: Down, Klinefelter, Turner Syndrome), Infektionen (z.B.: kongenitale Röteln) und seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes (z.B.: „Stiff-man“ Syndrom).

4. *Gestationsdiabetes (GDM)*: erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene/diagnostizierte Glukosetoleranzstörung, die die Erstmanifestation eines Typ 1, Typ 2 Diabetes oder anderer Diabetes-Typen einschließt (siehe ÖDG-Leitlinien- Gestationsdiabetes).

Diagnose

Die Diagnose wird unabhängig von Alter und Geschlecht durch Messung mehrfach erhöhter Blut-Glukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt. Bei klinischem Verdacht und widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) gestellt. „Normale“ Blut-Glukose-Werte sind derzeit als ≤ 100 mg/dl ($\leq 5,6$ mmol/l) im venösen Plasma definiert, wobei niedrigere Werte das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung nicht ausschließen.

Voraussetzungen: ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen oder Tests:

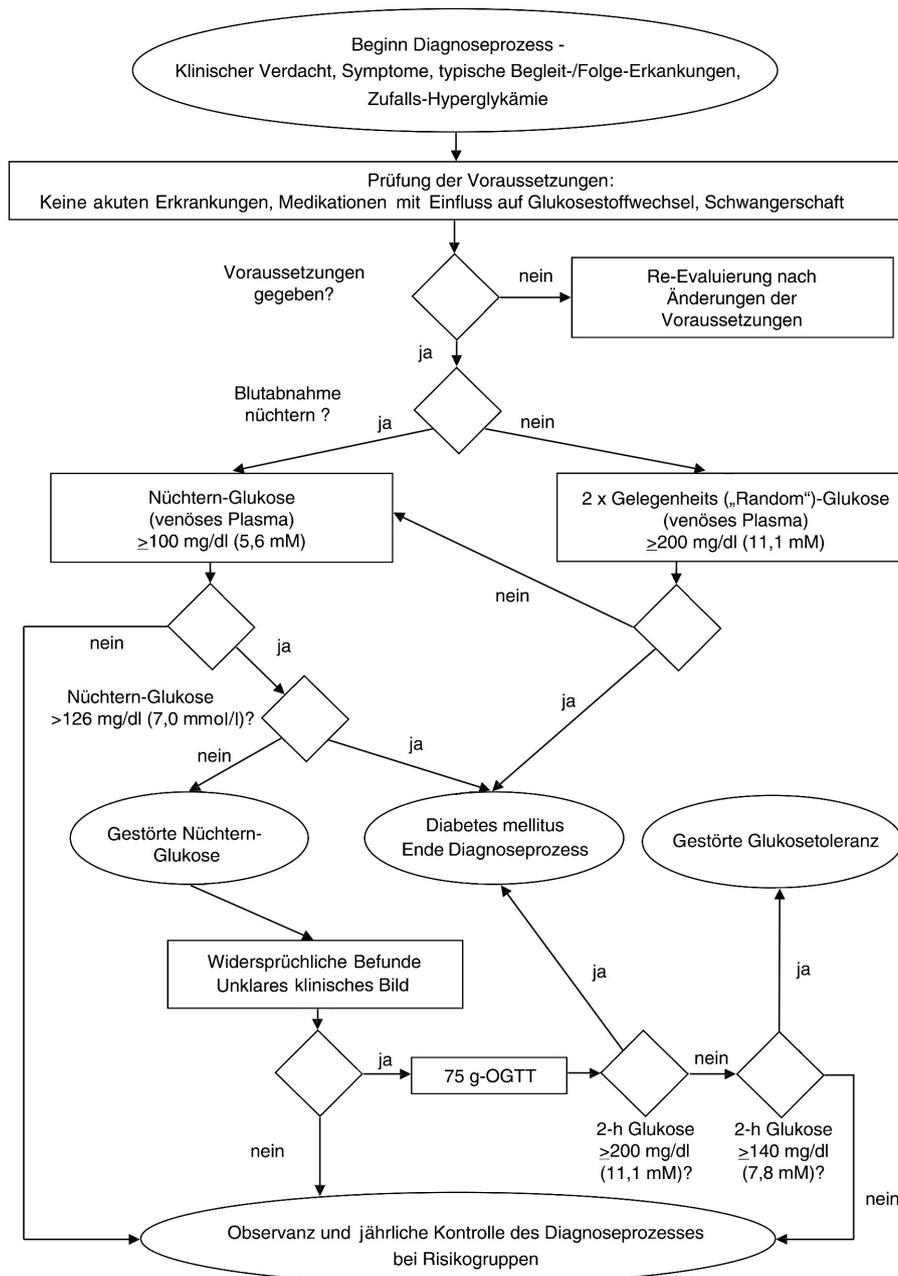


Abb. 1.

Tabelle 2. Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentrationen in Plasma und Vollblut

		Plasma		Vollblut	
		Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
<i>Nüchtern-Wert</i>					
Normal	mg/dl	< 100	< 100	< 90	< 90
	mmol/l	< 5,6	< 5,6	< 5,0	< 5,0
Gestörte Nüchtern-Glukose	mg/dl	100–125	100–125	90–109	90–109
	mmol/l	5,6–6,9	5,6–6,9	5,0–6,1	5,0–6,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥ 126	≥ 126	> 110	> 110
	mmol/l	≥ 7,0	≥ 7,0	> 6,1	> 6,1
<i>2-h Wert (75 g oGTT)</i>					
Normal	mg/dl	< 140	< 160	< 120	< 140
	mmol/l	< 7,8	< 8,9	< 6,7	< 7,8
Gestörte Glukosetoleranz	mg/dl	140–199	160–219	120–179	140–199
	mmol/l	7,8–11,1	8,9–12,1	6,7–9,9	7,8–11,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥ 200	≥ 220	≥ 180	≥ 200
	mmol/l	≥ 11,1	≥ 12,2	≥ 10,0	≥ 11,1

- Bestimmung in Vollblut oder in Plasma (Zusatz von Lithium-Heparin oder besser EDTA+Natrium-Fluorid). Serumproben sind nur zu verwenden, wenn ein Glykolysehemmstoff zugesetzt wurde;
- keine Bestimmung mit Blutzuckermessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet werden;
- „Nüchtern“ bedeutet Bestimmung nach ≥ 8 h ohne Kalorienaufnahme;
- 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;
- der Wert des glykosylierten Hämoglobin A1C (HbA1C) allein ist nicht zur Diagnosestellung geeignet, sondern dient zur Verlaufskontrolle der Glykämie;
- für die Diagnose des Gestationsdiabetes dienen andere als die folgenden Kriterien (siehe ÖDG-Leitlinien zu Gestationsdiabetes).

Die folgenden Glukose-Werte beziehen sich auf venöses Plasma (Äquivalenz-Werte siehe Tabelle 2):

Manifester Diabetes mellitus

- Klassische Diabetes-Symptome UND Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 200 mg/dl)
ODER Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 200 mg/dl an 2 verschiedenen Tagen
ODER Nüchtern-Glukose ≥ 126 mg/dl an 2 verschiedenen Tagen
ODER Glukose ≥ 200 mg/dl, 2 Stunden nach 75 g Glukose (OGTT)

Gestörte (abnorme) Nüchternglukose („impaired fasting glucose“, IFG)

- Nüchtern-Glukose > 100 mg/dl, aber ≤ 125 mg/dl an 2 verschiedenen Tagen

Gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“, IGT)

- Glukose > 140 mg/dl, aber < 200 mg/dl 2 Stunden nach 75 g Glukose (OGTT)

Oraler Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien

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

- *Durchführung:* ≥ 3-tägige kohlenhydratreiche (≥ 150 g/Tag) Ernährung
- 10–16 Stunden Nahrungs- und Alkohol-Karenz vor dem Test
- Durchführung am Morgen im Liegen/Sitzen (kein Rauchen vor/während des Tests)
- Glukosebestimmung (Zeitpunkt 0 min)
- Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalente Menge Stärke) in 250–350 ml Wasser (Kinder: 1,75 g/kg bis maximal 75 g) innerhalb 5 min
- Glukosebestimmung (Zeitpunkt 60 min): nur bei Abklärung des Gestationsdiabetes
- Glukosebestimmung (Zeitpunkt 120 min)

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

Literatur

1. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (2002) Diabetes und Stoffwechsel 11 [Suppl 2]: 6–9
2. American Diabetes Association (2004) Clinical Practice Recommendations 2004. Diabetes Care 27 [Suppl 1]: S5–S11

Typ 2 Diabetes Mellitus – Screening und Prävention

Marietta Anderwald-Stadler und Rudolf Prager*

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

Typ 2 Diabetes mellitus – screening and prevention

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

Epidemiologie des Typ 2 Diabetes Mellitus

Die weltweite Prävalenz von Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) bei Erwachsenen wurde im Jahr 2000 auf 151 Millionen geschätzt, wobei eine Zunahme um 46% auf 221 Mio. bis zum Jahr 2010 angenommen wird [1]. Ausgehend von epidemiologischen Studien sind etwa die Hälfte der Typ 2 Diabetiker noch nicht als solche diagnostiziert [2], haben aber bereits erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Angesichts der drohenden Diabetes-Pandemie mit deren gesundheitlichen und sozioökonomischen Konsequenzen sind effiziente Strategien zu Prävention und Früherkennung des T2DM erforderlich.

Risikofaktoren für T2DM

Ursachen des T2DM sind hauptsächlich auf Lebensstil-bedingte Faktoren wie *Bewegungsmangel* und *hyperkalorische, fettreiche Ernährung* sowie auf eine *genetische Disposition* zurückzuführen. Das Risiko, einen T2DM zu entwickeln, steigt mit *Lebensalter*, Übergewicht und Bewegungsarmut an. Nachkommen oder Geschwister von Typ 2 Diabetikern, sowie Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes), weisen ebenfalls erhöhtes T2DM-Risiko auf [3].

Patienten mit metabolischem Syndrom (Insulinresistenzsyndrom) mit den Teilkomponenten gestörte Glukosetoleranz (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.

Prävention des T2DM – 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.

Die *Nüchternplasmaglukose* sollte *ab dem Lebensalter von 45 Jahren* in 3-jährigem Abstand kontrolliert werden. Wenn zusätzlich einer der in Tabelle 1 aufgelisteten weiteren Risikofaktoren vorliegt, soll häufiger und auch bei jüngeren Personen gescreent werden [4]. Bei Vorliegen eines metabolen Syndroms und/oder bei einem Nüchternblutzucker > 100 mg/dl sollte ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden [5].

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 (26; 27). Die Diabetes Prevention-Study (DPS) [6] und das Diabetes Prevention-Program (DPP) [7] dokumentieren bei Patienten mit IGT eine 58%ige relative Risikoreduktion für das Auftreten von T2DM durch Lebensstilmodifikation.

Daher ist es wichtig, bei Personen mit erhöhtem T2DM-Risiko – selbst wenn noch keine 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. Medikamentöse Diabetesprävention wird derzeit noch nicht für den Routineeinsatz empfohlen [8].

Ernährung

Grundsätzlich sollte die Ernährung auf Basis einer gesunden Mischkost erfolgen, die fettarm, kohlenhydrat- und ballaststoffreich ist. Weniger als 30% des Tagesenergiebedarfs soll durch Fett, weniger als 10% durch

* Für den Ausschuss Leitlinien

Tabelle 1. Risikofaktoren für T2DM (25)

Risikofaktoren für T2DM
Alter ≥ 45 Jahre
Metaboles Syndrom nach NCEP 3 Kriterien Abdominelles Übergewicht Bauchumfang Männer >102 cm, Frauen >88 cm Triglyceride ≥ 150 mg/dl HDL Cholesterin Männer < 40 mg/dl Frauen <50 mg/dl Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl
IFG oder IGT zu einem früheren Zeitpunkt
Vorangegangener Schwangerschaftsdiabetes oder Geburt eines Kindes mit >4,5 kg Körpergewicht
Polyzystisches Ovarialsyndrom
Gefäßerkrankung
<i>BMI</i> Body mass index; <i>IFG</i> gestörte Nüchternglukose; <i>IGT</i> gestörte Glukosetoleranz [4].

gesättigte Fettsäuren gedeckt werden. Übergewichtige sollen Gewichtsreduktion durch kalorienreduzierte Diät und körperliche Aktivität erreichen. Bei arterieller Hypertonie sollte die Nahrung kochsalzarm, bei Hyperlipidämie cholesterin- und fettarm und bei Hyperurikämie purinarm sein [8, 9].

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 [8].

Abschließend sei die enorme Bedeutung von Screening und Prävention bei T2DM, einer Erkrankung mit rapid steigender Inzidenz, hervorgehoben. Lebensstil-

modifikation mit Diät und körperlicher Aktivität ist die effektivste Maßnahme zur Prävention des T2DM.

Literatur

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782–787
2. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G (2003) High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. *The KORA survey 2000. Diabetologia* 46: 182–189
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus (2003) *Diabetes Care* 26 [Suppl 1]: S5–20
4. Screening for type 2 diabetes (2003) *Diabetes Care* 26 [Suppl 1]: S21–S24
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) *JAMA* 285: 2486–2497
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403
8. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, Ganiats TG, Ginsberg H, Kahn R, Nwankwo R, Rewers M, Schlessinger L, Stern M, Vinicor F, Zinman B (2003) The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 [Suppl 1]: S62–S69
9. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M (2003) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 26 [Suppl 1]: S51–S61

Lebensstil: Diagnostik und Therapie

Raimund Weitgasser^{1*} und Josef Niebauer^{2*}

¹ Univ.-Klinik für Innere Medizin I der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

² Univ.-Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Life-style modification

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

Grundsatz Statement

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

Sowohl die Prävention als auch die Behandlung des Typ 2 Diabetes kann durch Lebensstilmodifikation eindeutig positiv beeinflusst werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren können reduziert werden. Als Ernährungsempfehlung soll die tägliche Zufuhr von Kohlehydraten bei 50%, von Fetten bei 30% (gesättigte Fettsäuren $\leq 10\%$) und von Eiweiß bei 20% liegen. Als Bewegungsempfehlung gilt 3–7× wöchentlich 30–60 Min. (insgesamt mindestens 150 Min.) Training mit $\geq 70\%$ der maximalen durch eine Ergometrie bestimmten Herzfrequenz.

Lebensstil-Anamnese

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

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

Laborparameter: HbA1c, Blutzuckertagesprofil (Nüchtern, vor den Hauptmahlzeiten sowie 2 Stunden

postprandial), Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin, Blutdruck, BMI, Bauchumfang.

Ziele der Intervention

- BMI: $< 25 \text{ kg/m}^2$ optimal
 $< 27 \text{ kg/m}^2$ ausreichend
- Bauchumfang: Männer $< 102 \text{ cm}$
Frauen $< 88 \text{ cm}$
- Nikotin: Stop
- Bewegung: 3–7× pro Woche 30–60 Minuten
(insgesamt mindestens 150 Min.)

Bezüglich Blutzucker, Lipiden und Blutdruck: siehe spezifische Leitlinien.

Indikation zur medikamentösen Therapie

Wenn nach einem Zeitraum von 3–6 Monaten die oben angeführten Therapieziele nicht erreicht werden können sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Initiale Therapie

Allgemein wirksame Medikamente (Antiadipositaspräparate bei BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, Nikotinersatzpräparate) können vor spezifischen „Risikofaktor-bezogenen“ Medikamenten zum Einsatz kommen.

In Hinblick auf Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker oder Thrombozytenaggregationshemmer siehe spezifische Leitlinien.

Evidenzlage

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

Evidenz für den Lebensstil (Ernährung/körperliche Bewegung) als Risikofaktor für die Entstehung des Diabetes mellitus und das Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen ergibt sich aus großen epidemiologischen Untersuchungen wie dem Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) und der Nurses Health Study [4, 5].

Die Evidenz zu den Ernährungsempfehlungen basiert auf Untersuchungen in Patienten mit Typ 1 und Typ 2

* Für den Ausschuss Leitlinien

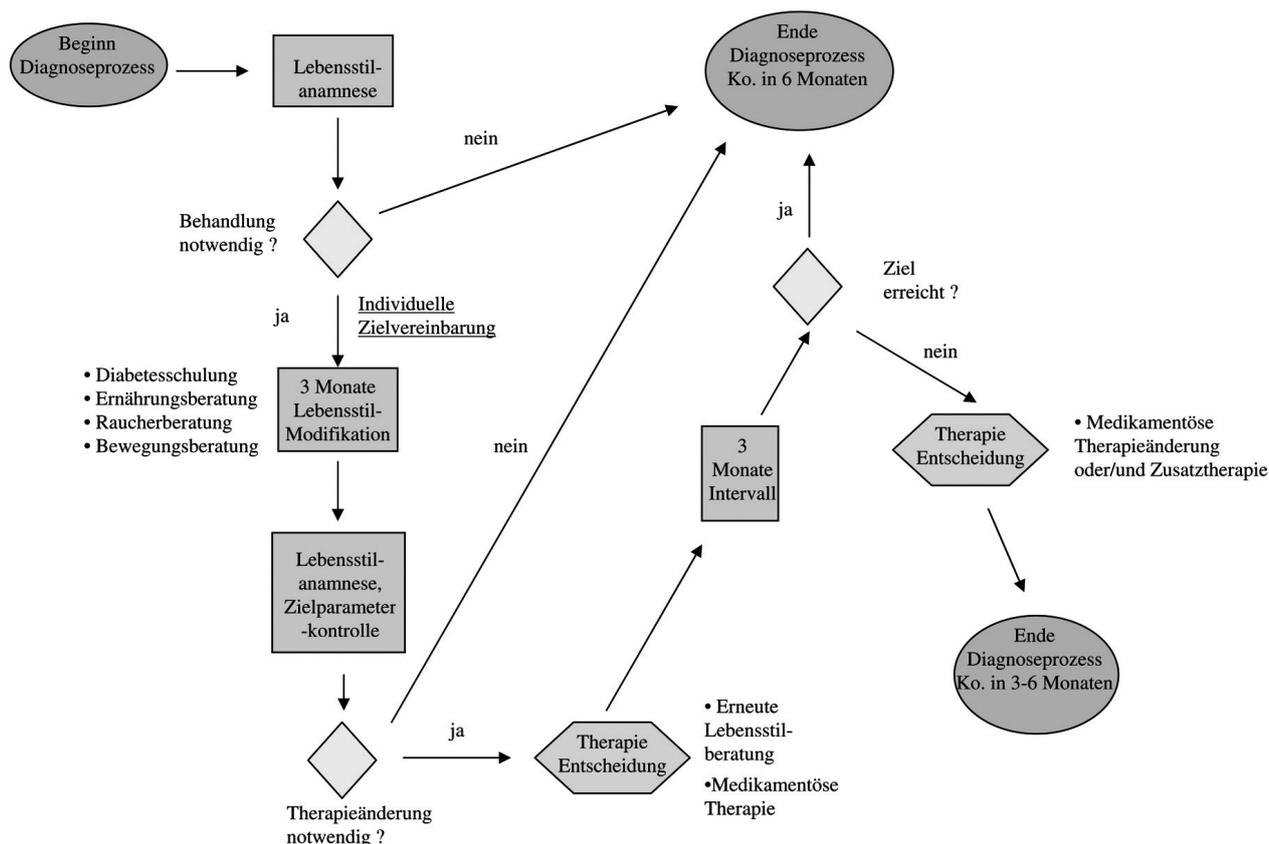


Abb. 1. Lebensstil: Diagnose und Therapie

Diabetes mellitus zusammengefasst in einem Technical Review der American Diabetes Association [6]. Vergleichbares gilt für die Bewegung/körperliche Aktivität [7].

Evidenz für die Verbesserung der Stoffwechsellage sowie die Prävention des Typ 2 Diabetes stammen aus dem Diabetes Prevention Program (DPP), der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), der XENDOS-Study [8–10] und einer Meta-Analyse zur Prävention des Typ 2 Diabetes [11].

Literatur

1. Clinical Practice Recommendations (2006) Diabetes Care 29 [Suppl 1]
2. IDF Clinical Guideline Task Force (2005) Global Guideline for Type 2 Diabetes – Lifestyle management. Brussels: International Diabetes Federation, pp 22–25
3. Kemmer FW, Halle M, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P (2007) Diabetes, Sport und Bewegung/DDG Praxisleitlinie. Diabetologie 2 [Suppl 2]: S207–210
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16: 434–444
5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC (2001) Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 345: 790–7970
6. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M (2002) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). Diabetes Care 25: 148–198
7. The American Diabetes Association (2004) Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). Diabetes Care 27 [Suppl 1]: S58–S62
8. Diabetes Prevention Program Research Group (2003) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346: 393–403
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Haanala H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001) Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344: 1343–1350
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L (2004) Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 27: 155–161
11. Yamaoka K, Tango T (2005) Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 2780–2786

Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes

Peter Fasching^{1*}, Alexandra Kautzky-Willer^{2*}, Monika Lechleitner^{3*}, Bernhard Ludvik^{4*},
Rudolf Prager^{5*}, Michael Roden^{6*}, Guntram Schernthaner^{7*}, Thomas C. Wascher^{8*} und
Raimund Weitgasser^{9*}

¹5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

²Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

⁴Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

⁶1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

⁷1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

⁸Medizinische Universität Graz, Klinik für Innere Medizin, Graz, Österreich

⁹ Univ.-Klinik für Innere Medizin I der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Antidiabetic therapy of type-2 diabetes

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

Grundsatz Statement

Die Hyperglykämie des Typ-2 Diabetikers trägt zur Pathogenese der vaskulären Komplikationen bei.

Das primäre Ziel einer antihyperglykämische Therapie ist daher, neben dem Vermeiden von akuten Komplikationen der Hyperglykämie, die Prävention vaskulärer Komplikationen. Im weiteren stellen Symptombefreiheit 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

1. Vermeiden von Spätkomplikationen
2. Vermeiden von Akutkomplikationen
3. Symptombefreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität

Zielwerte

Das HbA1c stellt das primäre Target der Therapie dar. Postprandiale Glukose und Nüchternglukose stellen sekundäre und tertiäre Targets dar. Die angeführten Werte stellen das Ziel für maximierte Prävention dar:

HbA1c: ≤ 6,5%

BG nüchtern: ≤ 110 mg/dl

BG postprandial: ≤ 135 mg/dl (kapilläre Selbstmessung)

Individuelles Therapieziel

Wenn auf Grund der individuellen Situation des Patienten (z.B. Alter, Multimorbidität, geringe Lebenserwartung) eine maximierte Prävention nicht mehr im Vordergrund der Therapie steht können individuell höhere Zielwerte vereinbart werden.

Orale Antidiabetika

Metformin: Metformin bewirkt eine Zunahme der Insulinsensitivität über eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe.

In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA1c-Reduktion von ca. 1,5% bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit 2-mal 500 mg bis 850 mg pro Tag begonnen und bis zu einer Tagesmaximaldosis von 2000 mg gesteigert. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin > 1,2 mg/dl; GFR < 50 ml/min), schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, konsumierende

* Für den Ausschuss Leitlinien

Erkrankungen, eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und/oder hypoxische Situationen. Perioperativ und vor Verabreichung eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels sollte Metformin wegen einer eventuellen Verschlechterung der GFR pausiert werden.

Glitazone: Pioglitazon und Rosiglitazon erhöhen die Insulinsensitivität als Liganden der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR γ und über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Glitazone kommen in der Monotherapie bei übergewichtigen oder adipösen Patienten zum Einsatz, die durch Lebensstilmaßnahmen unzureichend therapiert sind, und bei denen eine Unverträglichkeit (oder KI) von 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 die Gewichtszunahme und eine verstärkte Ödemeigung. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen.

Alpha-Glucosidase Inhibitoren: Diese Substanzklasse bewirkt über eine Hemmung der intestinalen Kohlehydratverdauung eine Reduktion vor allem der postprandialen Blutzuckerwerte um 50–60 mg/dl und des HbA1c Werts um 1,0%. Die Therapienebenwirkungen, Blähungen und Bauchschmerzen, können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden.

Gliptine und GLP-1-Analoga: Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Analoga und Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (Gliptine) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung, sowie Auslösung eines Sättigungseffekts. Während GLP-1-Analoga subcutan verabreicht werden müssen, ist die orale Gabe von Gliptinen möglich. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieeigung und die mögliche Gewichtsreduktion ein Vorteil dieser Substanzklassen.

Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA1c-Reduktion um 1,5%. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählen das erhöhte Hypoglykämierisiko und für die älteren Präparate die Gewichtszunahme.

Glinide: Glinide führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzerdauerenden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Die HbA1c-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0%.

Insuline

S. Kapitel Insulintherapie des Typ-1 Diabetikers

Formen der Insulintherapie

Mögliche Formen der Insulintherapie sind:

Basisinsulin: 1 \times tägliche Applikation eines NPH Insulins oder eines langwirksamen Analogons.

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

Mischinsulin: 1–3 \times 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 Abb. 1 zu möglichen Kombinationen von Insulin und oralen Antidiabetika.

Treat to Target

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

Insulinanaloga

Sowohl schnell wirksame wie auch lang wirkende Insulinanaloga unterscheiden sich in ihrer Proteinstruktur von humanem Insulin. Das Resultat sind verbesserte pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften.

Klinische Studien zeigen für schnell wirkende Analoga eine verbesserte Glukosetoleranz sowie für kurz und schnell wirkende Analoga eine Reduktion von Hypoglykämien und im Falle von Insulin Detemir eine geringere Gewichtszunahme.

In der Schwangerschaft sind lang wirksame Insulinanaloga kontraindiziert.

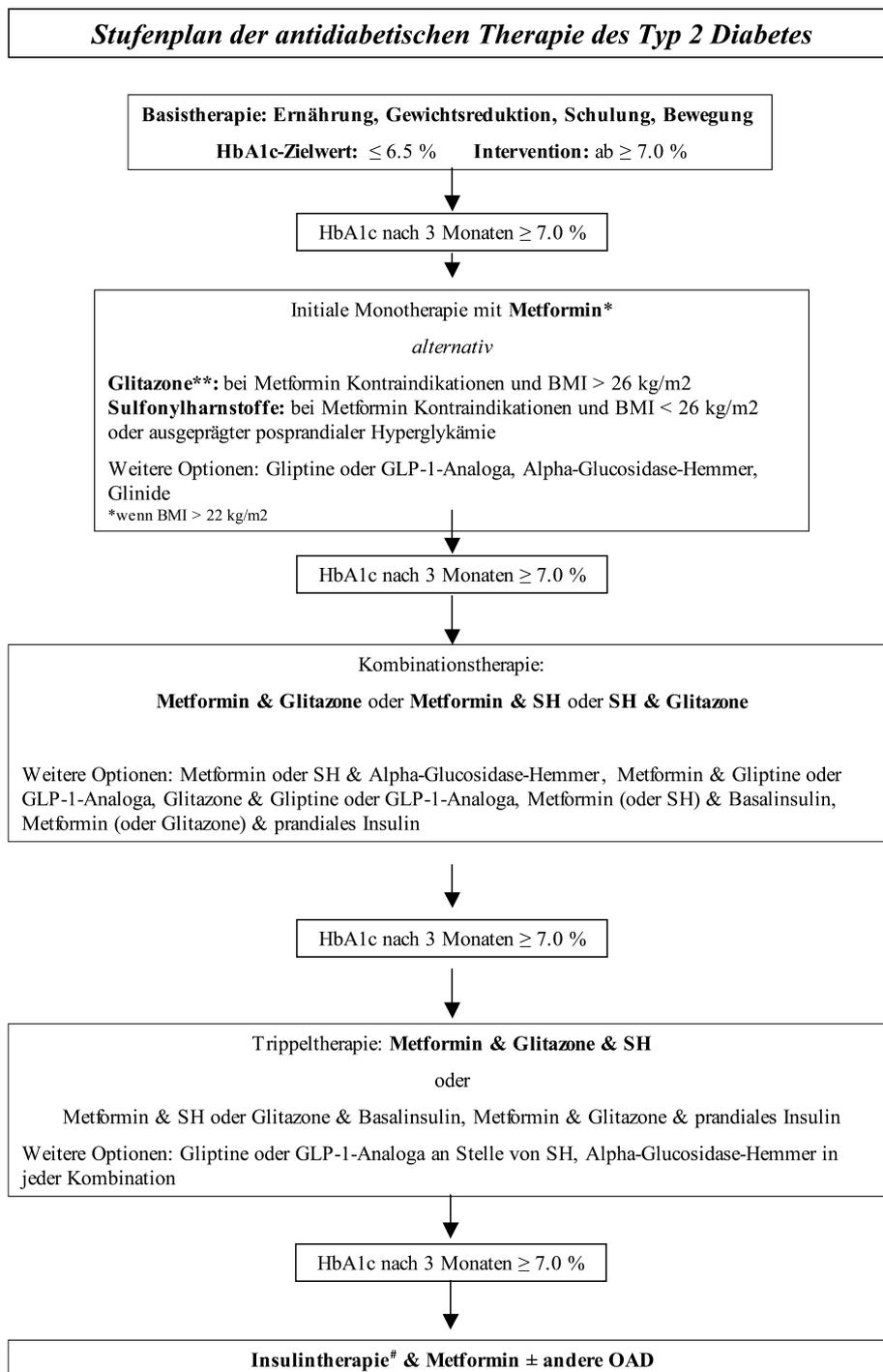
Für potentielle mitogene Nebenwirkungen gibt es derzeit keine klinischen Hinweise.

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 intensivierte Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät, dann aber ebenfalls Insulin und Sulfonylharnstoffen, ausschließlich im Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen überlegen ist wobei eine Verbesserung des HbA1c um 0,9% erreicht wurde. Weder Insulin noch Sulfonylharnstoffe zeigten spezifische negative kardiovaskuläre Eigenschaften [1].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als first-Line Therapie bei übergewichtigen Patienten dar [2]. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Der initiale Verdacht aus dieser Analyse, die spätere Zusatztherapie mit Metformin bei Sulfonylharnstoff-vorbehandelten Patienten führte zu einer gesteigerten Mortalität wurde in einer aktuellen Analyse der Daten relativiert [3].



Substitution von basalem und prandialem Insulinbedarf

** s. Addendum im Produktionsprozess im Text

Abb. 1.

Eine post-hoc Metaanalyse [4] zeigt, dass eine Behandlung mit Acarbose möglicherweise zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (insbesondere Myokardinfarkten) führen kann.

Für andere Substanzgruppen (Glitazone, Glinide, Gliptine, GLP-1-Analoga) sowie für die Kombination von 2 oder 3 oralen Antidiabetika oder die Kombination mit

Insulin liegen keine Evidenzen vor, die über den oben angeführten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Hyperglykämie und Auftreten vaskulärer Komplikationen hinausgehen.

Bezüglich unterschiedlicher Therapieformen mit Insulin sowie der Verwendung unterschiedlicher Insuline existieren keine harten Endpunktdaten. Hier ist die Evi-

denz auf das Ausmaß des blutzuckersenkenden Effektes sowie das Auftreten von Nebenwirkungen (Hypoglykämien und Gewichtszunahme) begrenzt.

Ebenso existiert keine Evidenz die einen besonders frühzeitigen Einsatz von Insulin im Vergleich zum Ausreizen der Behandlung mit oralen Antidiabetika favorisieren würde.

Literatur

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 352: 837–853
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
3. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR (2004) Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 27: 201–207
4. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M (2004) Acarbose reduces the risk for

myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10–16

Addendum im Produktionsprozess

Die Datenlage für die Gruppe der Glitazone ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention inkonklusiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine grenzwertig positive Endpunktstudie (Dormandy et al., *Lancet*, 2005), die für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt (Erdmann et al., *JACC*, 2007) oder Schlaganfall (Wilcox et al., *Stroke*, 2007) deutliche Vorteile zeigt. Für Rosiglitazon existiert keine publizierte Endpunktstudie. Eine rezente Metaanalyse (Nissen & Wolski, *N Engl J Med*, 2007) legt die Möglichkeit des vermehrten Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse nahe. Die Interimsanalyse der RECORD Studie hingegen zeigt keinen Unterschied von Rosiglitazon zu anderen oralen Antidiabetika (Home et al., *N Engl J Med*, 2007).

Sowohl Rosiglitazon wie auch Pioglitazon führen bei postmenopausalen Frauen zu einer erhöhten Rate an Knochenbrüchen.

Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes

Monika Lechleitner*

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

Insulin therapy of type 1 diabetes

Summary. Hyperglycemia contributes to morbidity and mortality in diabetic patients. Thus, reaching treatment targets with regard to control of glycemia is a central goal in the treatment 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.

Grundsatzstatement

Die Betreuung des Typ 1 Diabetikers soll grundsätzlich an einem diabetologischen Zentrum bzw. bei einem Arzt mit entsprechender Schwerpunktausbildung erfolgen.

Die Insulintherapie ist beim Diabetes mellitus Typ 1 eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie, die lebenslang beizubehalten ist. Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung der Insulintherapie ist eine entsprechende Schulung des Diabetikers. 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 Spätkomplikationen.

Als Surrogatparameter für die Therapieziele gelten das Blutzuckertagesprofil und der HbA_{1c} Wert. Entsprechend der grundlegenden Ergebnisse der DCCT-Studie [1–3] lässt sich mit der Senkung des HbA_{1c} Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Spätkomplikationen signifikant reduzieren. Da ein Schwellenwert des HbA_{1c}-Wertes unter dem kein Risiko mehr besteht, nicht nachweisbar ist, sind die HbA_{1c}-Werte so niedrig wie möglich zu halten, ohne dass schwere Hypoglykämien auftreten. Bei einem HbA_{1c} Wert >7,5% sollte die Stoffwechseleinstellung sorgfältig überprüft werden.

Blutzuckerzielwerte

Zur entsprechenden Anpassung der Insulintherapie (Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf den Patienten) ist die Kontrolle der Glukosewerte durch den Diabetiker selbst eine grundlegende Voraussetzung. Als Therapieziele gelten im Rahmen der

Selbstkontrollen Glukosewerte von 80 und 110 mg/dL nüchtern bzw. vor den Mahlzeiten, und vor dem Schlafengehen 110 bis 130 mg/dL. Die postprandialen Blutglukose-Werte (Bestimmung 2 h nach Einnahme einer Mahlzeit) sollten unter 140 mg/dL liegen [3, 4]. 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-Blutglukosetagesprofil 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 und damit eine exaktere Anpassung der Insulintherapie.

Insulinbedarf

Der individuelle Insulinbedarf leitet sich bei einem absoluten Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt bei normaler beta-Zellfunktion als basale Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich mit ca. 1,0 E/h und diskontinuierlich entsprechen der Nahrungszufuhr. Diese prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselgesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g. Für die Zufuhr von Protein bzw. Fett ist die Insulinfreisetzung wesentlich niedriger und dementsprechend beim Typ 1 Diabetiker zur Berechnung des Insulinbedarfs in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim Erwachsenen Typ 1 Diabetiker beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der Anteil des prandialen Insulin 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 *individuelle Anpassung der Insulindosis* ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der jeweiligen Insulinsensitivität des Patienten abhängig ist. Die vom Stoffwechselgesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung beim Diabetiker gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinsensitivität. Bei einem nur teilweisen Betazellverlust reduziert die verbliebene Insulinrest-

* Für den Ausschuss Leitlinien

sekretionsrate den täglichen Insulinbedarf des Patienten. 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.

Insuline

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

Stoffwechsellentgleisungen oder Komorbiditäten (perioperative Versorgung) können kurzfristig eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin erforderlich machen.

Insuline stehen als kurzwirksame, langwirksame und Mischinsuline zur klinischen Anwendung zur Verfügung (Tabelle 1, Tabelle 2). Der Einsatz kurz- und langwirksamer Insulinanaloga resultiert in einer reduzierten Hypoglykämierate [5, 6]. Ergebnisse von Langzeitstudien zur Prävention diabetischer Spät komplikationen durch Insulinanaloga liegen bislang noch nicht vor. Der Einsatz kurzwirksamer Insulinanaloga in der Schwangerschaft ist möglich.

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 Diabe-

tes mellitus Typ 1 nur vorübergehend bzw. in Ausnahmefällen erfolgen.

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

Die Basalinsulinsubstitution macht ca. 50% der Tagesinsulindosis aus. Die Anpassung der Dosis kann anhand von 24-stündigen oder zweier halber Fasttage ermittelt werden. Für die Substitution stehen NPH-Insuline (Insulatard, Insuman basal) und langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir) zur Verfügung. NPH-Insulin wird zur Hälfte morgens und abends verabreicht.

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Actrapid, Huminsulin normal) oder kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Glulisin, Lispro) verabreicht. Die Dosierung des prandialen Insulins (1,0–1,5 E/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 E kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40 mg/dL senkt. An-

Tabelle 1. Insuline – Kinetik [3]

Insulin	Wirkungsbeginn	Wirkmaximum (Peak) (h)	Wirkdauer (h)
Normalinsulin	30 min	2–5	6–8
Kurzwirksame Insulinanaloga	5–10 min	0,5–2,0	3–4
NPH-Insulin	30–60 min	2–5	6–8
Langwirksame Insulinanaloga	30–60 min	flache Wirkkurve, Glargin: kein Peak	20–24

Tabelle 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,
Langwirksame Insulinanaloga	Lantus (Glargin)		Levemir (Detemir)
Mischinsuline	Insuman Comb 25 Insuman Comb 50	Huminsulin Lilly Profil III	Mixtard 10, Mixtard 20, Mixtard 30, Mixtard 40, Mixtard 50
Mischinsuline mit Insulinanaloga		Humalog Mix 25 Humalog Mix 50	Novo Mix 30

gestrebt wird, unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten, eine möglichst normnahe, d.h. den Werten des Nicht-Diabetikers entsprechende, glykämische Kontrolle. Eine flexible Anpassung der Dosis an die aktuelle Insulinsensitivität ist stets erforderlich (Sportausübung, Infekte, Dehydratation)

Insulinpumpentherapie, kontinuierliche subcutane Insulintherapie

Bei dieser Form der Insulintherapie kommen ausschließlich kurzwirksame Insuline bzw. kurzwirksame Insulinanaloga zum Einsatz. Die Software der neuen Insulinpumpengeneration gestattet die Eingabe und damit Auswahl unterschiedlicher Basalraten und auch Bolusvarianten. Voraussetzung zur Insulinpumpentherapie ist von Seiten des Diabetikers die Bereitschaft des Diabetikers zu dieser Therapieform, eine entsprechende Schulung und technisches Verständnis. Die Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie bzw. die erforderliche laufende Betreuung sollte durch ein dafür spezialisiertes Zentrum und durch ein erfahrenes Team erfolgen. Indikationen zur Insulinpumpentherapie sind ein ausgeprägtes Dawn-Phänomen, ein stark schwankender Insulinbedarf, die Optimierung der glykämischen Kontrolle bei geplanter Schwangerschaft bzw. die Insulintherapie bei Schwangerschaft,

eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, sowie eine progrediente schmerzhafte Neuropathie. Die Vorteile sind die Möglichkeit zur guten Anpassung des vor allem basalen Insulinbedarfs, die Konstanz der Insulinabsorption, die rasche Absenkbarkeit der Basalrate bei körperlicher Belastung (Sport) und allgemein die Flexibilität [7, 8].

Inhalatives Insulin

Inhalatives Insulin stellt eine nicht-invasive Alternative zur prandialen subcutanen Verabreichung eines rasch wirksamen Insulins dar. Meta-Analysen zeigen für inhalatives Insulin eine geringgradig schlechtere Effektivität hinsichtlich der glykämischen Kontrolle als für subcutan verabreichtes Normalinsulin, bei einer hohen Akzeptanz dieser Therapieform durch die Patienten [9]. Da Daten zur Langzeitsicherheit von inhalativem Insulin noch fehlen, sollte diese Therapieform insulinpflichtigen erwachsenen Diabetikern (bei Frauen außerhalb von Schwangerschaften) vorbehalten sein, die eine subcutane Insulinverabreichung aufgrund von Komorbiditäten nicht umsetzen können.

Literatur

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes

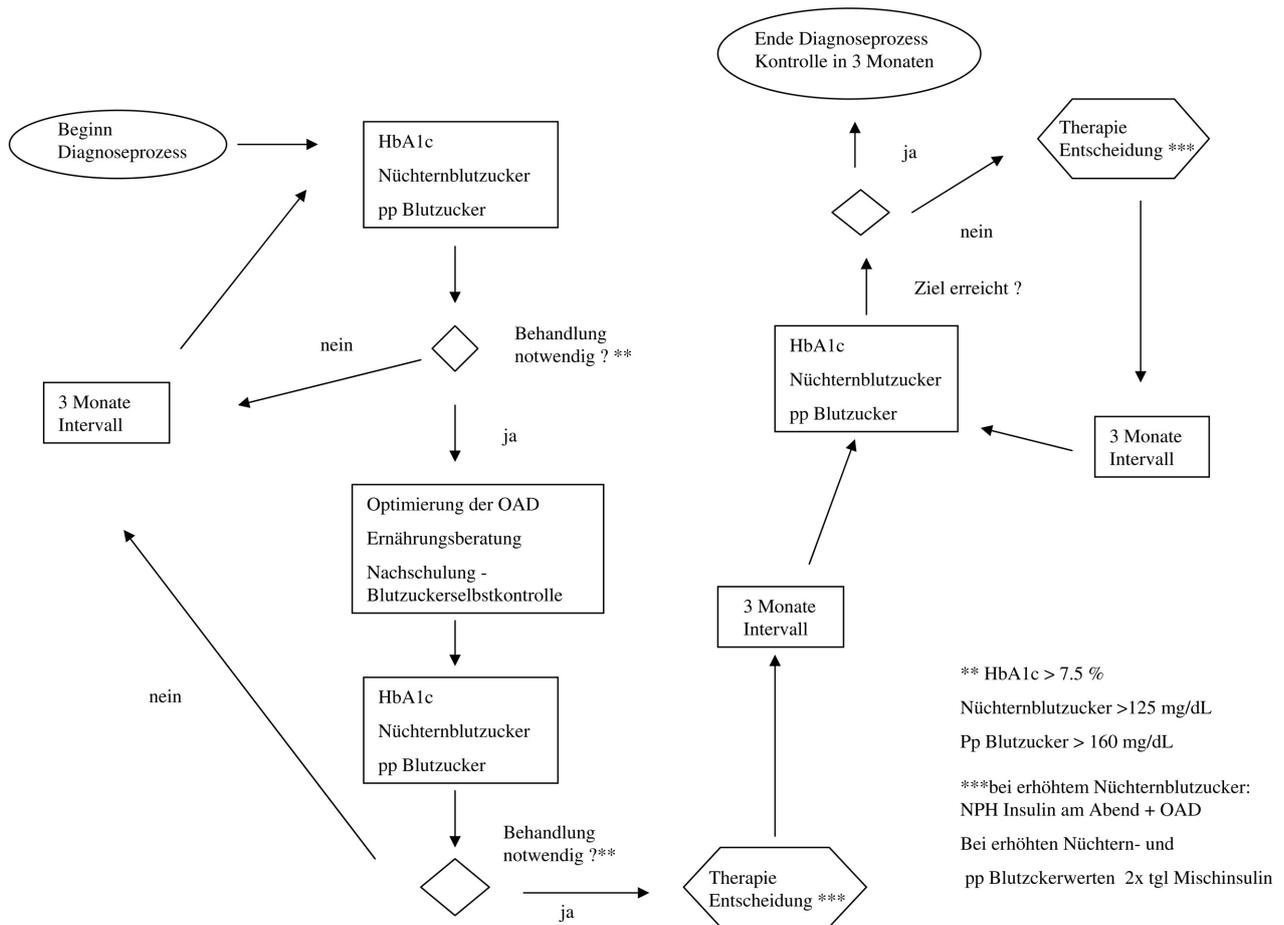


Abb. 1. Insulintherapie

- on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986
2. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2002) Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287: 2563–2569
 3. Danemann D (2006) Type 1 diabetes. *Lancet* 367: 847–858
 4. American Diabetes Association (2006) Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* [Suppl 1] S4–S42
 5. Hirsch IB. Insulin analogues (2005) *N Engl J Med* 352: 174–183
 6. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al (2005) Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165: 1337–1344
 7. Pickup J, Mattock M, Kerry S (2002) Glycemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324: 705–715
 8. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al (2005) A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric Diabetes* 6: 193–198
 9. Ceglia L, Lau J, Pittas AG (2006) Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 145: 665–675

Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

Guntram Schernthaner^{1*}, Helmut Baumgartner², Monika Lechleitner^{3*}, Gert Mayer⁴ und
Jörg Slany⁵

¹ 1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfsstiftung, Wien, Österreich

² Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³ Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

⁴ Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁵ 2. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich

Antihypertensive therapy of diabetes mellitus

Summary. Hypertension is a highly prevalent comorbidity of diabetes mellitus. It contributes substantially to morbidity and mortality in those patients. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the treatment of diabetic patients according to current scientific evidence.

Evidenzlage

Patienten mit Diabetes mellitus haben 2- bis 3-mal häufiger eine Hypertonie als Patienten ohne Diabetes, Hypertoniker wiederum haben ein 2,2fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 5 Jahren einen Diabetes zu entwickeln. Besonders häufig findet sich bei Diabetikern eine isolierte systolische Hypertonie. Das ebenfalls oft beobachtete Fehlen der physiologischen Nachtabsenkung („nondipping“) geht mit einer Mikroalbuminurie bzw. Linksventrikelhypertrophie einher. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Hypertonie bei Diabetespatienten sowohl für die mikrovaskulären (z.B. diabetische Retinopathie) wie auch für die makrovaskulären Komplikationen eine entscheidende Rolle spielt [1]. Da die Hypertonie für das vermehrte Auftreten von vaskulären Komplikationen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit, diabetische Nephropathie und Retinopathie) von überragender Bedeutung ist, profitieren Diabetiker noch mehr als nichtdiabetische Patienten von einer optimalen Blutdrucksenkung (z.B. HOT-Studie; Syst-Eur-Studie).

Zielblutdruck

Der Zielblutdruck liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus unabhängig vom Alter unter 130/80 mmHg, bei Patienten mit diabetischer Nephropathie unter 125/75. Die Risikoreduktion für verschiedene Endorganschäden korreliert (bislang ohne sicher bewiesene untere Grenze) mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung, je niedriger der Blutdruck, desto niedriger das Risiko [2].

Obwohl die Lebensstilmodifikation ein wesentlicher Teil des Therapiekonzeptes bei Patienten mit Diabetes mellitus ist, sollte bei Überschreiten des Zielblutdrucks sofort mit einer medikamentösen antihypertensiven Therapie begonnen werden. Bei Patienten ohne Folge- oder Begleiterkrankungen wird durch alle Antihypertensiva der ersten Wahl eine vergleichbare Blutdruckreduktion und Senkung des kardiovaskulären Risikos erreicht [2]. Unter einer β -Blocker- (gilt nicht für Carvedilol und Nebivolol) und Diuretikatherapie verschlechtert sich die Stoffwechsellage, durch ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) wird sie hingegen verbessert.

Bei nichtdiabetischen Patienten mit Hypertonie kommt es unter einer β -Blocker/Diuretikatherapie zu einer Zunahme des Diabetes um ca. 25–20%. Die Bedeutung des „diabetogenen“ Effektes dieser Substanzen für Patienten mit manifestem Diabetes ist weit weniger gut belegt, wengleich in der UKPDS-Studie unter Atenolol im Vergleich zu Captopril ein signifikanter HbA1c-Anstieg um 0,5% beobachtet wurde, der eine zusätzliche antidiabetische Therapie in 66% der Fälle notwendig machte [3].

Auch die mittlere Gewichtszunahme war in der UKPDS unter Atenolol mit 3,4 kg deutlich stärker ausgeprägt als unter Captopril (1,6 kg).

Allerdings sind β -Blocker bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder Herzinsuffizienz absolut indiziert. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sind Substanzen, die die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems reduzieren (ACE-Hemmer, ARB) zu bevorzugen. Patienten mit Mikroalbuminurie (ein Zeichen der inzipienten Nephropathie und eines massiv erhöhten kardiovaskulären Risikos) sollten unabhängig vom Blutdruck mit diesen Substanzen behandelt werden.

Um die Zielblutdruckwerte zu erreichen, ist in den meisten Fällen eine antihypertensive Kombinationstherapie mit 2, 3 oder mehreren Medikamenten aus verschiedenen Substanzklassen notwendig [2].

Therapiemaßnahmen

In Übereinstimmung mit den neuen Guidelines [4, 5] der American Diabetes Association (ADA) und der Ame-

* Für den Ausschuss Leitlinien

rican Heart Association (AHA) sowie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) werden für die Initialtherapie Therapieregime empfohlen, die ACE-Hemmer und ARB enthalten (Abb. 1). Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung können prinzipiell alle Antihypertensiva empfohlen [4] werden für die es positive kardiovaskuläre Endpunktstudien gibt (Diuretika, Kalziumantagonisten, β -Blocker). Gegenüber 2004 haben β -Blocker ihre frühere Position in der „first line“ Therapie verloren, da verschiedene neuere Studien sowie eine Metaanalyse eine Unterlegenheit gegenüber anderen Antihypertensiva in der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen (insbesondere bezüglich des Schlaganfalls) aufgezeigt haben [6–8]. Bei Diabetespatienten mit koronarer Herzerkrankung oder nach Herzinfarkt müssen β -Blocker aufgrund des eindeutig belegten kardioprotektiven Effektes in der Sekundärprävention zum Einsatz kommen und sollten daher bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypertonie im antihypertensiven Therapieregime unbedingt enthalten sein.

Früher und häufiger Einsatz von Kombinationstherapien

Für Patienten mit Diabetes mellitus liegt das wichtigste Ziel der Behandlung des erhöhten Blutdrucks in der Erreichung des Zielwertes von unter 130/80 mmHg. Alle Studien der letzten Jahre haben gezeigt [2, 4, 5], dass bei der Mehrzahl aller Diabetespatienten antihypertensive Kombinationstherapien erforderlich sind, um jene Therapieziele zu erreichen, die für die Prävention und Progressionshemmung vaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unbedingt erforderlich sind. Wenn eine Therapie mit ACE-Inhibitoren oder ARB – wie häufig zu beobachten – alleine nicht ausreicht, ist eine frühe Kombination mit niedrigdosierten Diuretika oder Kalziumantagonisten zu empfehlen (Abbildung). Da Patienten mit Typ-2-Diabetes sehr häufig eine KHK entwickeln, die anfangs nicht selten stumm und somit unentdeckt bleibt, ist auch frühzeitig eine Therapie mit Betablockern in Betracht zu ziehen.

Nach einer jüngsten Cochran-Analyse [9] sind ACE-Hemmer die einzige Substanzklasse, die in der Lage ist das Risiko für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie bei Diabetespatienten zu reduzieren. Bei manifester diabetischer Nephropathie (Makroalbuminurie) ist der kombinierte Einsatz verschiedener Antihypertensiva unter Einschluss von ARB/ACE Hemmern besonders wichtig, da das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz signifikant reduziert werden kann, wenn es gelingt systolische Blutdruckwerte um 120 mmHg zu erreichen [10].

Literatur

1. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703–132
2. Scherthaner G (2006) Erfolge der Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 131 [Suppl 8]: S247–251
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20
4. Buse JB, et al (2007) Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 115: 114–126. *Diabetes Care* 30: 162–172
5. Ryden L, et al (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88–136
6. Dahlof B, et al (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895–906

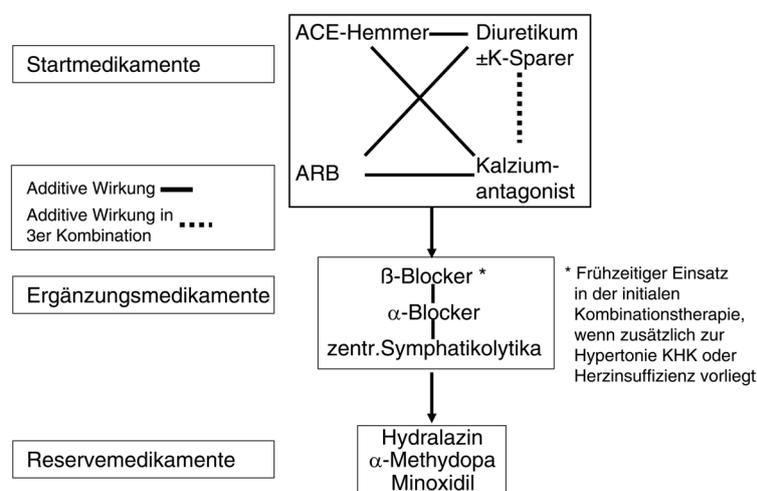


Abb. 1. Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

7. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O (2005) Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 366: 1545–1553
8. Sever P (2006) New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7: 61–63
9. Strippoli GF, Craig M, Craig JC (2005) Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004136
10. Pohl MA, et al (2005) 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* 16: 3027–3037

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Thomas C. Wascher*

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

Lipids – Diagnosis and therapy in type 2 diabetes

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

Grundsatz Statement

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

Es besteht Konsens darüber, dass Patienten mit Typ-2 Diabetes in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit von Ihrem Risiko dem einer manifesten koronaren Herzkrankheit (ohne Diabetes) equivalent anzusehen sind und, dass damit ein LDL-Cholesterin von <100 mg/dl als primäres Therapieziel, unabhängig vom vaskulären Status des Patienten anzusehen ist. Bei akutem Coronarsyndrom oder progredienter Atherosklerose unter Statintherapie ist ein LDL Cholesterin von <70 mg/dl anzustreben.

Lipidstatus

Folgende Lipidparameter sind Bestandteil einer kompletten Diagnostik und sollten unbedingt erhoben werden:

- Gesamtcholesterin
- Triglyzeride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin (kann bis zu Triglyzeriden von 350 mg/dl mit der Friedewald Formel gerechnet werden)

Indikation zur medikamentösen Therapie

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

- LDL-Cholesterin: >100 mg/dl
- HDL-Cholesterin: <40 mg/dl (Männer) / <50 mg/dl (Frauen)
- Triglyzeride: >200 mg/dl

Die Resultate der Heart Protection Study legen darüber hinaus nahe, dass auch bei einem LDL-Cholesterin von <100 mg/dl das Einleiten einer Therapie sinnvoll ist.

Therapieziele

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

- | | | |
|--------------------------|---------------|-------------|
| – LDL-Cholesterin: | <70 mg/dl | optimal |
| | 70–100 mg/dl | ausreichend |
| – Nicht-HDL-Cholesterin: | <100 mg/dl | optimal |
| | <130 mg/dl | ausreichend |
| – Triglyzeride: | <150 mg/dl | optimal |
| | 150–200 mg/dl | ausreichend |
| – HDL-Cholesterin: | >60 mg/dl | optimal |
| | >40/50 mg/dl | ausreichend |

Das primäre Ziel der Therapie ist das LDL-Cholesterin.

Weitere Therapieziele stellen HDL-Cholesterin und Nicht-HDL-Cholesterin dar.

Initiale Therapie

In den meisten Fällen wird daher 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 Niacin oder (gegebenenfalls und) Fibrat
- HDL <40/50 mg/dl, LDL <130 mg/dl, Triglyzeride >150 mg/dl: eine initiale Therapie mit Niacin oder einem Fibrat kann in der Primärprävention erwogen werden.

Als Startdosis sollte sowohl bei Statinen mit evidenzbasierten Dosierungen (äquivalent zu 40 mg Simvastatin) begonnen werden. Eine Statintherapie sollte nach o.a. Zielwerten gesteigert und/oder erweitert werden.

Möglichkeiten der Erweiterung sind:

- Ezetimibe: LDL-C ca. 15% vom Ziel entfernt
- Niacin: HDL-C niedrig (\pm LDL-C ca. 12–15% & vom Ziel entfernt, \pm Triglyzeride >200 mg/dl)
- Fibrat: Triglyzeride >200 mg/dl, LDL-C im Zielbereich, HDL-C annähernd normal

* Für den Ausschuss Leitlinien

4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingston SJ, et al (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type-2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet* 364: 685–696
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al (1999) 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* 341: 410–418
6. Keach A, Simmes RJ, Barter B, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al (2005) Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type-2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet* 366: 1849–1861
7. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al (2001) Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 345: 1583–1592

Thrombozytenaggregationshemmer

Thomas C. Wascher*

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

Inhibition of platelet aggregation

Summary. Acute atherothrombotic complications, as part of the accelerated atherosclerosis, 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.

Grundsatz Statement

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

Verfügbare Substanzen

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

Indikation zur Therapie

Die vorhandene Datenlage legt nahe, dass jeder Diabetiker mit zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor behandelt werden sollte

Therapieformen

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

Nach einem akuten Koronarsyndrom oder einem ischämischen Insult sowie einer Stent-Implantation ist eine passagere Therapie mit Clopidogrel indiziert.

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

Magenschutz

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

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

Evidenzlage

Die aktualisierte Meta-Analyse der ATTC zeigt, dass Diabetiker bei erhöhtem Risiko im gleichen Ausmaß von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure profitieren wie nicht-Diabetiker [1].

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

Literatur

1. The antithrombotic trialists collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71–86

* Für den Ausschuss Leitlinien

Die diabetische Polyneuropathie

Monika Lechleitner^{1*}, Heidemarie Abrahamian² und Mario Francesconi³

¹Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

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

³Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

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 sensorimotoric neuropathy, are provided.

Unter dem Begriff der diabetische Polyneuropathie werden Störungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktion zusammengefaßt, die in Folge des Diabetes mellitus auftreten und mit vielfältigen klinischen Symptomen einhergehen [1].

Typische Symptome der diabetische Polyneuropathie finden sich bei zumindest 30% aller Diabetiker, vor allem bei gezielter Befragung [1, 2]. Durch eingehendere diagnostische Maßnahmen, wie Prüfung der Sehnenreflexe, der Vibrationsempfindung, sowie Schmerz- und Temperaturdiskriminierung, werden die Fehlfunktionen und Defizite in Folge einer Polyneuropathie gezielt erfasst. Durch die damit auch mögliche Diagnose einer schmerzlosen nahezu symptomlosen Form der Polyneuropathie steigt die Häufigkeit der diabetischen Polyneuropathie bei manifesten Diabetikern auf etwa 66% an [3, 4]. Anzeichen einer diabetische Polyneuropathie können jedoch auch bereits bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz beobachtet werden. Symptomatische periphere Neuropathieformen werden allgemein häufiger diagnostiziert als eine autonome diabetische Neuropathie.

Die diabetische Polyneuropathie korreliert mit dem Lebensalter der Patienten, der Diabetesdauer, der glykämischen Kontrolle, dem Nikotinkonsum, sowie dem Auftreten mikroangiopathischer Spät komplikationen [5–7]. In die Entwicklung der diabetischen Polyneuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die in Folge der Hyperglykämie auftreten [8]. Dazu zählen

die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion [9], oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [10], Funktionsstörungen von Struktur- und Funktionsproteinen durch die nicht-enzymatische Glykierung, sowie ein Mangel an neurotrophen Faktoren und immunologische Mechanismen mit Bildung von Antikörpern gegen neurale Strukturen [11]. Differentialdiagnostisch müssen weitere Formen der Polyneuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin B12 Mangel und ein paraneoplastisches Geschehen, sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie.

Klinisches Erscheinungsbild

Distale symmetrische sensomotorische Polyneuropathie

Die distale symmetrische sensomotorische Polyneuropathie stellt die klinisch am häufigsten diagnostizierte Form der diabetischen Polyneuropathie dar [1, 2].

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

Klinisch finden sich abgeschwächte oder fehlende Eigenreflexe, Sensibilitätsstörungen (Hyperästhesie bei leichter Berührung), ein herabgesetztes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie) und ein gestörtes Temperaturempfinden. Durch elektrophysiologische Untersuchungen sind Verzögerungen der Nervenleitgeschwindigkeit und eine Amplitudenreduktion der Nervenaktionspotentiale feststellbar.

Mononeuropathie

Diese Form der diabetischen Neuropathie kann sowohl Hirnnerven, wie auch periphere Nerven betreffen, wobei das Ausmaß der Muskelschwäche bis zur Parese zunehmen kann. Unter den Hirnnerven ist am häufigsten der N. oculomotorius betroffen, periphere Ausfälle werden im Bereich des N. medianus und N. peroneus beobachtet.

* Für den Ausschuss Leitlinien

Diabetische Amyotrophie

Diese seltene Variante der diabetischen Polyneuropathie tritt vor allem bei Diabetes mellitus Typ 2 und im fortgeschrittenen Lebensalter auf. Die diabetische Amyotrophie kann sowohl den lumbosakralen Bereich, wie auch den Plexus brachialis betreffen. Die Patienten berichten über Schmerzen und deutliche Funktionseinschränkungen, wie Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen. Differentialdiagnostisch muß diese Form deshalb von orthopädischen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Autonome Polyneuropathie

Grundsätzlich kann die autonome Polyneuropathie alle Organsysteme betreffen. Klinisch besonderes bedeutsam ist 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 [12, 13]. 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 [5].

Für den Patienten besonders belastend sind urologische Manifestationen der autonomen Polyneuropathie, wie die Cystopathie [14] und die erektile Dysfunktion [15].

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

Diagnostik

Anamnese

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

Inspektion der Füße

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

Neurologischer Basisstatus

Der neurologische Basisstatus beinhaltet die Reflexprüfung, Spitz-stumpf-Diskriminierung mittels Microfilament, Temperaturdiskriminierung, Lagesinn und Stimmgabeltest [6, 16]. Die diagnostischen Maßnahmen werden

standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung der diabetischen Neuropathie angeführt [17, 18].

Mittels neurophysiologischer Untersuchung (Nervenleitgeschwindigkeit, Nervenaktionspotentiale, Elektromyographie) erfolgt eine Quantifizierung der Neuropathie.

Neuropathie Screening Scores, wie der Michigan Score [19] oder die Rochester Diabetic Neuropathy Study Group [3] stützen sich bei der Diagnose auf das klinische Bild (neuropathische Symptome und Defizite) und elektrophysiologische Ergebnisse (pathologische NLG, quantitativ erfasste Störungen der Sensibilität, quantitativ erfasste Störungen des autonomen Nervensystems).

Autonome diabetische Polyneuropathie

Als einfache klinische Hinweise auf das Vorliegen einer autonomen diabetischen Polyneuropathie gelten eine Verminderung der Variabilität der Herzfrequenz im Orthostaseversuch und bei Inspiration, sowie ein deutlicher Blutdruckabfall im Aufstehversuch (>30 mmHg) [12, 13].

Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Kausale Therapie

Optimierung der glykämischen Kontrolle

Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine Basismaßnahme sowohl in der Prävention, wie auch Behandlung der diabetischen Polyneuropathie dar. 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 [20]. Für Typ 2 Diabetiker bestätigte die UKPDS den Vorteil einer verbesserten glykämischen Kontrolle mit einer signifikanten Reduktion aller diabetischen Endpunkte um 12% [21]. Auch nach Pancreastransplantation wurde eine verzögerte Progression der diabetischen Polyneuropathie beschrieben [6].

Schulung und Fußpflege

Zu den Maßnahmen, sowohl in der Prävention, wie auch Therapie der diabetischen Polyneuropathie, zählen entsprechende Schulungsinhalte über die diabetische Polyneuropathie und das diabetische Fußsyndrom. Eine orthopädische Beurteilung und, bei Fehlstellungen, eine Versorgung mittels orthopädischem Schuhwerk ist anzuraten.

Thioctsäure

Die Ergebnisse der ALADIN Studie und SYDNEY Studie weisen auf eine günstige Einflussnahme einer Thioctsäuretherapie (alpha-Liponsäure) auf die diabetische Polyneuropathie hin [22–24], wobei eine uneinheitliche Symptombewertung die umfassende Aussage zur Effektivität von Thioctsäure erschwert. Die Substanz weist antioxidative Eigenschaften auf, verbessert in tierexperimentellen Untersuchungen den nervalen Blutfluss und steigert die Synthese und Sekretion neuraler Wachstumsfaktoren. Entsprechend den vorliegenden Studienergebnissen wird eine initiale parenterale Therapie mit einer Tagesdosis von 600 mg Thioctsäure empfohlen, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Behandlung der diabetischen Polyneuropathie erfolgt durch Antidepressiva [25, 26], Antiepileptika, wie Gabapentin und *Pregabalin* [26], sowie Analgetika und Capsaicin, als lokal hyperämisierende Substanz. Bei therapierefraktären Schmerzen kann die elektrische Rückenmarkstimulation eine Behandlungsoption bieten.

Antidepressiva

Die schmerzhemmende Wirkung trizyklischer Antidepressiva ist unanhängig vom antidepressiven Effekt zu beobachten. Als Standardmedikation gilt Amitriptylin (Saroten, Tryptizol), wobei Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Hypotension, Mundtrockenheit, Obstipation und Reflertachykardien vor allem bei älteren Patienten die Anwendbarkeit begrenzen. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils erscheint Nortriptylin (Notrilen) günstiger als Tryptizol. Neuere selektiven Serotonin-Re-uptake Inhibitoren (SSRI), wie *Duloxitin*, weisen dabei eine geringere Nebenwirkungsrate auf [26].

Antiepileptika

Gabapentin (Neurontin) wurde als sogenanntes „neues Antiepileptikum“ auch hinsichtlich der Wirksamkeit bei diabetischer Neuropathie untersucht und zeigt eine günstige Einflussnahme auf die Beschwerdesymptomatik [26]. Zu berücksichtigen ist die ausschließlich renale Elimination von Gabapentin, 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 empfehlenswert. Dabei kommt vor allem Tramadol (Tramal, Trama-bene, Tramadol) zur Anwendung. *Bei einer Kombination mit Antidepressiva ist zu beachten, dass pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen selektiven Serotonin-Re-uptake-Hemmern und Tramadol auftreten können* [27]. Eine Langzeittherapie neuropathischer Schmerzen mit Opiaten wird grundsätzlich nicht empfohlen.

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 beta-Blockern empfohlen, bei diabetischer Magenentleerungsstörung Metoclopramid (Paspertin) und Erythrocin [12, 13]. Bei der erektilen Dys-

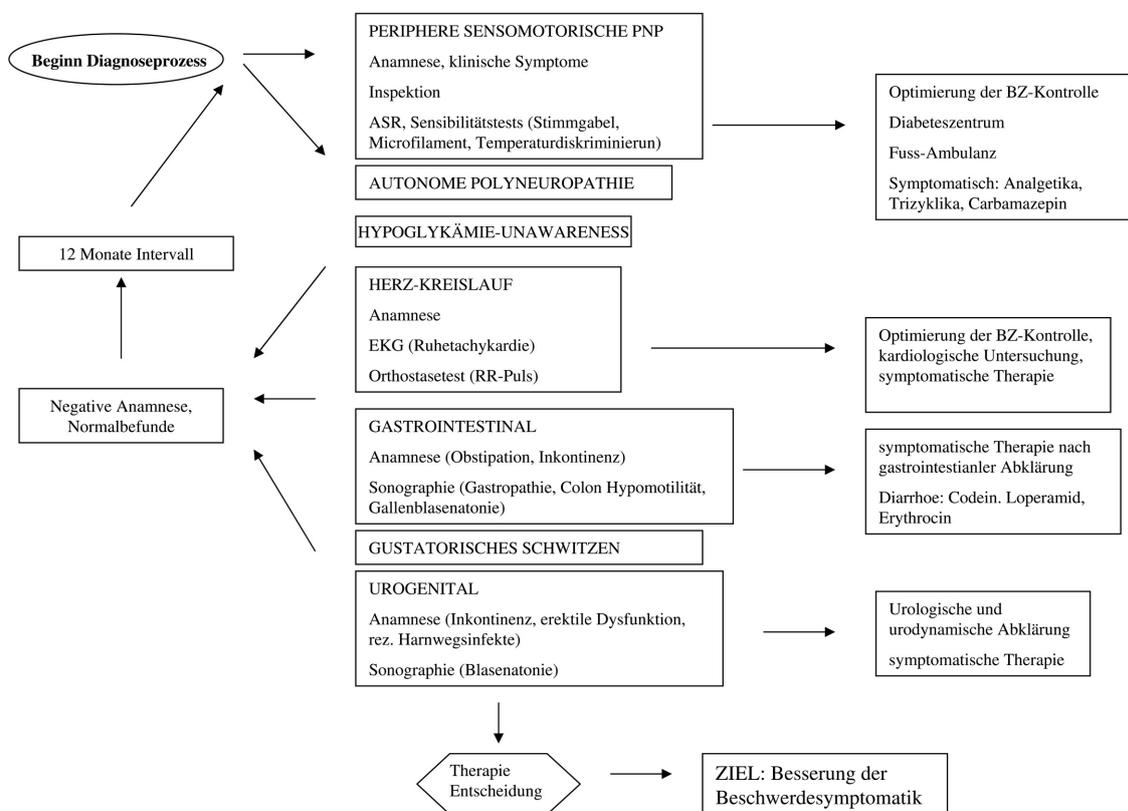


Abb. 1. Diabetische Neuropathie

funktion Sildenafil (Viagra) und die entsprechenden Nachfolgepräparate [15].

Aktuelle experimentelle Aspekte in der Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Zu den aktuellen Entwicklungen zählen die Anwendung von Aldose Reductase Inhibitoren [28], VEGF [29], Protein-Kinase C Inhibitoren und neutrotropen Substanzen [30].

Diabetischer Fuß

Das diabetische Fußsyndrom ist eine häufige und schwerwiegende diabetische Spätkomplikation. Zumindest 5% aller Diabetiker entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung diabetische Fußprobleme [31, 32]. Um diese diabetische Komplikation zu verhindern werden diagnostische Maßnahmen zur Früherfassung der diabetischen Neuropathie und PAVK, sowie entsprechende Behandlungsformen empfohlen.

Zu den präventiven Maßnahmen zählen neben der entsprechenden Schulung von Patienten und Angehörigen, die regelmäßige Fußinspektion mit neurologischer Untersuchung (Semmes-Weinstein Monofilament, Temperaturdiskriminierung, Stimmgabeltest, Reflexprüfung), die Beurteilung der dermatologischen Situation (trockene Haut, Hyperkeratose, Mykose), der Durchblutung und orthopädischer Fehlstellungen. Im Sinne der Prävention des diabetischen Fußes wird eine jährliche Fußuntersuchung bei Fehlen einer Neuropathiesymptomatik empfohlen, bei sensorischer Neuropathie sollte die Untersuchung im 6-monatlichen Intervall erfolgen, bei zusätzlichem Vorliegen einer PAVK und/oder einer Fußdeformität 3-monatlich, und bei einem Zustand nach früherem Fußulcus 1–3 monatlich.

Die Behandlung des diabetischen Fußulcus sollte grundsätzlich an einem Diabeteszentrum erfolgen [32, 33]. Eine strikte Stoffwechselkontrolle, die Ruhigstellung, Schmerztherapie, revaskularisierende Maßnahmen, eine antibiotische Behandlung und die dem Stadium der Wundheilung entsprechende Versorgung des Fußulcus zählen zu den Basismaßnahmen des diabetischen Fußes.

Literatur

- Ziegler D, Gries FA (1992) Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1: 24–28
- Young MJ, Boulton AJM, MacIEOD, et al (1993) A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital population. *Diabetologia* 36: 150–154
- Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al (1992) The Rochester diabetic neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 42: 1164–1170
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al (1993) 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* 43: 817–824
- Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al (1989) Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh epidemiology of diabetes complication study. *Diabetes* 38: 1456–1461
- Simmons Z, Feldman EL (2002) Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 15: 595–603
- Van de Pollyranse LV, Valk GD, Renders CM, Heine RJ, Eijk JTM (2003) Longitudinal assessment of the development of diabetic polyneuropathies and associated risk factors. *Diabetic Medicine* 19: 771–779
- Sima AA, Sugimoto K (1999) Experimental diabetic neuropathy. An update. *Diabetologia* 42: 773–788
- Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RI, et al (2001) Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain* 124: 2448–2458
- Pop-Basui R, Sullivan KA, Van Huysen C, et al (2001) Depletion of taurine in experimental diabetic neuropathy: implications for nerve metabolic, vascular and functional deficits. *Exp Neurol* 168: 259–262
- Obrosova IG, Fathallah L, Stevens MJ (2001) Taurine counteracts oxidative stress and nerve growth factor deficit in early experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol* 172: 211–219
- Ziegler D (2001) Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep* 3: 216–227
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freema R (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553–1579
- Siracusano S, d'Alòia G, Lentini MG, Silvestre G (2002) Diabetic cystopathy. *Diabet Nutr Metab* 15: 41–44
- Morano S (2003) Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest* 26: S65–S69
- Mueller MJ (1996) Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther* 76: 68–71
- Meijer JW, Bosma E, Leprandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, Van Der Hoeven JH, Hoogenberg K (2003) Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptoms and diabetic neuropathy examination score. *Diabetes Care* 26: 697–701
- Rahman M, Griffin SJ, Rathman W, Wareham NJ (2003) How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med* 20: 368–374
- Feldman EL, Stephens MU, Thomas PK, et al (1994) A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281–1289
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993) 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* 329: 977–986
- UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group (1998) 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* 351: 837–863
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al (1995) Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a 3-week multicenter controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 38: 1425–1433
- Ziegler D, Hanefeld H, Ruhnau KJ, Hasche H, et al (1999) Treatment of symptomatic diabetic population with anti-

- oxidative lipoic acid (ALADIN III study group). *Diabetes Care* 22: 1296–1301
24. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, et al (2003) The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDEY Trial. *Diabetes Care* 26: 770–776
 25. Spruce MC, Potter J, Coppini DC (2003) The pathophysiology and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Medicine* 20: 88–98
 26. American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 1: S4–S41
 27. Davis MP (2007) What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 15: 363–372
 28. Kimura M, Mitsui Y, Shioyama M, et al (2001) Effect of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, on endoneural blood flow in experimental diabetic neuropathy of rat. *Neurosci Lett* 310: 81–84
 29. Schratzberger P, Walter DH, Ritting K, et al (2001) Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J Clin Invest* 107: 1083–1092
 30. Mizistin AP, Steinhardt RC, O'Brien JS, Calcutt NA (2001) TX14 (A), a prosaposin-derived peptide, reverses established nerve disease in streptozotocin-diabetic rats and prevents them in galactose-fed rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 68: 953–960
 31. American Diabetes Association (2002) Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 25 [Suppl 1]: S61–S70
 32. Watkins PJ (2003) The diabetic foot. *BMJ* 326: 977–979
 33. Jeffcoate WJ, Harding KG (2003) Diabetic foot ulcus. *Lancet* 361: 1545–1551
 34. Most RS, Sinnock P (1983) The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 8: 87–91

Diabetischer Fuß

Monika Lechleitner^{1*}, Heidemarie Abrahamian² und Mario Francesconi³

¹Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

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

³Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

The diabetic foot

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

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).

In den Industriestaaten beträgt die Inzidenz der Beinamputationen bei diabetischen Patienten 6–8/1000 pro Jahr. 40–60% aller nicht traumatischer Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt. Bei 85% dieser diabetesbezogenen Amputationen ist eine vorangehende ulceröse Läsion erhebbbar.

Dignostik

Zur Prävention eines diabetischen Fußsyndroms ist in zumindest jährlichen Intervallen, bei Auftreten einer Be-

schwerdesymptomatik entsprechend früher, einer Screeninguntersuchung erforderlich [1, 2]. Die diagnostischen Maßnahmen umfassen die Anamnese (Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Mehrbelastung, Auftreten von Fehlstellungen, Verletzungen, schlecht heilenden Wunden, Kältegefühl), Untersuchungen auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie (siehe Kapitel Neuropathie) [3], Untersuchungen auf das Vorliegen einer peripher arteriellen Verschlusskrankung (PAVK) (Gehstrecke, Fußpulse), sowie die Inspektion des Fußes (Hautveränderungen, Mykose, Nagelstruktur, orthopädische Deformierungen) und der Schuhe. Als schwerste Form einer orthopädischen Fehlstellung gilt der Charcot Fuß, bei welchem in Folge der Neuropathie und ausgeprägter ösärer Veränderungen mit Gelenksmitbeteiligung eine massive Fuß-Deformität auftritt [4].

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

Bei einem Hochrisikofuß (diabetische Neuropathie, periphere arterielle Verschlusskrankung, manifestes Ul-

Tabelle 1. Differentialdiagnose neuropathischer oder ischämischer Fuß

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

* Für den Ausschuss Leitlinien

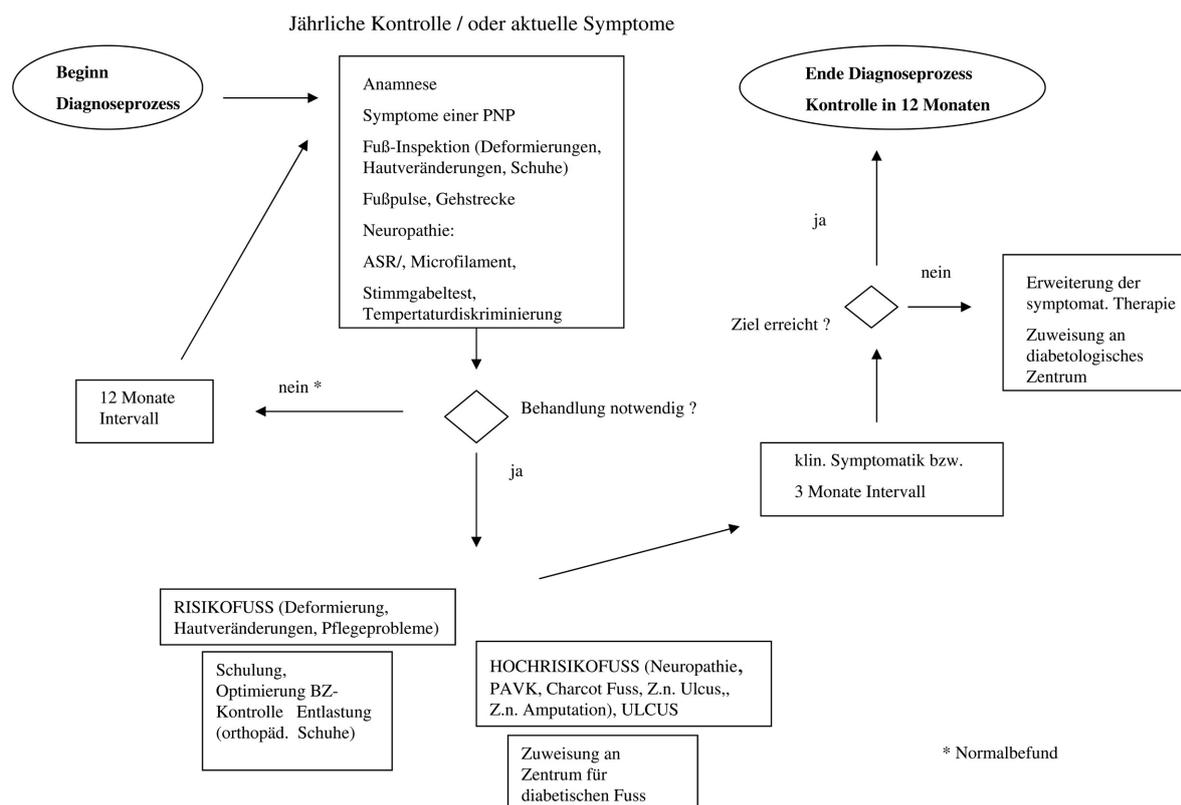


Abb 1. Diabetischer Fuß

cus) sollte die Zuweisung an ein Zentrum für den diabetischen Fuß erfolgen.

Zielwerte

Ziel ist als Screeningmaßnahme eine grundsätzlich jährliche Fußuntersuchung bei allen Diabetikern, bei erhöhtem Risikobereich müssen Kontrollen in entsprechend kürzeren Intervallen erfolgen [1, 2]. Die Klassifikation des Risikos erfolgt anhand des Vorliegens einer Polyneuropathie, peripher arteriellen Verschlusskrankheit und/oder orthopädischen Fehlstellung.

Als grundlegende therapeutische Maßnahmen gelten die Optimierung der glykämischen Kontrolle und der antihypertensiven Therapie, sowie die Schulung von Patienten und Angehörigen [5]. Bei Vorliegen einer manifesten Neuropathie ist dabei insbesondere das Risiko für unerkannte Läsionen zu berücksichtigen (Vermeiden von Barfußlaufen, Vermeiden von Heizdecken, Temperaturkontrolle bei Bädern, Fußinspektion). Die Therapie der Neuropathie erfolgt entsprechend den im Kapitel diabetische Neuropathie angeführten Maßnahmen.

Hinsichtlich einer peripher arteriellen Verschlusskrankung (PAVK) umfassen die diagnostischen Maßnahmen im weiteren Ultraschall- und Duplexsonographie, sowie angiographische Verfahren. Die Revaskularisation gilt dabei als zentrales Ziel.

Therapieziel

Ziel ist es, durch eine Optimierung der metabolischen Kontrolle, Schulungsmaßnahmen und die Fußuntersuchung

Tabelle 2. Klassifikation des diabetischen Fußsyndrom nach Wagner

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

die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms zu verhindern. Bei Vorliegen einer PAVK ist die Revaskularisation zur erwägen, bei Polyneuropathie und orthopädischen Fehlstellungen ist die Behandlung in Zusammenarbeit mit dem geschulten Orthopädeschuster empfehlenswert. Bei Vorliegen von Ulcerationen muß die Versorgung und diagnostische Abklärung durch einen für die Wundversorgung bei diabetischem Fuß geschulten Arzt erfolgen. Bei größeren Ulcerationen ist durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit eine Optimierung der Behandlung anzustreben.

Literatur

- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM (1998) Evaluation of a diabetic foot screening and prevention programme. *Diabetes Med* 15: 80–84

2. American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 30: S4–S41
3. Boulton AJM, Malik RAV, Arezzo JCA, Sosenko JM (2004) Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 27: 1458–1486
4. Sanders LJ, Frykberg RG (2001) Charcot neuroarthropathy of the foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA (eds) Levin and O’Neals’s *The Diabetic Foot*, 6th edn. CV Mosby, St. Louis, pp 439–466
5. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ (2002) Patient education for preventing diabetic foot ulceration: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am* 31: 633–658

Diabetische Nephropathie

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

Martin Auinger¹, Roland Edlinger¹, Friedrich Prischl², Alexandra Kautzky-Willer^{3*}, Rudolf Prager^{1*}, Gert Mayer⁴ und Michael Roden^{5*}

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

²III. Interne Abteilung/Nephrologie, Klinikum Kreuzschwestern Wels, Wels, Österreich

³Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁵1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

Diabetic nephropathy

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

Einleitung

Diabetes mellitus stellt sowohl in Europa als auch in der U.S.A. die häufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz dar. In Österreich waren im Jahr 2005 34% der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (31% Typ 2 Diabetiker, 3% Typ 1 Diabetiker).

Gründe hierfür sind vor allem die zunehmende Prävalenz des Typ 2 Diabetes sowie auch die höhere Lebenserwartung dieser Patienten durch verbessertes und erfolgreicher Management kardiovaskulärer Komplikationen.

Natürlicher Verlauf der diabetischen Nephropathie

Typ 1 Diabetes

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

Typ 2 Diabetes

Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des Diabetes mellitus, findet sich oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40% der Patienten mit Mikroalbuminurie eine Proteinurie, die jedoch insgesamt nur in etwa 20% innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet. Das Auftreten von Mikro- oder Makroalbuminurie geht mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen einher [6].

Definition der diabetischen Nephropathie

Typisch für eine diabetische Nephropathie ist eine über viele Jahre langsam zunehmende Albumin- bzw. später Proteinausscheidung im Harn ohne begleitende Hämaturie. Weiters eine über viele Jahre langsam fortschreitende Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und ein damit verbundener Anstieg der Retentionsparameter, wobei vor allem bei Typ I Diabetikern bei der Erstmanifestation der Stoffwechselerkrankung eine deutliche glomeruläre Hyperfiltration bestehen kann. Histologisch findet sich eine mesangiale Expansion, eine Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine (manchmal noduläre) Glomerulosklerose.

Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Siehe Tabelle 1.

Bestimmung der Kreatinin-Clearance

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktions Einschränkung ist eine Kreatinin-Clearance-Bestimmung (als Schätzmaß für die glomeruläre Filtrationsrate) angezeigt. Eine Serum-Kreatinin-Bestimmung reicht nicht

* Für den Ausschuss Leitlinien

Tabelle 1. Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie. Modifiziert nach der Einteilung der National Kidney Foundation [4]

Stadium	Definiert durch	Albumin-Ausscheidung mg/24 h ¹	Kreatinin-Clearance (oder eGFR) ml/min ³	Bemerkungen	Früher ÖDG-Stadium ²
1a	Mikroalbuminurie, normale Nierenfunktion	30–300	> 90	Serum-Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance normal, Blutdruck ev. erhöht, Dyslipidämie.	1a
1b	Makroalbuminurie, normale Nierenfunktion	> 300	> 90	Raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie und Neuropathie	1b
2	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz leichtgradig	> 300	60–89	Kreatinin-Clearance bzw. eGFR ³ erniedrigt. Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung Mit zunehmendem KDOQI-Stadium immer raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie, Neuropathie	2a
3	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz mittelgradig	> 300	30–59	Zusätzlich Auftreten von renaler Anämie. Zunehmend Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes,	2b
4	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz hochgradig	> 300	15–29	Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels mit Vitamin D-Mangel, Hyperphosphatämie, und sekundärem Hyperparathyreoidismus	2c
5	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz terminal	abnehmend	< 15		2d

¹Per definitionem muss die Albuminurie über mindestens 2–4 Wochen persistieren (siehe auch „falsch positive Befunde“ im Text); ²Per definitionem muss die Nierenschädigung bzw. Niereninsuffizienz über mindestens 3 Monate persistieren. *KDOQI* Kidney disease outcome quality initiative; ³Tatsächlich gemessene Kreatinin-clearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – siehe Text; ⁴*KHK* Koronare Herzkrankheit, *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit, *cAVK* zerebrale arterielle Verschlusskrankheit. Ab Stadium 2 ist eine Nephrologische Begutachtung zu empfehlen, die Diagnose der ausschließlich diabetischen Nephropathie muss gesichert sein, mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Ab Stadium 3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen obligat erfolgen. Siehe auch Flussdiagramm. Ab Stadium 4 obligat führende Betreuung durch Nephrologie wegen erforderlicher Vorbereitung zur Nierenersatztherapie.

aus, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht.

Die in der Tabelle 2 angegebenen Formeln zur Schätzung der Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel) bzw. der glomerulären Filtrationsrate (eGFR; MDRD-Formel) sind bei akutem Nierenversagen, schwankenden Serum-Kreatininwerten, sehr adipösen oder mangelernährten Patienten sowie bei Vorliegen ausgeprägter Ödeme ungeeignet bzw. nicht hinreichend genau [9, 12]. Bei derartigen Fehlermöglichkeiten muss die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der 24h-Harnsammlung gemessen werden.

Die heute bevorzugt empfohlene eGFR mittels MDRD-Formel ist im Bereich zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m² validiert. Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry) Goldstan-

dard kalibrierte Serum-Kreatinin-Bestimmung sein, die MDRD-Formel in der Tabelle 2 ist an diesen neuen Standard bereits angepasst und gilt für Personen ab 18 Jahren [11].

Diagnostik der diabetischen Nephropathie

Screening auf Mikroalbuminurie

Bei Typ 1 Diabetes Beginn 5 Jahre nach Diagnosestellung, bei Typ 2 Diabetes mit der Diagnosestellung.

Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammel-methode: siehe Tabelle 3.

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

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

1. Kreatininclearance geschätzt – Formel nach Cockcroft und Gault:

$$C_{\text{Krea}} \text{ ml/min} = \frac{(140 - \text{Alter } a) \times \text{kg Körpergewicht}}{72 \times s\text{Krea}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

2. Kreatininclearance gemessen:

$$C_{\text{Krea}} \text{ ml/min/1.73m}^2 = \frac{u\text{Krea mg/dl} \times \text{Harnmenge ml}}{s\text{Krea mg/dl} \times \text{Sammelzeit min}} \times \frac{1,73\text{m}^2}{\text{KÖF}}$$

3. Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD-Formel:

$$\text{GFR ml/min/1.73m}^2 \text{ KÖF} = 175 \times (s\text{Krea})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bei Frauen})$$

C_{Krea} Kreatininclearance; $s\text{Krea}$ Serumkreatinin mg/dl; $u\text{Krea}$ Urin-Kreatinin mg/dl; KÖF Körperoberfläche; *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease-Studie – eGFR-Kalkulator (4 Varianten) im Internet zu finden [12].

Falsch positive Befunde finden sich z.B. bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung. Ein konklusives Flussdiagramm beinhaltet die Abbildung.

Differentialdiagnosen der diabetischen Nephropathie

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

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ 1 Diabetes
- Fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie
- Pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere dysmorphe Erythrozyturie)
- Rasche Zunahme der Proteinurie
- Rascher Kreatininanstieg
- Abnormale Nierensonographie

Differentialdiagnostisch zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer diabetischen Nephropathie bestehen können sind eine hypertensive (mikrovaskuläre) Nephropathie, eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße und andere renoparenchymatöse Erkrankungen (z.B. Glomerulonephritiden).

Management bei diabetischer Nephropathie

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

Wegen des schon im Stadium 1a erhöhten kardiovaskulären Risikos sollte zusätzlich auf eine konsequente Behandlung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren geachtet werden.

Diabeteseinstellung

Bei Typ1 und Typ2 Diabetes sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. Bei nachlassender Nierenfunktion ist zusätzlich das erhöhte Hypoglykämie-Risiko zu berücksichtigen.

Wichtige Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

- Glucosidasehemmer: Miglitol ist kontraindiziert, Acarbose ist ab einer Clearance von <25 ml/min kontraindiziert.
- Metformin ist wegen der erhöhten Gefahr einer Lactacidose bei einer Clearance von <60 ml/min kontraindiziert.
- Unter den Sulfonylharnstoffen sollte auf die Gabe von Glibenclamid, welches vorwiegend renal eliminiert wird, wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie verzichtet

Tabelle 3. Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode

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

werden. Bei Glimperid und Gliclacid ist häufig eine Dosisreduktion erforderlich. Lediglich bei Gliquidon (nur 5% renal eliminiert) ist keine Dosisanpassung notwendig.

- Bei Verwendung von Gliniden und auch Insulin ist ebenso auf eine Dosisreduktion zu achten. Glinide sind bei schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert.
- Glitazone können unter Berücksichtigung der erhöhten Neigung zu Natrium- und Flüssigkeitsretention unter engmaschiger klinischer Kontrolle eingesetzt werden, sie sind kontraindiziert bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz.

Blutdruckeinstellung

Typ 1 Diabetes

Bei normotensiven Patienten ohne Mikroalbuminurie ist keine antihypertensive Therapie indiziert, ab dem Stadium der Mikroalbuminurie hingegen sollte auch bei normalen Blutdruckwerten ein ACE Hemmer (bei Unverträglichkeit ein Angiotensin II Rezeptorblocker) verabreicht werden [18]. Der Zielblutdruck bei Patienten mit Proteinurie größer 1 Gramm/die (mit oder ohne erhöhtem Serumkreatinin) liegt bei 125/75 mmHg. Bei Bedarf sollten zusätzlich zu ACE Hemmern primär Diuretika oder (vorzugsweise nicht Dihydropyridin-) Kalziumantagonisten eingesetzt werden [14].

Typ 2 Diabetes

Der Zielblutdruck von Patienten mit Typ II Diabetes liegt < 130/80 mmHg, bei Patienten mit einer Proteinurie größer 1 Gramm/die < 125/75 mmHg [5]. Eine Therapie mit einem ACE Hemmer kann die Inzidenz der Mikroalbuminurie reduzieren [16], bei Mikroalbuminurie oder manifester Nephropathie sollten Angiotensin 1-Rezeptorblocker (beste Datenlage) oder ACE Hemmer, bei Bedarf in Kombination mit Diuretika oder (vorzugsweise nicht Dihydropyridin-) Kalziumantagonisten verabreicht werden.

Für beide Patientengruppen gilt, dass sehr häufig Kombinationen mit allen anderen Antihypertensiva (Auswahl abhängig von weiteren Begleiterkrankungen) erforderlich werden können um das genannte Blutdruck-Therapieziel dauerhaft zu erreichen.

Zielwerte diabetische Nephropathie

- RR < 125/75 mmHg
- HbA1c < 7 (6,5)%
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- Triglyzeride < 150 mg/dl
- Hämoglobin 11–12 g/dl
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8 bis 1 g/kg Körpergewicht

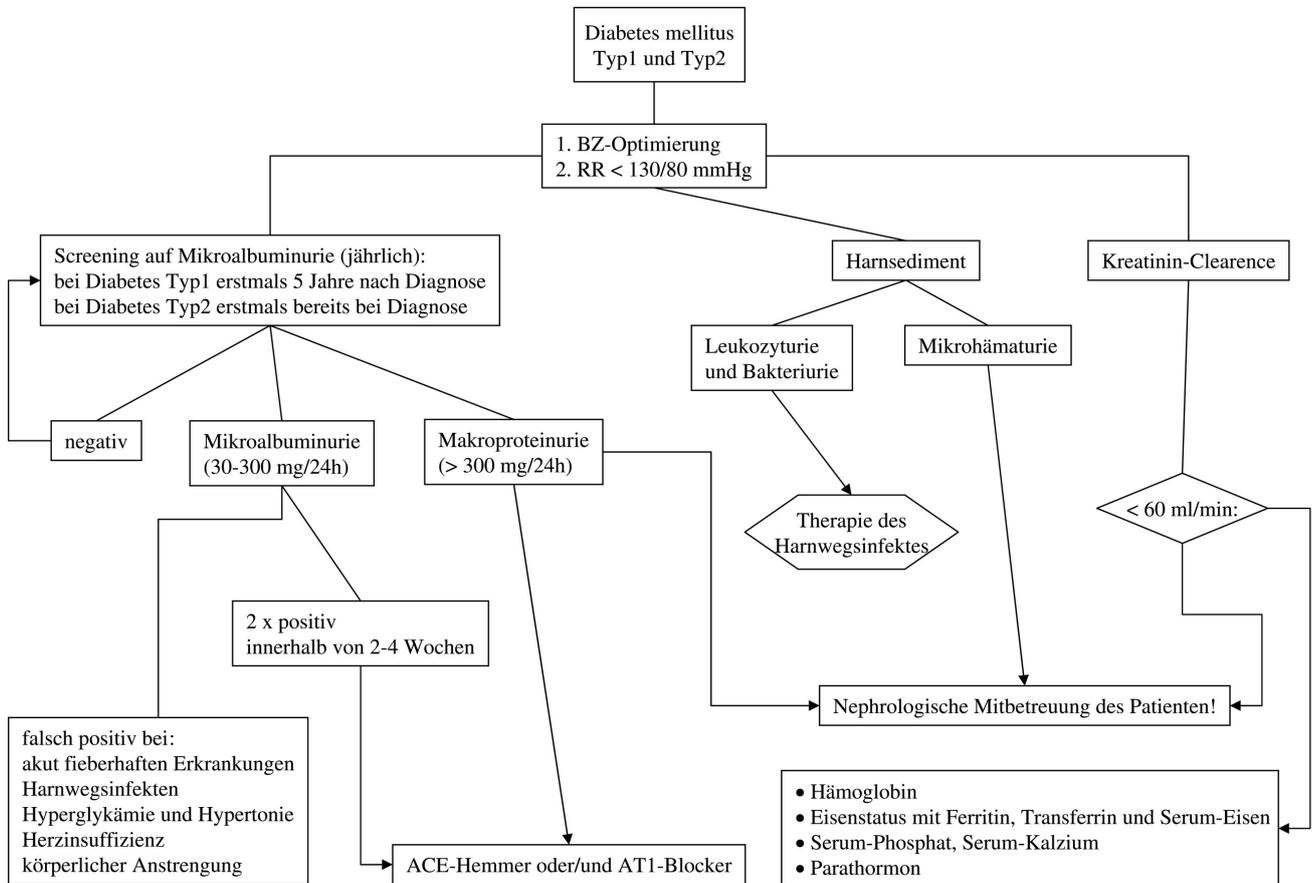


Abb. 1

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Verzicht auf Rauchen!
- Exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potentiell nephrotoxischer Medikamente (z.B. NSAR) und Maßnahmen (Röntgen-Kontrastmittel-Gabe; bei Notwendigkeit auf Hydrierung achten) wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens
- Protektive Maßnahmen bei Röntgen-Kontrastmittel-Gabe wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens: Bei Notwendigkeit Hydrierung mit 0,9% NaCl-Lösung (1 ml/kg/h für 12 h vor bis 12 h nach Kontrastmittel-Gabe), zusätzlich (wenngleich nicht endgültig in der Literatur abgesichert) N-Acetylcystein 600 mg 2× täglich oral am Tag vor, Tag der und Tag nach Untersuchung
- Metformin 48 h vor und nach der Untersuchung absetzen
- Multifaktorielles Risikofaktor-Management (inkl. Exercise)
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleit-Medikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Achten auf und spez. Antibiotikatherapie von Harnwegsinfekten

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

- Je nach Nephropathie-Stadium mindestens 2–4× jährliche Kontrollen
- HbA1c, Lipide
- Bestimmung der Albuminausscheidung
- Bestimmung der Retentionsparameter und Elektrolyte (Kreatinin, BUN, Kalium)
- Bestimmung der Kreatinin-Clearance
- Blutdruck-Selbstmessung, ev. 24h-Blutdruckmessung
- Bei einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min zusätzlich:
- Hämoglobin
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serum-Eisen
- Serum-Phosphat, Serum-Calzium
- Parathormon, Vitamin D
- Besondere Berücksichtigung beim Einsatz von Antihypertensiva: Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin1-Rezeptorblocker: cave Hyperkaliämie
- Gemeinsame diabetologisch-nephrologische Betreuung ab Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (Stadium 3)
- Therapieführung durch den Nephrologen ab Stadium 4

Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenkrankung Veranlassung einer nephrologischen Begutachtung des Patienten.

Evidenzlage

Die Basis stellen die Empfehlungen der American Diabetes Association [6] und der Deutschen Diabetesge-

sellschaft [3, 10] dar. Diese Leitlinien werden durch die KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease der National Kidney Foundation ergänzt [7].

Die Senkung des Risikos und der Progression der diabetischen Nephropathie durch eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung ist sowohl für den Typ 1 [17] als auch den Typ 2 Diabetes [2] gut gesichert (Evidenz Härtegrad A).

Die frühzeitige Etablierung einer antihypertensiven Therapie mit Hemmung des Renin-Angiotensin Systems kann bereits ab dem Stadium der Mikroalbuminurie [1, 15] die Progression der diabetischen Nephropathie verlangsamen und bei bereits vorliegender Proteinurie und Niereninsuffizienz auch das Fortschreiten bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz reduzieren [8, 13]. Für die genannten Empfehlungen gilt ebenso der Evidenz Härtegrad A.

Lässt man den aus anderen Studien hinreichend gut dokumentierten Vorteil von ACE-Hemmern hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen außer Acht, so spricht die vorliegende Evidenzlage beim Typ 2 Diabetes aus nephrologisch-diabetologischer Sicht eher zugunsten der Verwendung von AT1-Blockern.

Literatur

1. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 39: 587–593 (1996)
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853 (1998)
3. Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (2000) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie, ISBN 3-933740-15-0
4. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1–266 (2002)
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43: 1–290 (2004)
6. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27: 79–83 (2004)
7. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49: S12–S154 (2007)
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869
9. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41
10. Hasslacher C, Kempe P, Lüdekke HJ, Ritz E (2006) Diabetische Nephropathie. *Diabetologie* 1: s190–194
11. Levey A, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, Van Lente F (2005) Expressing the MDRD Study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 16: 69A

12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Int Med* 130: 461–470
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456–1462
14. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ (1999) Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34: 809–817
15. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study, G (2001) The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878
16. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial, I (2004) Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941–1951
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research, G (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986
18. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF (1994) Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 271: 275–279

Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung

Michael Stur¹, Stefan Egger², Anton Haas³, Gerhard Kieselbach⁴, Stefan Mennel⁵, Reinhard Michl⁶, Michael Roden^{7*}, Ulrike Stolba¹ und Andreas Wedrich³

¹Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²St. Johanns Spital, Salzburg, Österreich

³Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁵Abteilung für Ophthalmologie, Phillips Universität Marburg, Marburg, Deutschland

⁶Abteilung für Augenheilkunde, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

⁷1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

⁸Abteilung für Augenheilkunde, Krankenhaus Rudolfsstiftung, Wien, Österreich

Diagnosis, therapy and follow up of diabetic eye diseases

Summary. Diabetes mellitus causes diabetic retinopathy and maculopathy, optical nerve neuropathy, cataract and defects of the eye muscles. The incidence of these defects correlates with duration and quality of the metabolic control. The recommendations of the Austrian Diabetes Association for the diagnosis, the therapeutic measures and requirements for adequate follow up depending on the stages of the different forms of diabetic eye diseases are summarized.

Einleitung

Die vorliegenden Richtlinien wurde von einer Arbeitsgruppe zusammengestellt, die aus Mitgliedern der Makulopathiekommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft besteht, die sich zu dieser Mitarbeit bereit erklärt haben. Als Grundlage für diese Richtlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem Publikationen der American Academy of Ophthalmology [1–4] und der Deutschen Diabetesgesellschaft [5] verwendet. Die Empfehlungen entsprechen dem Stand der Wissenschaft vom Juni 2006. Es wird dem Leser empfohlen, bei Bedarf zusätzliche Informationen zu den besprochenen Themen aus der Literaturliste im Anhang und aus der seither erschienenen Fachliteratur einzuholen, da ständig neue Ergebnisse laufender Studien publiziert werden. Da neue Erkenntnisse aber immer mit dem vorhandenen Wissen verglichen werden sollten, wird diese Praxis-Richtlinie primär als Einführung in das komplexe Thema vorgelegt.

Symptome und Epidemiologie

Diabetes mellitus (DM) verursacht verschiedene Spätschäden im Bereich des Auges: diabetische Retinopathie (DRP) und Makulopathie (DMP), diabetische Optikusneuropathie, diabetische Katarakt und Paresen und Plegien der inneren und äußeren Augenmuskeln. Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert einerseits mit der Diabetesdauer, andererseits mit der Qualität der metabolischen Kontrolle [6–9]. Die DRP ist neben dem Glaukom die wichtigste Ursache für eine vollständige Erblindung. DRP führt aber erst in fortgeschrittenen Stadien zu einer Sehverschlechterung, daher müssen regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auch bei Beschwerdefreiheit eingehalten werden, um Frühstadien der DRP rechtzeitig erkennen zu können, bevor irreversible funktionelle Defizite auftreten.

Vor der Pubertät ist eine DRP extrem selten. Während bei DM Typ 1 nach 20 Jahren Diabetesdauer bei 95% der Patienten eine Retinopathie nachweisbar ist, wird bei Diabetes Typ 2 schon bei Diabetesdiagnose bei einem Drittel der Patienten eine Retinopathie festgestellt [6–8]. Eine diabetische Makulopathie ist bei Typ 1 und Typ 2 etwa gleich häufig, führt aber bei DM Typ 2 viermal so oft zu einer bleibenden Visusreduktion [10].

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen und die Progredienz einer DRP ist die chronische Hyperglykämie [11]. Weitere Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie [12], Diabetesdauer, hormonelle Umstellungen (Pubertät [13], Schwangerschaft [14]), Absenkung des HbA1c durch optimierte Therapie (Beginn einer intensivierte Insulintherapie, Umstellung von oraler auf Insulintherapie) [15], und Hyperlipidämie [16, 17]. Bei

* Für den Ausschuss Leitlinien

chronischer Hyperglykämie korreliert nicht die Geschwindigkeit, sondern das Ausmaß der erforderlichen Blutzuckersenkung mit einer Progredienz der DRP. Eine optimale Einstellung des Diabetes reduziert sowohl deutlich das Risiko des Auftretens einer DRP als auch die Gefahr eine Progression der DRP, wobei es keinen unteren Grenzwert für den erhöhten HbA1c gibt, ab dem kein Risiko mehr besteht, sondern eine lineare Relation zwischen erhöhtem HbA1c-Wert und DRP-Risiko [18]. Neben der chronischen Hyperglykämie [19] sind vor allem die arterielle Hypertonie [20, 21] und die renale Anämie [22–24] Risikofaktoren für das Auftreten eines diabetischen Makulaödems.

Stadien der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie mit Degeneration der Perizyten, Hyperpermeabilität und Kapillarokklusion und daraus resultierenden Mikroaneurysmen, Blutungen, Ödemen, Gefäßveränderungen und Vasoproliferationen [4]. Eine Prognose für die Progredienz der DRP kann auf Grund der Präsenz und der Zahl von Mikroaneurysmen oder fleckförmigen Blutungen und von Veränderungen der Venen (Venenschleifen, Perlschnurvenen) gestellt werden, während Auftreten und Anzahl von Cotton-Wool Herden („weichen Exsudaten“) nur geringe prognostische Bedeutung haben [25, 26]. IRMA sind IntraRetinale Mikrovaskuläre Anomalien als Folge retinaler Kapillarverschlüsse, sie erscheinen ophthalmoskopisch als sichtbare Kapillarektasien mit irregulärem Muster und weisen in der Spätphase des Angiogramms eine geringere Leckage als Vasoproliferationen auf. Vasoproliferationen treten vor allem auf der Papille und entlang der großen Gefäße auf und sind auch häufig mit der Anwesenheit von Zellen (Erythrozyten) im Glaskörper hinter der Linse verbunden. Massivere Einblutungen in den Glaskörper treten bei proliferativer Retinopathie ausgelöst durch körperliche Anstrengung, Hyper-

glykämie, hypertone Krisen und bei Glaskörperabhebung auf [27–29]. Glaskörperblutungen können aber auch oft bei nichtproliferativer DRP als Folge einer erschweren hinteren Glaskörperabhebung mit Netzhautdefekt oder Ausriss eines Netzhautgefäßes („avulsed retinal vessel syndrome“) auftreten [30–32]. Bei jeder Glaskörperblutung muss daher einerseits echographisch geklärt werden, ob eine proliferative DRP oder eine andere Ursache, wie ein peripherer Netzhautdefekt und/oder eine Netzhautablösung vorliegt, andererseits muss der Patient engmaschig kontrolliert werden, weil die endgültige diagnostische Abklärung und die entsprechende Therapie oft erst nach partieller oder kompletter Resorption der Blutung möglich ist. Unbehandelte Proliferationen führen zu retinovitrealen fibrovaskulären Membranen, die durch Kontraktion eine Traktionsamotio verursachen können [33]. Vasoproliferationen treten an der Iris am Pupillarsaum und im Kammerwinkel auf und können durch Verschluss des Kammerwinkels zu einem Neovaskularisationsglaukom führen [34, 35] (Tabelle 1).

Stadien der diabetischen Makulopathie

Im Bereich der Makula können Kapillarausfälle (ischämische Makulopathie), Netzhautverdickungen (diabetisches Makulaödem) und Destruktionen der Netzhaut durch massive Lipidablagerungen und fibrotische Narben auftreten (destruktive Makulopathie) [36, 37]. Die Diagnose ischämische Makulopathie kann nur mit Hilfe eines Angiogramms gestellt werden. Da die DMP vor allem bei Hypertonie auftritt, ist eine konsequente Hypertonietherapie neben der Optimierung der Stoffwechselkontrolle schon bei mildem diabetischen Makulaödem unbedingt erforderlich [12, 38–40]. Nur bei klinisch signifikantem Makulaödem (KSMÖ) ist eine Laserkoagulation indiziert [41].

Wenn eine Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate vorhanden sind, wird daher folgende Stadieneinteilung verwendet [4, 26, 42] (Tabelle 2).

Tabelle 1. Vereinfachte Klassifikation der DRP als Vorschlag der „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ (2002 [4])

Stadium	Befund	Kontrollintervall	Therapie
Keine Retinopathie	Keine sichtbaren Veränderungen	12 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Prävention der DRP
Milde nichtproliferative Retinopathie	Nur Mikroaneurysmen	12 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Therapie der DRP
Mäßige nichtproliferative Retinopathie	Mikroaneurysmen und andere Veränderungen, aber weniger als schwere NPDRP	6 Monate	–“–
Schwere nichtproliferative Retinopathie (4-2-1 Regel)	Entweder mehr als 20 Blutungen in allen vier Quadranten, oder Perlschnurvenen in 2 Quadranten, oder ausgeprägte IRMA in einem Quadrant	3 Monate	–“– + Optional: Volle panretinale Laserkoagulation in Risikofällen, lockere panret. Koagulation bei DM Typ II
Proliferative Retinopathie	Vasoproliferationen mit präretinalen Blutungen und/oder Glaskörperblutungen	3 Monate	Volle panretinale Koagulation, Vitrektomie bei GK-Blutungen, Traktionsamotio, massiver Proliferation

Tabelle 2

Stadium	Befund	Kontrollintervall/Therapie
Mildes diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula	Kontrolle alle 3 Monate
Mäßiges diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und harte Exsudate bis zum Zentrum der Makula, dieses nicht miteinschließend (=KSMÖ)	Fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation
Schweres diabetisches Makulaödem	Verdickte Netzhaut und harte Exsudate im Zentrum der Makula (=KSMÖ)	Fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation, bei GK-Traktion: Vitrektomie

Diagnostik

Jeder Diabetiker sollte mindestens einmal jährlich augenfachärztlich untersucht werden, wobei die Untersuchung die Sehschärfe bei optimaler Korrektur, den Augendruck und eine *binokuläre biomikroskopische Spaltlampen-Untersuchung* des vorderen Augenabschnitts – mit besonderer Berücksichtigung der Iris – und des Augenhintergrunds bei weiter Pupille umfassen muss [43, 44]. Bei bekannter proliferativer DRP sollte vor Pupillenerweiterung die Iris und der Kammerwinkel untersucht werden, um eine Rubeosis iridis rechtzeitig zu erkennen [35, 45]. Das Ergebnis der Untersuchung sollte dokumentiert werden, am besten in Form eines standardisierten Untersuchungsbogens [5]. Optional kann im Rahmen der augenfachärztlichen Untersuchung auch eine *Photodokumentation* mit Hilfe einer digitalen Farbfundusphotographie erfolgen. Diese sollte zwei Bilder pro Auge umfassen, damit sowohl die gesamte Makula als auch die nasale mittlere Fundusperipherie erfasst werden und eine ausreichende Auflösung von mindestens 1 Megapixel pro Bild erreichen [46, 47]. Hauptvorteile einer Photodokumentation sind die Detektion auch nur einzelner Mikroaneurysmen und die Möglichkeit, eine Progression zu erkennen [48]. Andererseits kann die nichtstereoskopische Weitwinkel-Fundusphotographie die biomikroskopische Untersuchung nicht ersetzen, weil es möglich wäre, dass Fälle von diabetischem Makulaödem oder beginnender proliferativer Retinopathie auf den Fotos übersehen werden [49, 50].

Eine *Fluoreszenzangiographie* kann indiziert sein, wenn bei der binokulären Spaltlampenbiomikroskopie eine Netzhautverdickung oder harte Exsudate am hinteren Pol gefunden werden oder wenn biomikroskopisch Vasoproliferationen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können [51]. Das Angiogramm sollte neben dem hinteren Pol beider Augen auch rotfreie Bilder der Makula beider Augen und eine ausreichende Dokumentation der mittleren Fundusperipherie miteinschließen, weil bei ophthalmoskopisch festgestellter schwerer DRP eine exaktere Prognose für die Progredienz an Hand des Ausmaßes von Kapillarausfällen in der mittleren Peripherie und am hinteren Pol möglich ist [52]. Im Bereich der Makula ist in der Frühphase des Angiogramms auf Vergrößerung der foveolär avaskulären Zone und auf ischämische Areale parafoveolär zu achten, während in der Spätphase vor allem Quelle und Ausmaß von Leckagen zu beurteilen ist [53].

Eine *optische Kohärenztomographie (OCT)* kann indiziert sein, wenn eine diabetische Makulopathie mit Verdacht auf Glaskörpertraktion vorliegt [54–56]. Dieser Befund kann vermutet werden, wenn schon biomikroskopisch oder sonographisch eine partielle Glaskörperabhebung mit Adhärenz am hinteren Pol gefunden wird oder wenn nach Laserkoagulation des Makulaödems die Verdickung der Netzhaut im Bereich der Makula konstant bleibt. Im OCT kann das Vorhandensein epiretinaler Membranen, eine Traktion der Glaskörpergrenzschicht mit intra- und subretinalen Flüssigkeitsansammlungen im Makulabereich oder eine Makulaödem ohne Glaskörperbeteiligung gefunden werden. Das OCT kann auch zur Verlaufskontrolle nach Therapie der DMP verwendet werden.

Untersuchungsintervalle

Bei Vorliegen einer mäßigen oder schweren nicht-proliferativen DRP sind häufigere Untersuchungen erforderlich (siehe Tabelle 1) [57]. Außerdem sind häufigere Untersuchungen indiziert bei Schwangerschaft [14] und/oder Absenkung des HbA1c durch optimierte Therapie nach längeren Perioden chronischer Hyperglykämie [15, 58] oder nach Kataraktoperation [59–64]. In diesen Fällen sollte alle drei Monate oder öfter kontrolliert werden.

Behandlungsziele

Vermeidung von Sehverlust und Erblindung durch rechtzeitige Einstellung von Blutzucker und Blutdruck und rechtzeitige sowie ausreichende ophthalmologische Therapie [65, 24, 12].

Ophthalmologische Therapie

Eine Laserkoagulation kann nur das Fortschreiten des Visusverlustes vermindern, jedoch keine Visusverbesserung herbeiführen. Deshalb kann eine Laserkoagulation auch bei gutem Visus indiziert sein [66].

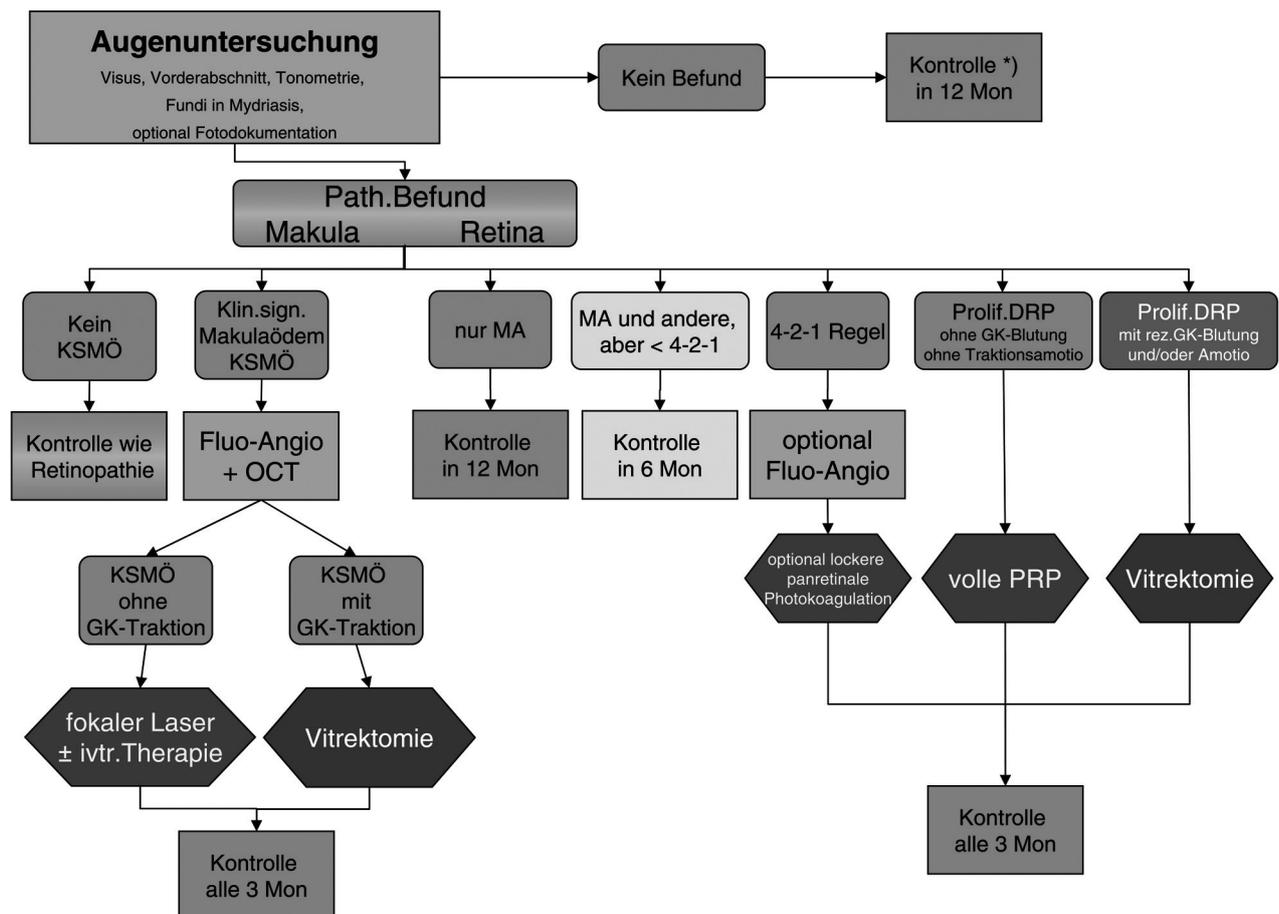
Eine *fokale oder gitterförmige Laserkoagulation* ist indiziert bei mäßigem oder schwerem diabetischem Makulaödem (= „klinisch signifikantes Makulaödem“) [41, 67]. Bei der fokalen Laserkoagulation wird an Hand des Angiogramms gezielt eine Koagulation leckender Mikroaneurysmen durchgeführt. Dabei sollte vermieden werden, dass konfluierende Lasernarben entstehen. Bei der gitterförmigen Koagulation wird das gesamte Ödemareal mit Aussparung der Foveola mit einem regelmäßigen Mus-

ter von Laserkoagulaten niedriger Intensität bedeckt, wobei die Fleckgröße in der Regel 100µ und der Fleckgrößenabstand einen Koagulatdurchmesser beträgt. Fokale und gitterförmige Laserkoagulation können in Kombination angewendet werden [41, 67]. Ergänzende Koagulationen sollten erfolgen, wenn das Makulaödem trotz ausreichender Einstellung von Blutdruck und Blutzucker weiter zunimmt oder nach mehrmonatiger Observanz persistiert und keine Glaskörpertraktion im Bereich der Makula besteht. Liegt eine rein ischämische Makulopathie vor, ist eine Laserkoagulation nicht indiziert. Bei einer destruktiven Makulopathie muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Laserkoagulation der Ödemareale eine weiteres Fortschreiten des Visusverfalls noch beeinflussen kann [68, 69].

Eine *panretinale Laserkoagulation* ist bei proliferativer diabetischer Retinopathie und/oder Rubeosis iridis indiziert (siehe Tabelle 1). Finden sich epiretinale Proliferationen mit mehr als einem Papillendurchmesser Fläche, oder epipapilläre Proliferationen, oder Proliferationen mit präretinalen und/oder intravitrealen Blutungen, oder Neovaskularisationen am Pupillarsaum oder im Kammerwinkel, sollte unverzüglich mit der Laserkoagulation begonnen werden. Bei der panretinalen Laserkoagulation wird die mittlere Netzhautperipherie zirkulär mit 1500 bis 3000 Koagulaten in einem halben Koagulatdurchmesser

Abstand bedeckt, wobei die Fleckgröße auf der Netzhaut etwa 500µ betragen sollte [70]. Da diese Laseroperation zum Auftreten eines Makulaödems führen kann, sollte sie in mehreren Sitzungen erfolgen, und eine bestehende diabetische Makulopathie sollte daher vor Beginn der panretinalen Laserkoagulation bereits mit Laser behandelt werden [71, 41]. Andere Nebenwirkungen der Laserkoagulation sind Störungen der Hell-Dunkel-Adaptation und des Farbsinnes sowie periphere Gesichtsfeldausfälle bei konfluierenden Lasernarben, wobei es im Einzelfall nicht immer möglich ist, zwischen Störungen als Folge der DRP und Nebenwirkung der Laserkoagulation zu unterscheiden. Eine panretinale Laserkoagulation sollte bei nichtproliferativer Retinopathie nur in Ausnahmefällen erfolgen, beispielsweise bei Patienten mit schlechter Stoffwechselkontrolle, progredienter Retinopathie und unzureichender Möglichkeit der regelmäßigen Nachkontrolle, insbesondere wenn bereits das andere Auge an DRP erblindet ist [72, 73].

Eine *lockere panretinale Laserkoagulation* mit etwa 600 Koagulaten in zwei bis drei Koagulatdurchmesser Abstand kann bei schwerer nichtproliferativer Retinopathie bei Patienten mit DM Typ II indiziert sein, um die Progredienz der Retinopathie ohne Gefahr einer Verschlechterung der bestehenden Makulopathie zu reduzieren [74, 72].



*) bei suffizienter metabolischer Kontrolle

Abb. 1

Eine *Vitrektomie* kann indiziert sein bei persistierenden Glaskörperblutungen, bei progredienter peripherer Traktionsamotio oder bei Traktionsamotio mit Einbeziehung der Makula, sowie bei massiver, florider retinovitrealer Vasoproliferation [29, 75]. Die Prognose einer Vitrektomie ist nach erfolgter panretinaler Laserkoagulation besser, deshalb sollte nach Möglichkeit die panretinale Laserkoagulation bereits vor der Vitrektomie durchgeführt werden [76]. Bei Makulaödem als Folge zentraler Glaskörpertraktion kann ebenfalls eine Vitrektomie indiziert sein [77, 78].

Die Indikation zur *Katarakt-Operation* sollte nur bei Visusreduktion als Folge einer Linsentrübung gestellt und präoperativ eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle und des Blutdrucks angestrebt werden [61–64, 79, 80]. Nach der Kataraktoperation sind regelmäßige Funduskontrollen erforderlich, damit bei Progredienz der Retinopathie rechtzeitig eine Laseroperation durchgeführt werden kann [59, 60].

Diabetische Optikusneuropathie und Paresen und Plegien der inneren und äußeren Augenmuskeln

Ischämische Veränderungen im Bereich der Hirnnerven (N. opticus, N. oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis) können Sehstörungen durch Gesichtsfeldausfälle, Ptosis, Diplopien und Störungen der Pupillenreaktion hervorrufen [59, 60, 81, 82]. Nach entsprechender Abklärung und Ausschluss möglicher anderer Ursachen besteht die Therapie in einer Optimierung der Stoffwechselkontrolle und des Blutdrucks, wodurch es in vielen Fällen zu einer Besserung der Symptomatik kommen kann.

Fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung

Treten als Folge der diabetischen Retinopathie Komplikationen wie Glaskörperblutungen, und/oder Netzhautablösungen durch Glaskörpertraktion und/oder eine Rubeosis iridis auf, spricht man von einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung [10, 29, 83]. Diese ist mit einem hohen Erblindungsrisiko verbunden und erfordert eine konsequente Therapie in einem darauf spezialisierten Behandlungszentrum [84]. Neben panretinaler Laser- und/oder Kryokoagulation, Vitrektomie und/oder Kataraktoperation können auch zyklodestruktive (= den Ziliarkörper verödende) Verfahren wie Zyklokryokoagulation, transsklerale oder endoskopische Zyklophotokoagulation und eine Implantation eines drucksenkenden Drains indiziert sein.

Verlaufskontrollen

Solange die Retinopathie und/oder das diabetische Makulaödem nicht ausreichend nach Laserkoagulation stabilisiert sind, sollten regelmäßige Kontrollen durch jenes Behandlungszentrum erfolgen, das die Behandlung durchgeführt hat [2, 66, 85–87]. Danach kann die Betreuung wieder einem niedergelassenen Facharzt anvertraut werden.

Experimentelle Therapien

Da vor allem die diabetische Makulopathie nach wie vor trotz optimaler Einstellung von Blutdruck, Blutzucker

und rechtzeitiger Laserkoagulation oft mit einem weiteren progredienten Visusverlust verbunden ist [88, 89], wird nach neuen, vor allem medikamentösen Methoden zur Behandlung der diabetischen Retinopathie gesucht. Dabei werden auch bereits zugelassene Medikamente wie Triamcinolon [90, 91], Bevacizumab [92], Pegaptanib [93–95] und Ranibizumab [96–98] in einer neuen Indikation und/oder Applikationsmethode angewendet [96–98]. In jedem Fall sollte vor einer routinemäßigen Anwendung dieser neuen Therapien gewartet werden, bis sowohl die Effizienz als auch die Sicherheit im Rahmen kontrollierter und randomisierter Multizenterstudien bewiesen und abgesichert sein wird.

Literatur

1. Screening guidelines for diabetic retinopathy (1992) American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. *Ann Intern Med* 116 (8): 683–685
2. Khadem J, Buzney S, Alich K (1999) Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. *Arch Ophthalmol* 117 (6): 815–820
3. McCarty C, et al (2001) Diabetic retinopathy: effects of national guidelines on the referral, examination and treatment practices of ophthalmologists and optometrists. *Clin Experiment Ophthalmol* 29 (2): 52–58
4. Wilkinson C, et al (2003) Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110 (9): 1677–1682
5. Hammes H, Lemmen K (2002) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 11 [Suppl 2]: 15–16
6. Klein R, et al (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102 (4): 527–532
7. Klein R, et al (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91 (12): 1464–1474
8. Klein R, et al (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 (4): 520–526
9. Klein R, Klein BE, Moss SE (1992) Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 15 (12): 1875–1891
10. Moss SE, Klein R, Klein BE (1988) The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 95 (10): 1340–1348
11. Zhang L, et al (2001) Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 24 (7): 1275–1279
12. Stratton I, et al (2001) UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44 (2): 156–163
13. Murphy RP, et al (1990) The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108 (2): 215–218
14. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* (2000) 23 (8): 1084–1091

15. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* (1998) 116 (7): 874–886
16. Orchard T, et al (2001) Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 24 (6): 1053–1059
17. Sen K, et al (2002) Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 56 (1): 1–11
18. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* (1996) 45 (10): 1289–1298
19. Klein R, et al (1995) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102 (1): 7–16
20. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* (1998) 317 (7160): 703–713
21. Nasr C, et al (1999) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 66 (4): 247–253
22. Berman D, Friedman E (1994) Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. *Retina* 14 (1): 1–5
23. Friedman E, Brown C, Berman D (1995) Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 26 (1): 202–208
24. Davis M, et al (1998) Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (2): 233–252
25. Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reports 3 and 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* (1987) 27 (4): 273–333
26. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* (1991) 5 (1): 823–833
27. Kassoff A, Catalano R, Mehu M (1988) Vitreous hemorrhage and the Valsalva maneuver in proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 8 (3): 174–176
28. Lindgren G, Lindblom B (1996) Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol* 7 (3): 13–19
29. Fong D, et al (1999) 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* 127 (2): 137–141
30. Lindgren G, Sjodell L, Lindblom B (1995) A prospective study of dense spontaneous vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 119 (4): 458–465
31. Basteau F, et al (1999) Vitreous hemorrhage and pre-retinal hemorrhage „without obvious point of origin“ in diabetic patients. Apropos of 5 cases. *J Fr Ophtalmol* 22 (5): 528–535
32. Scott I, Flynn H, Hughes J (2001) Echographic evaluation of a patient with diabetes and dense vitreous hemorrhage: an avulsed retinal vessel may mimic a tractional retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 131 (4): 515–516
33. Flynn HJ, et al (1992) Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 99 (9): 1351–1357
34. Hamard P, Baudouin C (2000) Consensus on neovascular glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 23 (3): 289–294
35. Hamanaka T, et al (2001) Retinal ischemia and angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 132 (5): 648–658
36. Smith RT, et al (1987) Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 105 (2): 218–222
37. Antcliff R, Marshall J (1999) The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 14 (4): 223–232
38. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* (2002) 287 (19): 2542–2551
39. Gray A, et al (2001) An economic evaluation of atenolol vs. captopril in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 54). *Diabet Med* 18 (6): 438–444
40. Davis T, Cull C, Holman R (2001) Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 24 (7): 1167–1174
41. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* (1987) 94 (7): 761–774
42. Kinyoun J, et al (1989) Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 96 (6): 746–750; discussion 750–751
43. Kinyoun J, et al (1989) Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 96 (6): 746–750
44. Gonzalez Villalpando C, et al (1997) A diabetic retinopathy screening program as a strategy for blindness prevention. *Arch Med Res* 28 (1): 129–135
45. Teich SA, Walsh JB (1981) A grading system for iris neovascularization. Prognostic implications for treatment. *Ophthalmology* 88 (11): 1102–1106
46. Pandit RJ, Taylor R (2002) Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med* 19 (4): 285–291
47. Kuo HK, Hsieh HH, Liu RT (2005) Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydratic, 45 degrees digital photography is inadequate. *Ophthalmologica* 219 (5): 292–296
48. Leese GP, et al (2002) Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? *Diabet Med* 19 (10): 867–869
49. Rudnisky C, et al (2002) High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology* 109 (2): 267–274
50. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW (2003) Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye* 17 (4): 497–500

51. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* (1991) 98 [5 Suppl]: 834–840
52. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K (1981) Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 88 (7): 601–612
53. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* (1991) 98 [5 Suppl]: 807–822
54. Hee M, et al (1998) Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105 (2): 360–370
55. Gallemore R, et al (2000) Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina* 20 (2): 115–120
56. Giovannini A, et al (2000) Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 31 (3): 187–191
57. Kohner E, et al (2001) Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 18 (3): 178–184
58. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* (1995) 113 (1): 36–51
59. Squirrell D, et al (2002) 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* 86 (5): 565–571
60. Flesner P, et al (2002) Cataract surgery on diabetic patients. A prospective evaluation of risk factors and complications. *Acta Ophthalmol Scand* 80 (1): 19–24
61. Chung J, et al (2002) Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 28 (4): 626–630
62. Gupta A, Gupta V (2001) Diabetic maculopathy and cataract surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 14 (4): 625–637
63. Raskauskas PA, et al (1999) Small incision cataract surgery and placement of posterior chamber intraocular lenses in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers* 30 (1): 6–11
64. Kato S, et al (1999) Influence of phacoemulsification and intraocular lens implantation on the course of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 25 (6): 788–793
65. Cunha-Vaz J (1998) Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabet Med* 15 [Suppl 4]: S47–50
66. Bailey C, et al (1999) The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye* 13 (Pt 2): 151–159
67. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* (1985) 103 (12): 1796–1806
68. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* (1995) 113 (9): 1144–1155
69. Gupta A, et al (1996) Risk factors influencing the treatment outcome in diabetic macular oedema. *Indian J Ophthalmol* 44 (3): 145–158
70. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* (1976) 81 (4): 383–396
71. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* (1987) 27 (4): 25–264
72. Ferris F (1996) Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94: 505–537
73. Bodanowitz S, et al (1996) Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. *Acta Ophthalmol Scand* 74 (1): 84–88
74. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* (1991) 98 [5 Suppl]: 766–785
75. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study Report 5. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* (1990) 108 (7): 958–964
76. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* (1988) 95 (10): 1321–1334
77. Yamamoto T, et al (2003) Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 135 (1): 14–19
78. Massin P, et al (2003) Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 135 (2): 169–177
79. Klein BE, Klein R, Moss SE (1995) Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 119 (3): 295–300
80. Henricsson M, Heijl A, Janzon L (1996) Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 80 (9): 789–793
81. Nakai A, et al (1994) Bilateral ptosis with ophthalmoplegia in a 72-year-old woman with diabetes. *Diabetes Res* 26 (2): 89–92
82. Larkin G, Elston J, Bain P (1990) Disorders of ocular motility. *Br J Hosp Med* 44 (4): 271–275
83. Rand LI, et al (1985) Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 (7): 983–991
84. Kohner EM, Barry PJ (1984) Prevention of blindness in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 26 (3): 173–179
85. Kaufman SC, et al (1989) Factors associated with visual outcome after photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report 13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (1): 23–28
86. Doft BH, Metz DJ, Kelsey SF (1992) Augmentation laser for proliferative diabetic retinopathy that fails to respond to initial panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 99 (11): 1728–1734
87. Dogru M, et al (1999) Long-term visual outcome in proliferative diabetic retinopathy patients after panretinal photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 43 (3): 217–224
88. Schatz H, et al (1991) Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse

- diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109 (11): 1549–1551
89. Browning D, et al (1997) The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 104 (3): 466–472
90. Jonas J, Sofker A (2001) Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 132 (3): 425–427
91. Martidis A, et al (2002) Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 109 (5): 920–927
92. Manzano RP, et al (2006) Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26 (3): 257–261
93. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* (2002) 22 (2): 143–152
94. Funatsu H, et al (2002) Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 133 (1): 70–77
95. Funatsu H, et al (2003) Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 110 (9): 1690–1696
96. Adamis AP, et al (2006) Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 113 (1): 23–28
97. Cunningham ET Jr, et al (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112 (10): 1747–1757
98. Gaudreault J, et al (2005) Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (2): 726–733

Gestationsdiabetes (GDM)

Alexandra Kautzky-Willer^{1*}, Dagmar Bancher-Todesca² (Geburtshilfe), Andreas Repa³ und
Arnold Pollak⁴ (Neonatologie)

(AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG: Monika Lechleitner^{4*} und Raimund Weitgasser^{5*})

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ. Klinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Klinische Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternal Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

⁵Univ.-Klinik für Innere Medizin I der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Gestational diabetes mellitus: Recommendations of the Austrian Diabetes Association 2007

Summary. Gestational diabetes (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. GDM is associated with increased fetomaternal morbidity as well as long-term complications in mothers and offspring. The prevalence of GDM is increasing (Europe: 5–10%). GDM is diagnosed by an oral glucose tolerance test (OGTT) or fasting glucose concentrations in the diabetic range. In case of a high risk for GDM/type 2 diabetes (history of GDM or prediabetes [impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance]; malformation, stillbirth, successive abortions or birthweight > 4500 g in previous pregnancies) performance of the OGTT (120 min; 75 g glucose) is recommended already in the first trimester and – if normal – the OGTT should be repeated in the second/third trimester. In case of clinical symptoms of diabetes (glucosuria, macrosomia) the test has to be performed immediately. All other women should undergo a diagnostic test between 24 and 28 gestational weeks. If fasting plasma glucose exceeds 95 mg/dl, 1 h 180 mg/dl and 2 hrs 155 mg/dl after glucose loading (OGTT) the woman is classified as GDM (one increased value is defined as GDM-IGT and is sufficient for initiation of therapy; two or three values are defined as manifest GDM). In this case a strict metabolic control is mandatory. All women should receive nutritional counseling and be instructed in blood glucose self-monitoring. If blood glucose levels cannot be maintained in the normal range (fasting < 95 mg/dl and 1 h after meals < 130–140 mg/dl) insulin therapy should be initiated. Maternal and fetal monitoring is required in order to minimize maternal and fetal/neonatal morbidity and perinatal mortality. After delivery all women with GDM have to be reevaluated as to their glucose tolerance by a 75 g OGTT (WHO criteria).

* Für den Ausschuss Leitlinien

While 85% of these women will return to normal glucose tolerance within 6 weeks postpartum, those with persisting impaired glucose tolerance are at particularly high risk for diabetes. The children should be monitored for weight gain. Healthy nutrition (low fat, increase in fibers), regular exercise and maintenance of normal-weight are recommended for both mother and child in order to reduce their risk for glucose intolerance in later life.

Grundsatz Statement

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

Patientinnen, bei denen sich während der Schwangerschaft ein Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert, sowie solche mit einem bereits präkonzeptionell bestehenden, aber erst in der Gravidität diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2, sollen wie Patientinnen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes mellitus behandelt und überwacht werden.

Risikoevaluierung und Diagnose

Bei Erstvorstellung beim Frauenarzt wird die Schwangere bezüglich ihres Risikos für GDM eingestuft. Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren für GDM soll die Frau aufgrund eines hohen Risikos für GDM, sowie erhöhten Risikos für einen bereits vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 2 bereits im 1. Trimenon einem oGTT unterzogen werden:

Hohes Risiko

- GDM in einer vorangehenden Gravidität
- Prädiabetes in der Anamnese (gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchternblutglukose ≥ 100 mg/dl)
- Kongenitale fetale Fehlbildung in einer vorangehenden Gravidität
- Geburt eines Kindes ≥ 4500 g
- Totgeburt
- Habituelle Abortus (≥ 3 Fehlgeburten hintereinander)

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

Ein mittleres Risiko besteht auch bei Übergewicht vor oder in der Schwangerschaft, bei einem Alter über 30 Jahre oder vorbestehender Hypertonie und/oder Fettstoffwechselstörung, positiver Familienanamnese für Diabetes Typ 2 und Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit hoher Diabetesprävalenz.

Alle Schwangeren sollen in der 24.–28. Schwangerschaftswoche auf GDM mittels eines 75 g oGTT auf GDM untersucht werden. Dies gilt auch für Frauen mit einem niedrigen Risiko.

Niedriges Risiko

- Normalgewicht (BMI < 25 kg/m²)
- Kein Diabetes bei Eltern/Geschwistern
- Alter < 25 Jahre
- Keine Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit hoher Diabeteshäufigkeit
- Kein Kind mit Geburtsgewicht ≥ 4000 g

Methodik: Diagnostischer 75 g oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test soll morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz und Einhalten einer kohlenhydratreichen Ernährung durchgeführt werden. Bei einem Nüchternblutglukosewert > 126 mg/dl oder bei einem postprandialen Blutglukosewert > 200 mg/dl ist auf die Durchführung des OGTT zu verzichten (Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus).

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

Die Blutglukosemessung muss mit einer qualitätsgesicherten Methode durchgeführt werden.

Bewertung: OGTT 75 g

	kapilläres Vollblut		venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
nüchtern	≥ 90	$\geq 5,0$	≥ 95	$\geq 5,3$
1 h	≥ 180	$\geq 10,0$	≥ 180	$\geq 10,0$
2 h	≥ 155	$\geq 8,6$	≥ 155	$\geq 8,6$

Werden mindestens zwei Blutglukose (BG)-Werte erreicht oder überschritten, liegt ein GDM vor, trifft das bei nur einem Wert zu, besteht eine gestörte Glukosetoleranz (GDM-IGT). Beide Stoffwechselstörungen werden gleich behandelt.

Therapie

1. Diabetologische Betreuung

Erstellung eines individuellen Therapieplans:

- DIÄT: Je nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichteter Diätplan (bei Normalgewicht ca. 24–30 kcal/kg: 45–55% Kohlenhydrate, 25–35% Fett und 15–20% Eiweiß)
Bei Adipositas ist eine Kalorienrestriktion sinnvoll, so keine Gewichtsreduktion oder Ketonurie (Katabolismus) auftritt.
- Schulung in Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Dokumentation der BG-Profile: mindestens 4 Messungen täglich (nüchtern, 1 h [ev. auch 2 h] postprandial)
- Bewegung: Bei einer unproblematischen Schwangerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivität ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts.

Einstellungsziele: Kapilläres Vollblut

Nüchtern (präprandial)	< 95 mg/dl	$< 5,3$ mmol/l
1 h postprandial	< 130 (140) mg/dl	$< 7,2$ (7,8) mmol/l
2 h postprandial	< 120 mg/dl	$< 6,7$ mmol/l

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

Bei wiederholten BG-Werten zwischen 130 und 140 mg/dl eine Stunde postprandial soll die fetale Biometrie zur Entscheidung, ob eine Insulintherapie begonnen werden muss, berücksichtigt werden. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und die abdominelle Zirkumferenz über der 90. Perzentile des Gestationsalters ist eine Insulinisierung zu empfehlen bzw. die Insulindosis zu steigern.

Langwirksame Insulinanaloga sollen ebenso wie das kurzwirksame Insulin Glulisin in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, da derzeit unzureichende Studien und Berichte über ihren Einsatz bei Schwangeren vorliegen. Das kurzwirksame Insulinanalogon Aspart war in einer randomisierten prospektiven Untersuchung bei graviden Typ 1 Diabetikern in den Schwangerschaftsergebnissen kurzwirksamem Humaninsulin gleichwertig [1]. Ebenso ergaben kleinere Studien und retrospektive Analysen größerer Datensätze, dass das kurzwirksame Insulinanalogon Lispro in der Schwangerschaft keine ungünstigen Effekte (diabetische Embryo- oder Fetopathie) hat. Der Einsatz von Insulin Aspart und Insulin Lispro in der Gravidität ist möglich. Obwohl tendenziell bessere postprandiale Glukosewerte und weniger Hypoglykämien unter kurzwirksamen Analoga beobachtet wurden, konnten beide Analoga aber bisher keine klare Überlegenheit bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse oder der mütterlichen Hypoglykämieraten und der mütterlichen Stoffwechseleinstellung belegen.

Obwohl eine randomisierte kontrollierte Studie (EK Ib) und mehrere kleinere Observationsstudien keine nach-

teiligen Effekte des Sulfonylharnstoffes Glibenclamid in Bezug auf kindliche oder mütterliche Schwangerschaftsergebnisse zeigten, ist ein routinemäßiger Einsatz in der Gravidität nicht zu empfehlen. Sulfonylharnstoffpräparate sollen in der Gravidität derzeit ebenso wie alle anderen oralen Antidiabetika wegen unzureichender Evidenz zur (Langzeit-)Sicherheit nicht verabreicht werden.

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

2. Geburtshilflich

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

3. Neugeborene

Leitlinie Management des Neugeborenen mit Hypoglykämierisiko

Allgemeine Prinzipien

1. Es gibt keine *absoluten* Grenzwerte/„cut off levels“ für die Behandlung der Hypoglykämie beim Neugeborenen, da solche wegen der interindividuellen Schwankungen in Hinblick auf Symptomatik und potentielle neurologische Schädigung nicht absolut festzulegen sind. Daher ist es besser von Interventionsgrenzen zu sprechen.

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

3. Die optimale Methode zur Messung der Blutglukose ist die Plasma Hexokinase Methode. Aufgrund der Praktikabilität ist die primäre Verwendung von Schnelltests mittels „Glukometern“ akzeptabel und wird empfohlen, um eine rasche Bestimmung zu gewährleisten. Diese

Schwangerschaft: Erstvorstellung

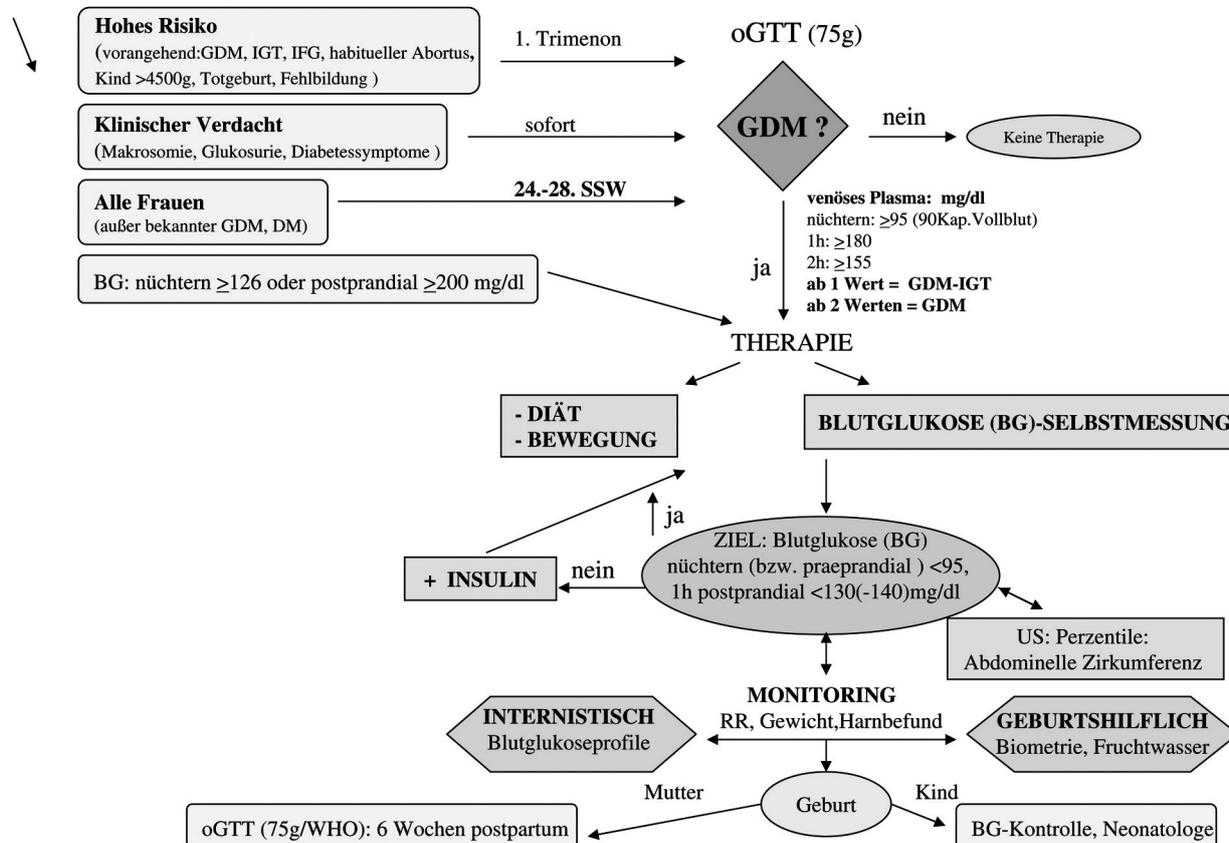


Abb. 1

weisen im hypoglykämischen Bereich unter 45 mg/dl in Abhängigkeit vom Hersteller nach oben und unten Ungenauigkeiten auf [2], und sollten daher im Bewusstsein dieser Tatsache angewandt werden. Ein hypoglykämischer Wert der mit dieser Messmethode ermittelt wurde muss daher im Zweifel durch eine laborchemische Bestimmung kontrolliert werden, dies sollte aber nicht zur Verzögerung einer etwaig notwendigen Therapie führen.

4. Die Bestimmung der Blutglukose muss unmittelbar nach der Blutabnahme erfolgen.

5. Bei Symptomen (vor allem neurologischen und respiratorischen) und niedrigen Blutzuckerwerten müssen diese nach Anheben der Plasmaglukose sistieren, sonst muss nach weiteren Ursachen für die Symptome gesucht werden.

Screeningpopulation (Risikoneugeborene)

- Neugeborene von Müttern mit Gestations- und manifestem Diabetes
- Dystrophe Neugeborene (<3. Perzentile)
- Makrosome Neugeborene (>97. Perzentile)

Vorgehen und Therapie bei Risikoneugeborenen

Prophylaxe durch Frühfütterung

Alle Risikoneugeborenen sollen in der zweiten Lebensstunde (nach 1 bis 2 Stunden) und 3 Stunden danach eine Frühfütterung mit Glukose 10% (2–3 ml/kg) erhalten. Vor der Frühfütterung sollten die Kinder nach Möglichkeit bei der Mutter zur Förderung der Milchproduktion angelegt werden.

Blutzuckermessungen

- Routinemonitoring: 1 h nach Geburt (vor Frühfütterung) und vor den nächsten beiden Mahlzeiten (nach 3 und 6 Stunden)
- Bei kindlicher Auffälligkeit sollte unabhängig von den zeitlichen Empfehlungen eine Messung durchgeführt werden.
- Bei bekannter praepartaler Entgleisung des mütterlichen Glukosemetabolismus oder schlechter Einstellbarkeit sollte die erste Messung beim Kind eher bereits nach einer halben Stunde durchgeführt werden und eine zusätzliche Messung mit 12 Lebensstunden erfolgen.

Interventionsgrenzen und Therapie

- 0–24 Stunden: <35 mg%
- 24–48 Stunden: <45 mg%
- <25 mg %
→ i.v. Glukose (langsamer Bolus 2,5 ml Glukose 10%, gefolgt von 4,6 mg/kg/min i.v.)
- 25–35 mg% + Symptomatik
→ i.v. Glukose (langsamer Bolus 2,5 ml Glukose 10%, gefolgt von 4–6 mg/kg/min i.v.)
- 25–35 mg% + „well baby“
→ orale Glukosezufuhr (10–20 ml Glukose 10%)
- Kontrolle: 1 Stunde nach der Intervention
- Nach zweimaliger oraler Intervention und persistierender Hypoglykämie bzw Werten <25 mg (siehe oben) ist eine intravenösen Therapie zu empfehlen.

- Bei intravenöser Therapie ist eine schrittweise Reduktion der intravenösen Glukosezufuhr unter Beginn mit oraler Fütterung und praeprandialen Blutzuckerkontrolle zu empfehlen
- Bei Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hypoglykämie müssen zumindest zwei praeprandiale Blutzuckermessungen im normoglykämischen Bereich vor Beendigung der Messungen vorliegen.

Nachbetreuung der Mutter

Falls nach der Geburt normale Blutzuckerwerte erhoben werden (nüchtern <100 mg/dl und unabhängig von Mahlzeiteinnahme <200 mg/dl) ist keine weitere Diättherapie oder Blutzuckerselbstmessung notwendig. Allerdings muss 8 bis 12 Wochen nach der Geburt eine Reklassifizierung der mütterlichen Glukosetoleranz mittels Standard-oGTT (2h-75 g-oGTT) erfolgen. Bei pathologischem Befund müssen Therapieempfehlungen erfolgen (siehe allg. Lebensstilintervention, Diabetes-Therapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz [2h Wert 140–199 mg/dl im OGTT oder erhöhte Nüchternglukose [100–125 mg/dl]) ist eine Diät zu verordnen und vermehrte körperliche Aktivität (Ausdauertraining) anzuraten.

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

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

Evidenzlage

Gesichert ist, dass eine mütterliche Hyperglykämie im 1. Trimenon mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Embryopathie, im 2. und 3. Trimenon für die Entwicklung einer diabetischen Fetopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist [3]. Unklar ist derzeit welches Testverfahren (OGTT) und welche Grenzwerte am besten Frauen mit erhöhtem Risiko charakterisieren und ob generell alle Frauen oder nur jene mit Risikofaktoren untersucht werden sollen. Erste Ergebnisse der „Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO)“ Studie bestätigen den Zusammenhang zwischen mütterlichen Blutglukosewerten im oGTT (120 min, 75 g) und kindlichen Komplikationen bei unbehandelten Schwangeren, wobei für die meisten Parameter eine lineare Beziehung zur Glykämie zu bestehen scheint (ADA Chicago 2007).

Während eine Diättherapie alleine nicht eindeutig zu besseren fetalnen Ergebnissen in Metaanalysen führt, ist die Verbesserung der postprandialen Blutglukosewerte unter Insulintherapie mit einer geringeren Morbidität verbunden [4].

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 [5, 6].

Es ist klar gezeigt worden, dass Frauen nach Gestationsdiabetes ein hohes Risiko für die Entwicklung eines

Typ 2 Diabetes haben [7], sowie dass Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention zu einer Verringerung der Diabetesmanifestationsrate führen [8].

Abweichungen von den Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) (Ref. Frauenarzt 8/2001) und der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) (Ref. Diabetes Care 2004, Suppl. 1, S88–S90)

Die DDG und ADA empfehlen die Durchführung eines oralen 50 g Glukose-Screening-Tests. Da auch Frauen mit positivem Screening – aber negativem oGTT – Ergebnis ein höheres Schwangerschaftsrisiko aufweisen und der zweizeitige Ablauf komplizierter ist, empfiehlt die ÖDG dagegen ein einzeitiges Verfahren mit sofortiger Durchführung eines diagnostischen oGTTs.

Die DDG hat 2001 gemeinsam mit der DGGG die Empfehlung bezüglich des kapillären BG-Zielwertes eine Stunde nach den Mahlzeiten von 120 auf 140 mg/dl angehoben, der jenem der ADA entspricht (Plasmaglukose < 155 mg/dl, 1 h postprandial). Die ÖDG hat 130 mg/dl als primären Zielwert 1 Stunde postprandial gewählt, da dieser Wert in vielen Zentren in Österreich bereits etabliert war und auch den in zahlreichen Studien verwendeten Zielwerten entspricht (120–140 mg/dl; Review: Langer et al.; Maternal glycemc criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus; Diabetes Care 1998; B91–B98). Außerdem weisen gesunde Frauen mit normaler Glukosetoleranz üblicherweise kapilläre BG-Werte unter 110–120 mg/dl postprandial auf (Parretti et al., Diabetes Care 2003; 26: 2741–2748). Die ÖDG empfiehlt aber im Bereich zwischen 130–139 mg/dl postprandial in die weitere Therapieentscheidung die kindliche Biometrie, insbe-

sonders die mittels US bestimmte abdominelle Zirkumferenz als Surrogat-Parameter der fetalen Insulinämie, einzubeziehen.

Literatur

1. Mathiesen E, Kinsley B, McCance D, Duran S, Heller S, Bellaire S, Raben A (2007) Maternal glycemc control and hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 30: 771–776
2. Ho HT, Young WK, Yeung BW (2004) Evaluation of „point of care“ devices in the measurement of low blood glucose in neonatal practise. Arch Did Child Fetal Neonatal 89: F356–359
3. Kjos S, Buchanan T (1999) Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 341: 1749–1756
4. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al (1995) Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 333: 1237–1124
5. Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in pregnant women (ACHOIS) Trila Group (2005) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352: 2477–2486
6. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis E (2005) Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol 192: 989–997
7. Kim C, Newton KM, Knopp RH (2002) Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. Diabetes Care 25: 1862–1868
8. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC (2001) Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 345: 790–797

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Birgit Rami¹, Christine Prchla², Wolfgang Arock³, Barbara Bittmann⁴, Hannes Mühleder⁵,
Andrea Jäger⁶, Sabine Hofer⁷, Elke Fröhlich-Reiterer⁸ und Edith Schober^{1*}
für die APED-Gruppe

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreich

³Krankenanstalt der Stadt Wien Rudolfstiftung, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

⁴A.ö. KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde,
Eisenstadt, Österreich

⁵Klinikum Kreuzschwestern Wels, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wels, Österreich

⁶Gottfried von Preyersches Kinderspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

⁷Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁸Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

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 centers, not in a primary care setting.

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

The ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) recommended an HbA1c <7,6% as good metabolic control, although it might be difficult to achieve this goal during different phases of life (eg. toddlers or puberty).

The aim of diabetes education and management is to avoid acute, as well as diabetes-related late-complications and to achieve a normal physical and psychosocial development, as well as wellbeing.

Zusammenfassung

Im Kindes- und Jugendalter ist im Gegensatz zum Erwachsenenalter der Diabetes mellitus Typ 1 die am häufigsten auftretende Form des Diabetes mellitus (>95%). Nach der Diagnosestellung sollte die Betreuung dieser Kinder- und Jugendlichen in einer Kinderabteilung mit Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen und nicht im niedergelassenen Bereich. Eine lebenslange Insulintherapie ist notwendig, wobei diese individuell an das Alter angepasst werden soll (konventionelle Therapie, in-

tensivierte Therapie oder Pumpentherapie). Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von Patienten und Eltern von einem entsprechend ausgebildetem Team. Der von der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) vorgegebene optimale HbA1c-Wert von <7,6 rel% ist anzustreben, wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter, Pubertät) nur bedingt erreicht werden kann.

Als Therapieziele stehen die Vermeidung von Akutkomplikationen, die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen auch im Frühstadium, die normale körperliche Entwicklung, sowie eine normale psychosoziale Entwicklung im Vordergrund.

Definition

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

Klassifikation

Die derzeit gültige Klassifikation (ADA 1997) teilt die verschiedenen Diabetesformen in Typ I–IV ein. Im 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.

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

* Für den Ausschuss Leitlinien

Epidemiologie

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt auch in Österreich kontinuierlich zu, im Zeitraum 1999–2001 lag sie in der Altersgruppe 0–14 Jahre bei 12,4/100.000/J, es sind etwas mehr Knaben als Mädchen betroffen, pro Jahr sind das rund 170–180 Kinder [1].

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist in dieser Altersgruppe hingegen sehr selten, die Inzidenz liegt in Österreich bei 0,25/100.000/J (1999–2001), sie korreliert mit der Adipositas, es sind vermehrt Jugendliche und in einem höheren Prozentsatz Mädchen betroffen [2]. Ob in Österreich, ähnlich wie in den USA mit einer Zunahme des Diabetes mellitus Typ 2 zu rechnen ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden.

Zur Therapie sind derzeit Metformin und Insulin zugelassen, es gibt zur Zeit noch keine einheitlichen Empfehlungen.

Klinische Symptome

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

Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus

Es gelten in der Pädiatrie die gleichen Diagnosekriterien wie bei den Erwachsenen, lediglich die Glukosebelastung beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ist gewichtsbedingt unterschiedlich (siehe Tabelle 1).

Bei klassischen Symptomen und Hyperglykämie und/oder Glukosurie/Ketonurie sollten die Kinder/Jugendlichen umgehend an eine Kinderabteilung zur Therapieeinstellung 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. Der von der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) vorgegebene optimale HbA1c-Wert von <7,6 rel% ist anzustreben [3], wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter, Pubertät) nur bedingt erreicht werden kann [4].

Der HbA1c-Wert sollte etwa alle 3 Monate gemessen werden (siehe Tabelle 2).

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

Kontinuierliche Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Bei Diabetes mellitus Typ 1 ist die lebenslange Insulinsubstitution die einzig wirksame Therapie. Auch in der Pädiatrie stehen verschiedene Therapieoptionen (konventionelle Insulintherapie, intensivierete Insulintherapie, Insulinpumpentherapie) zur Verfügung. Bei Jugendlichen ist die intensivierete Therapie der Therapiestandard. Diese Therapie hat aber nicht in allen Altersklassen einen generellen Vorteil. Es ist eine individuelle, altersangepasste Therapie anzustreben.

Die Verwendung von Insulinanaloga hat gezeigt, dass damit die Frequenz der Hypoglykämien im Kindesalter gesenkt werden konnte, dass die Verabreichung der kurzwirksamen Insulinanaloga auch nach dem Essen möglich ist, aber dass es keine Evidenz für die Verbesserung des HbA1c gibt [5], die Lebensqualität der Patienten scheint jedoch positive beeinflusst zu werden.

Bei Patienten mit einem Dawn-Phänomen ist die Insulinpumpentherapie eine Option, das in dieser Altersklasse gut wirksame Semilente-Insulin wurde 2006 vom Markt genommen. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des langwirksamen Insulinanalogons Glargine (Lantus), welches im Vergleich mit NPH-Insulin zu weniger nächtlichen Hypoglykämien führt [6], für das Ana-

Tabelle 1

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

Tabelle 2

ISPAD Guidelines 2000	ideal	gut	mäßig	sehr schlecht
HbA1c (%), DCCT-Standard	<6,05	<7,6	7,6–9,0	>9,0

logon Detemir (Levemir) liegen uns diesbezüglich noch keine Publikationen vor.

Zunehmend häufiger wird eine Insulinpumpentherapie angewendet, welche vor allem bei Kleinkindern und Patienten mit einem Dawn-Phänomen Vorteile bietet.

Ernährung

Die Schulung über die Berechnung der Nahrung und deren Wirkung auf den Blutzucker sollte von DiätassistentInnen durchgeführt werden. Bei der Ernährung ist der Kohlenhydratgehalt zu berechnen (Broteinheiten) und es sollte ein Kohlenhydratanteil von >55% angestrebt werden (ISPAD 2000) [3].

Schulung

Ebenso ist eine altersangepasste, strukturierte Diabetes-Schulung ein integrativer Bestandteil der therapeutischen Bemühungen [3].

Psychologische Interventionen

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

Akute Komplikationen

Dazu gehören die schwere Hypoglykämie, sowie die diabetische Ketoazidose. Bei der Manifestation wird in Deutschland bei ca. einem Drittel der Patienten eine Ketoazidose festgestellt [7].

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

Langzeitkomplikationen und Screeninguntersuchungen

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

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

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

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine diabetische Retinopathie [4, 8], eine Mikroalbuminurie [9] oder eine Hypertonie [10] bereits bei Jugendlichen auftreten können.

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

Bei Diabetesmanifestation in der Pubertät ist eine Kontrolle nach 2 Jahren Diabetesdauer empfohlen (ISPAD-Guidelines 2000) [3].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24 h-Blutdruckmessung durchgeführt werden.

Assoziierte Erkrankungen

Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben ein höheres Risiko weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. Die Prävalenz der Zöliakie und der Autoimmun-Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis) ist bei Patienten mit DMT1 höher als in der Normalbevölkerung [26–27].

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

Ein lebenslanges jährliches Screening für beide Erkrankungen ist empfehlenswert.

Weiter Autoimmunerkrankungen wie Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Polyendokrinopathien sind seltener.

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

Transfer

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

Literatur

1. Schober E, Rami B, Waldhör Th, Karimian-Teherani D, and the Austrain Childhood Diabetes Epidemiology Study Group (2001) Regional distribution of Childhood onset of diabetes mellitus in Austria-Analysis of national registration from 1989 to 1999. Wien Klin Wochenschr 113 (13–14): 491–495
2. Rami B, Schober E, Nachbaur E, Waldhör Th, and the Austrian Diabetes Incidence study Group (2003) Type 2 diabetes mellitus – rare, but not absent in children <15 years in Austria. Eur J Pediatr 162 (12): 850–852
3. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, International Diabetes Federation World Health Organisation (2000). Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus in childhood and adolescence. Ed. PGF Swift. Publ Medforum, Zeist Niederlande, www.ispad.org
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes

- on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 (14): 977–986
5. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK (1997) Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 100 (6): 968–972
 6. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K, Pediatric Study Group of Insulin Glargine (2002) Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 (4): 369–376
 7. Rosenbauer J, Icks A, Giani G (2002) Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes mellitus in a North Rhine-westphalian region, Germany. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 15: 1137–1145
 8. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM (1998) Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 132 (5): 790–794
 9. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB (1999) Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 22 (3): 495–502
 10. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska Bahu T, Dunger DB (2001) 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* 24 (3): 555–560
 11. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB (2003) A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 148: 245–251
 12. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW (2004) German Working Group for Pediatric Diabetology. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr* 145 (6): 790–795

Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus

Karin Schindler und Bernhard Ludvik*

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Nutrition for diabetic patients

Summary. Diabetes: 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 targets of diabetes therapy are normal or nearly normal blood glucose levels. The following nutritional patterns facilitate reaching this goal: Consumption of carbohydrates from fruits, vegetables, whole grains, legumes, restriction of mono- and disaccharides, and of dietary fat, especially of saturated fatty acids usually consumed with animal products. An increase of dietary protein consumption of more than 20% of energy intake can not be recommended. In addition, individuals with diabetes should be aware of the importance of meeting the daily vitamin and mineral requirements. Natural food sources should be preferred.

Abkürzungen: Ek: Evidenzklasse

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 [2].

Körpergewicht und Körperfettverteilung

Übergewichtige und adipöse Personen sollten versuchen, ihr Gewicht zu normalisieren. Das Ziel ist ein Body Mass Index (BMI) zwischen 18,5 und 24,9 kg/m². Der Einsatz von Medikamenten zur Gewichtsreduktion kann, in Kombination mit einer Lebensstilmodifikation, sinnvoll sein. Für Diabetiker mit einem BMI über 35 kg/m² ist eine bariatrische (adipositaschirurgische) Intervention zur dauerhaften und nachhaltigen Gewichtsreduktion im Einzelfall in Betracht zu ziehen.

Einen weiteren Parameter als Risikoindikator für das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms stellt der Bauchumfang dar,

der gut mit der Menge an viszeralem Fett korreliert. Besteht eine abdominelle Fettansammlung, ist das Risiko selbst bei normalem BMI erhöht. Als Grenzwerte für den Bauchumfang gelten für eine kaukasische Bevölkerung 88 cm für Frauen und 102 cm für Männer, wobei diese Werte jedoch bei älteren Personen (geringere Körpergröße, Kyphose, Skoliose) nicht anwendbar sind. Da andere ethnische Populationen (z.B. Asiaten) bei gleichem BMI eine größere Fettmasse aufweisen, werden für diese Kollektive andere Grenzwerte diskutiert.

Nährstoffaufnahme

Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Typ 1 und Typ 2 Diabetiker können zwischen 45 und 60% der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen. Der Kohlenhydratkonsum von Patienten mit Diabetes Typ 1 kann ebenfalls in diesem Bereich liegen (EK Ib). Kohorten-Studien zeigen, dass Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Obst bevorzugt werden sollten. Der häufig beobachtet ungünstige Effekt einer stärkereichen Ernährung auf die Triglyzerid-Plasmaspiegel kann vermieden werden, wenn die verzehrten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind, daher sind Vollkorn-Getreideprodukte Weißmehlprodukten vorzuziehen.

Bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln sind der Ballaststoffgehalt und der glykämische Index zu beachten. Eine tägliche Ballaststoffaufnahme von mindestens 40 g/d bzw. 20 g/1000 kcal/d wird empfohlen. Die Hälfte der Ballaststoffe sollte in Form von löslichen Ballaststoffen aufgenommen werden (z.B. Pektine, Inulin). Diese finden sich vor allem in Gemüse und Obst. Der Verzehr von Ballaststoffen in Form von natürlichen Lebensmitteln ist dem von ballaststoffreichen Nahrungsergänzungsmitteln vorzuziehen.

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

* Für den Ausschuss Leitlinien

Glykämischer Index, glykämische Last

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

Die Auswirkungen eines Lebensmittels auf den Blutglukose- und Insulin-Spiegel hängen sowohl von der Menge der verzehrten Kohlenhydrate als auch vom glykämischen Index ab. Die alleinige Betrachtung des GI hat den Nachteil, dass er sich definitionsgemäß auf 50 g Kohlenhydrate bezieht, was nicht immer die realen Verzehrsgewohnheiten 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 „glykämischen Last“ (GL) berücksichtigt. Die GL errechnet sich aus dem Produkt der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion und dem GI.

Zucker

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

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

Nahrungsfette und Fettsäuren

Der Anteil der täglich aufgenommenen Energie aus Fetten sollte 35% der Gesamtenergie nicht überschreiten. Darüberhinaus ist es jedoch sinnvoll, die Qualität des aufgenommenen Fettes zu beachten bzw. zu modifizieren. Maximal 10% der täglichen Gesamtenergiezufuhr können in Form von gesättigten Fettsäuren und trans-Fettsäuren aufgenommen werden. Gesättigte Fettsäuren sind vor allem in tierischen Lebensmitteln und streichfähigen Fetten zu finden. Sie sind der diätetische Faktor mit den größtmöglichen Auswirkungen auf den Serum-Cholesterinspiegel.

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

Es gibt Hinweise, dass omega-3-Fettsäuren (Alpha-Linolensäure (ALA) und Fischöle) einen protektiven Effekt in der Prävention der koronaren Herzkrankheit haben. Bei Diabetikern war eine hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Verhältnis zur Aufnahme gesättigter Fettsäuren (P/S Quotient) mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (*EK III*) bzw. tödliche Ereignisse (*EK III*) verbunden. Vor allem die Ergebnisse der „Lyon Heart Study“ [1] 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 (*EK Ia*).

Fischöl-Supplemente, können bei Patienten mit DMII die Triglyzerid-Spiegel senken (*EK Ia*). Eine Fischöl-Supplementierung von 3 g/d wird als sicher angesehen, eine generelle Supplementierung mit Fischölen wird aber derzeit von Experten nicht empfohlen. Aktuell diskutiert wird der Konsum konjugierter Linolsäure (conjugated linolic acid, CLA) zur Verbesserung des Glukose-Stoffwechsels. Jedoch reduzierte CLA bei Patienten mit Diabetes Typ 2 die Insulinsensitivität und erhöhte die Glukosespiegel [5].

Trans-Fettsäuren entstehen bei der Hydrogenierung pflanzlicher Öle bzw. im Pansen von Wiederkäuern. Eine tägliche Aufnahme von 5 g und mehr Trans-Fettsäuren erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 25 Prozent [8]. In verschiedenen Studien wurde ein LDL-Cholesterin steigernder und HDL-Cholesterin senkender Effekt beobachtet. Die Frage, ob ein höherer Konsum von Trans-Fettsäuren mit einem höheren Diabetes-Risiko verbunden ist, kann derzeit nicht endgültig beantwortet werden. Die Minimierung der Aufnahme von Trans-Fettsäuren erscheint angezeigt, in Europa ist ihr quantitativer Anteil in Margarinen aufgrund der Produktionsbedingungen jedoch vernachlässigbar. Andere mögliche Quellen für Trans-Fettsäuren in Lebensmitteln sind Fastfood Produkte und fettreiche Backwaren.

Cholesterin

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

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

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

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

In den letzten Jahren wurde der Einfluss einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme sehr kontroversiell diskutiert. Energie-reduzierte, proteinreiche vs. kohlenhydratreiche Diäten über sechs Monate resultierten in einer signifikant besseren Gewichtsabnahme [9]. Nach 12 Monaten war die Gewichtsabnahme der beiden Diätgruppen vergleichbar [10]. Diabetiker haben mit einer fett- und proteinreichen Diät verglichen mit einer „Normalkost“, die aber nicht den derzeitigen Ernährungs-Empfehlungen entsprach, signifikant mehr Gewicht verloren und die metabolischen Parameter verbessert. Ursache für die bessere Gewichtsabnahme könnte die Beeinflussung des Hunger-Sättigungsmechanismus sein. Proteinreiche Diäten favorisieren jedoch in der Regel eine hohe Aufnahme von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren, der Obst- und Gemüsekonsum wird stark eingeschränkt, sie müssen daher im Hinblick auf die Prävention einer Arteriosklerose kritisch betrachtet werden. Die Langzeiteffekte sind noch unbekannt. Daher kann eine „low-carb“ Diät derzeit nicht empfohlen werden.

Alkohol

Alkoholische Getränke sollten von Diabetikern, die Alkohol trinken möchten, nur in moderaten Mengen konsumiert werden (Männer bis zu 20 g/d, Frauen bis zu 10 g/d). Übergewichtige Diabetiker, solche mit Hypertriglyzeridämie oder Hypertonie sollten den Alkoholkonsum in jedem Fall begrenzen.

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

Mikronährstoffe

Vitamine

Die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen und Spurenelementen) ist ein wichtiger Faktor

zur Erhaltung der Gesundheit von Typ 1 und Typ 2 Diabetiker. Die empfohlene tägliche Zufuhr unterscheidet sich nicht von der für gesunde Erwachsene. Lebensmittel, die reich an Vitaminen und Spurenelementen sind, sollten daher bevorzugt werden.

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

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

Spurenelemente

Zink

Zink ist als Co-Faktor der Superoxid-Dismutase im Radikalstoffwechsel von Bedeutung. Eine Supplementierung kann Störungen der Wundheilung positiv beeinflussen [6].

Chrom

Eine nicht ausreichende Chromzufuhr wird mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht. Zwei randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zeigten einen günstigen Effekt auf den Blutzucker. In einer rezenten Studie wurde HbA1c nicht durch eine Supplementierung mit Chrom-Picolinat verbessert [3].

Kalzium

Bei älteren Patienten mit Diabetes Typ 2, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [4]. 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. Die Erhöhung der empfohlenen Zufuhr für Vitamin D und Kalzium wird momentan kontrovers diskutiert.

Literatur

1. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99: 779–785
2. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2004)

- Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14: 373–394
3. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FGA, et al (2006) 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* 29: 521–525
 4. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinänen-Kiukaanniemi S (2006) Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index-A population-based study. *Bone* 39: 385–391
 5. Moloney F, Yeow T-P, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM (2004) Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 80: 887–895
 6. Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J (1994) Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 17: 464–479
 7. NN (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Aufl. Umschau Verlag, Frankfurt/Main
 8. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D (2001) 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* 357: 746–751
 9. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al (2003) A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 348: 2074–2081
 10. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al (2004) The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 140: 778–485

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus

Peter Fasching*

5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

Geriatric aspects for diabetic patients

Summary. Diabetes in general is a disease of the elderly population. In addition, populations of westernized civilisations become more and more aged. These facts demand a special focus on diabetes in the old age. The following guideline summarizes the position of the Austrian Diabetes Association with that regard.

Demographie

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

In der westlichen Welt ist die bis 2030 prognostizierte Steigerung der Diabetesinzidenz vor allem durch den demographischen Wandel bedingt. Der Anteil eines autoimmun-bedingten Diabetes (LADA-Diabetes) ist mit weniger als 5% bei Über-70-Jährigen gering.

Screening

Durch ausschließliche Erfassung der Nüchternblutglukose wird bei Über-70-Jährigen häufig eine postprandiale Hyperglykämie (im Sinne manifester Diabetes mellitus) übersehen, da mit zunehmendem Alter eine progrediente β -Zell-Dysfunktion vorliegt [3]. Ein oraler Glukosetoleranztest wird daher zur Abklärung der Stoffwechselsituation empfohlen. Falls dieser technisch nicht möglich ist, kann die Bestimmung eines HbA1c-Wertes bei grenzwertigen Nüchternblutglukose Zusatzinformationen bringen [4].

Prävention

Laut prospektiver Diabetespräventionsstudien (DPP) wirkt Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, geringe Gewichtsreduktion, Steigerung der körperlichen Aktivität) auch bei Risikopersonen (IGT) über dem 60. Lebensjahr [5]. Daten für Über-70-Jährige und Ältere liegen dazu aber nicht vor.

Generell ist ab dem 70. Lebensjahr der medizinische Nutzen von Gewichtsreduktionsprogrammen nicht wissenschaftlich belegt [6].

Regelmäßige körperliche Aktivität (30 Minuten/Tag) ist bis ins höchste Alter gesundheitsfördernd, aufgrund physischer Limitationen aber häufig nicht im Alltag umsetzbar.

Ernährung

Generell gelten auch für den älteren und betagten Patienten mit Diabetes mellitus die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für jüngere. Auf die Problematik eines iatrogenen Mangelernährung bei Über-70-Jährigen wird nochmals hingewiesen. Davon vor allem betroffen sind multimorbide und pflegebedürftige Menschen.

Eine einseitige strikte „Diabeteskost“ in Pflegeheimen ist somit obsolet. Die adäquate Deckung des Energiebedarfs und die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität sind in dieser Betreuungssituation als vorrangige Ziele zu sehen.

Unterschreitet die täglichen 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%).

Dies trifft insbesondere auf biologisch „junge“, aktive und selbstständige Personen zu.

Je höher das Lebensalter bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus ist, desto geringer werden aber die Unterschiede im altersentsprechende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern (gezeigt für Über-70-Jährige) [7]. Demzufolge können im Einzelfall auch höhere HbA1c-Zielwerte bis 8,0% toleriert werden.

Gründe für eine Anhebung der zu akzeptierenden Stoffwechselziele sind: hohes Risiko für Hypoglykämien laut Anamnese (da Sturzgefahr; verschlechterte Kognition); Pflegebedürftigkeit und Multimorbidität; fortgeschrittenen Demenz; weitere prospektive Lebenserwar-

* Für den Ausschuss Leitlinien

tung von weniger als 2 Jahren auf Grund einer konsumierenden oder progredienten Grundkrankheit.

Eine chronische Erhöhung von Nüchternblutglukosewerten von über 150 mg/dl bzw. der postprandialen Werten von über 300 mg/dl erfordert jedenfalls eine Therapieintensivierung bzw. Therapieumstellung (z.B. Beginn einer Insulintherapie), da mit manifester Glukosurie und entgleisten Hyperglykämie Dehydrierung, Infektionen eine Verschlechterung der Kognition und Kachexie verbunden sind [8].

Therapieziele (Blutdruck)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Blutdruckzielwerte, wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher und mit adäquater Lebensqualität erreicht werden können (RR < 130/80 mmHg).

Dies trifft insbesondere auf biologisch „junge“, aktive und selbstständige Personen zu.

Prospektive Interventionsstudien liegen zwar für Über-70-jährige Personen (in Untergruppen auch mit Diabetes mellitus), aber nicht für Über-80-Jährige vor. In den publizierten Studien an Älteren wurden aber keine Zielwerte von < 130/80 mmHg, sondern eher < 145/90 mmHg angestrebt und auch erreicht [9].

Prinzipiell erscheint im höheren Lebensalter der systolische Blutdruck und der Pulsdruck (Blutdruckamplitude) als entscheidender Risikofaktor für kardio-vaskuläre Komplikationen [10].

Daher sollte auch bei multimorbiden und pflegebedürftigen Personen der systolische Blutdruck unter 150 mmHg liegen (dazu gibt es aber keine prospektiven, kontrollierten Studien).

Die empfohlene Auswahl an Antihypertensiva entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Co-Morbiditäten, Verträglichkeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen [11, 12].

Therapieziele (Lipide)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Lipidzielwerte, wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher werden können (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 Hintergrund-Risiko sogar größer [13, 14].

Bei ausgeprägter Multimorbidität, fortgeschrittener Demenz und stark reduzierter Lebenserwartung ist die Indikation zur lipidsenkenden Therapie auf Basis des Behandlungszieles aus Sicht des Patienten individuell und kritisch abzuwägen.

Orale Diabetestherapie

Die empfohlene Auswahl an anti-hyperglykämischen Präparaten entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Co-Morbiditäten, Verträglichkeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Einmal täglich zu verabreichende Präparate sowie sinnvolle Kombinationspräparate sind compliance-fördernd und erhöhen somit die Therapieverlässlichkeit [15]. 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.

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

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

Bezüglich Glitazonen ist in erster Linie auf Herzinsuffizienz (NYHA 1–4), sowie auf Ödemneigung als Kontraindikation für deren Einsatz beim älteren Patienten zu achten.

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 wenn eine chronische Glukosurie sowie ungewollter Gewichtsverlust auftritt.

Die Insulintherapie sollte individuell auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Patienten und seines sozialen Umfeldes abgestimmt werden. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapie-regime. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche und sichere Insulintherapie im Alter sind vor allem alters-taugliche 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.

Diabeteschulung im Alter

Schulungsinhalte und -präsentation müssen altersgerecht sein [16]:

Inhalte

- Hypo; Insulinspritzen; Selbstmessung; Ernährung; Füße.

Präsentation

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

Geriatrische Syndrome

„Geriatrische Syndrome“ (kognitive Dysfunktion; Depression; chronische Schmerzen; Behinderung durch Amputationen; Stürze; Immobilität; Harn- und Stuhlinkontinenz; Seheinschränkung; Mangelernährung; häufige Hospitalisierung; Pflegeheimaufnahme) treten bei älteren PatientInnen mit Diabetes mellitus signifikant häufiger auf als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern (in manchen Studien sogar doppelt so häufig !) [17–20].

Eine optimale Diabetestherapie älterer Patienten sollte einerseits darauf abzielen, die Entwicklung dieser Syndrome zu verhindern und andererseits bei Vorhandensein dieser Problematik adäquate ganzheitliche Betreuungskonzepte im interdisziplinären Kontext anzubieten.

Leitlinie „Geriatric“ der ÖDG

ist als Ergänzung zu den bestehenden Leitlinien der ÖDG zu sehen mit Berücksichtigung der Besonderheiten älterer und multimorbider PatientInnen mit Diabetes mellitus und ist konform mit rezenten nationalen und internationalen Empfehlungen zu „Diabetes im Alter“ [21–23].

Literatur

- Rathmann W, et al (2003) High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target population for efficient screening. The KORA Survey 2000. *Diabetologia* 46: 182–189
- The DECODE Study Group (2003) Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26: 61–69
- Resnick HE, et al (2000) 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* 23: 176–180
- Hauner H, et al (2001) Undiagnosed diabetes mellitus and metabolic control assessed by HbA1c among residents of nursing homes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 326–329
- Diabetes Prevention Program (DPP) (2002) *N Engl J Med* 346: 393–403
- Flegal KM, et al (2005) Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 293: 1861–1867
- Tan HH, et al (2004) for the DARTS/MEMO Collab. Diagnosis of type 2 diabetes at an older age. Effect on mortality in men and women. *Diabetes Care* 27: 2797–2799
- Abbatecola Am, et al (2006) Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67 (2): 235–240
- Forette F, et al (2002) The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 162: 2046–2052
- Chobanian AV, et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 289: 2560–2572
- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 21: 1011–1053
- American Diabetes Association (2004) Clinical Practice Recommendations 2004. Hypertension management in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* [Suppl 1] S65–S71
- PROSPER Study Group (2002) Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 360: 1623–1630
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7–22
- Donnan PT, MacDonald TM, Morrish AD for the DARTS/MEMO Collaboration (2002) Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetic Medicine* 19: 279–284
- Zeyfang A, Feucht I, Fetzer G, Bausenhardt C, Ahl V (2001) Eine strukturierte geriatrische Diabetiker-Schulung (SGS) ist sinnvoll. *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 203–207
- Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL (2002) Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care* 25: 471–475
- Gregg EW, Beckles GLA, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, Narayan KMV (2000) Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 23: 1272–1277
- Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, et al (1998) Hospitalisation and mortality of diabetes in older adults. *Diabetes Care* 21: 231–235
- Krop JS, Powe NR, Weller WE, et al (1998) Patterns of expenditures and use of services among older adults with diabetes. *Diabetes Care* 21: 747–752
- European Union Geriatrics Medicine Society (EUGMS) (2004) Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in the elderly (Download: www.eugms.org)
- California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society (2003) Panel on improving care for elders with diabetes: guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *JAGS (Journal of the American Geriatrics Society)* 51: S285–S280
- Scherbaum WA, Kerner W, Hader C, Gräf-Gruss R für die DGG/ÖGGG (2006) Praxis-Leitlinie: Diabetes im Alter. *Eur J Geriatrics* 8 (4): 231–235