

# wiener klinische wochenschrift

The Middle European Journal of Medicine

---

121. Jahrgang 2009 Supplement 5

Wien Klin Wochenschr (2009) 121/21–22 [Suppl 5]: S1–S87  
DOI 10.1007/s00508-009-1263-y  
© Springer-Verlag 2009

## „Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis“

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft

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

Präsident: Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik

Beilage zu Wien. Klin. Wochenschr. 121, Heft 21–22 (2009)

---

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 2009. Printed in Austria by Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien, Österreich

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> (Bernhard Ludvik) . . . . .	3
<b>Diabetes Mellitus – Leitlinien für die Praxis</b> . . . . .	4
<b>Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose</b> (Michael Roden) . . . . .	5
<b>Typ 2 Diabetes Mellitus-Screening und Prävention</b> (Marietta Stadler, Rudolf Prager) . . . . .	8
<b>Lebensstil: Diagnostik und Therapie</b> (Raimund Weitgasser, Helmut Brath, Josef Niebauer) . . . . .	10
<b>Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes</b> (Martin Clodi, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Michael Roden, Guntram Schernthaner, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser) . . . . .	13
<b>Insulintherapie bei Diabetes mellitus</b> (Monika Lechleitner, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher) . . . . .	18
<b>Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus</b> (Guntram Schernthaner, Helmut Baumgartner, Monika Lechleitner, Gert Mayer, Jörg Slany) . . . . .	22
<b>Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2</b> (Thomas C. Wascher) . . . . .	25
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> (Thomas C. Wascher) . . . . .	28
<b>Die diabetische Neuropathie</b> (Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi) . . . . .	30
<b>Diabetischer Fuß</b> (Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Mario Francesconi) . . . . .	35
<b>Diabetische Nephropathie – Update 2009</b> (Martin Auinger, Roland Edlinger, Friedrich Prischl, Alexandra Kautzky-Willer, Rudolf Prager, Gert Mayer, Michael Roden) . . . . .	37
<b>Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung</b> (Michael Stur, Stefan Egger, Anton Haas, Gerhard Kieselbach, Stefan Mennel, Reinhard Michl, Michael Roden, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich) . . . . .	43
<b>Gestationsdiabetes (GDM)</b> (Alexandra Kautzky-Willer, Dagmar Bancher-Todesca (Geburtshilfe), Andreas Repa, Arnold Pollak (Neonatologie), Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser) . . . . .	51
<b>Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter</b> (Birgit Rami, Christine Prchla, Wolfgang Arockner, Barbara Bittmann, Hannes Mühleder, Andrea Jäger, Sabine Hofer, Elke Fröhlich-Reiterer, Edith Schober für die APEDÖ) . . . . .	57
<b>Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus</b> (Karin Schindler, Bernhard Ludvik) . . . . .	61
<b>Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus</b> (Peter Fasching) . . . . .	65
<b>Blutzuckerselbstkontrolle</b> (Thomas C. Wascher) . . . . .	68
<b>Diabeteschulung bei Erwachsenen mit Diabetes</b> (Raimund Weitgasser, Martin Clodi, Gertrud Kacerovsky-Bielesz, Peter Grafinger, Kinga Howorka, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik) . . . . .	70
<b>Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus</b> (Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Peter Fasching, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner) . . . . .	73
<b>Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis</b> (Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner) . . . . .	77
<b>Leitlinien Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen</b> (Marietta Stadler, Sandra Fortunat, Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami, Edith Schober, Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager, Martin Bischof) . . . . .	80
<b>Migration und Diabetes</b> (Karin Schindler, Kadriye Aydinkoc, Alexandra Kautzky-Willer, Bernhard Ludvik, Peter Fasching) . . . . .	85
<b>Conflict of Interest Statement</b> . . . . .	87

## Vorwort

Im Jahr 2007 wurden die Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur umfassenden Betreuung von DiabetikerInnen zuletzt überarbeitet. Das Ziel dieser Leitlinien, an welchen eine Vielzahl von DiabetologInnen Österreichs mitgearbeitet hat, ist es, eine fundierte Anleitung zur Verbesserung der Diabetesbetreuungsqualität auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zu ermöglichen. Die Ergebnisse rezenter Interventionsstudien wie auch neue Erkenntnisse und Entwicklungen auf dem Gebiet des Diabetes mellitus erforderten eine Aktualisierung dieser letzten Leitlinienversion.

Sämtliche Themenschwerpunkte wurden überarbeitet, zudem wurden neue Leitlinien zu den Themen Genderaspekte, Migration, Blutzuckerselbstkontrolle, Schulung, Insulinpumpentherapie und Schwangerschaft erstellt.

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

Wir hoffen, mit diesen Leitlinien zu einer weiteren Verbesserung der Diabetikerbetreuung in Österreich beizutragen und Ihnen eine praktisch orientierte Hilfe bei den Therapieentscheidungen zu bieten.

*Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik*  
Präsident der ÖDG

# Diabetes Mellitus – Leitlinien für die Praxis

Herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

## Der Ausschuss Leitlinien\*:

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

## unter Mitarbeit von\*:

Dr. Heidemarie Abrahamian  
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  
Dr. Andrea Jäger  
Prof. Dr. Gertrud Kacerovsky-Bielesz

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Kieselbach  
Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer  
PD Dr. Stefan Mennel  
Dr. Johannes Mühleder  
Dr. Reinhard Michel  
Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber  
Dr. Christine Prchla  
Univ.-Prof. Dr. Birgit Rami  
Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany  
Dr. Marietta Stadler  
Univ.-Prof. Dr. Michael Stur  
Dr. Karin Schindler  
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. Die rezente Überarbeitung erfolgte von März 2009 bis September 2009.

\* In alphabetischer Reihenfolge.

## Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose

Michael Roden\*

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

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

### Klassifikation

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

**1. Typ 1 Diabetes:** Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen  $\beta$ -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 Insulin-

mangel (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-Syndrom, Akromegalie), medikamentös-chemisch (z.B.: Glukokortikoide,  $\gamma$ -Interferon), genetische Defekte der Insulinsekretion (z.B.: Formen des Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY) und der Insulinwirkung (z.B.: Lipotropher 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 oralen Glukosetoleranztests (OGTT) gestellt. „Normale“ Nüchtern-Blut-Glukose-Werte sind derzeit als  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 5,6$  mmol/l) im venösen Plasma definiert, wobei niedrigere Werte das Vorliegen von Glukosestoffwechselstörung und Folgeschäden nicht ausschließen. Der Grund dafür liegt in der überwiegend kontinuierlichen Beziehung zwischen Blut-Glukosewerten (nüchtern und 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung) und den Folgeschäden.

**Voraussetzungen:** ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen oder Tests:

- 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;

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

**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

- keine Bestimmung mit Blutzuckermessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet werden;
- Nüchtern bedeutet Bestimmung nach  $\geq 8$  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;

für die Diagnose des Gestationsdiabetes gelten andere als die folgenden Kriterien (siehe ÖDG-Leitlinien zu Gestationsdiabetes).

Der Wert des glykosylierten Hämoglobin A1C (HbA1C) oder des Fruktosamin allein ist nicht zur Diagnosestellung nicht geeignet, sondern dient vor allem zur Verlaufskontrolle der Glykämie. Ein Internationales

Experten-Komitee hat kürzlich eine Empfehlung zur Diagnose des Diabetes mittels **HbA1c** ausgesprochen [3]. Als Begründungen werden unter anderem die Beurteilbarkeit des chronischen Glykämieverlaufes und die Variabilität der Glukosebestimmung aufgeführt. So sollen bei HbA1c-Werte  $\geq 6,5\%$  die Diagnose von Diabetes gestellt werden können und bei HbA1c-Werte von  $\geq 6,0\%$  und  $< 6,5\%$  effektive Maßnahmen zur Prävention eingeleitet werden, wobei niedrigere HbA1c-Werte  $< 6,0\%$  ein erhöhtes Diabetes-Risiko aber nicht ausschließen. Aufgrund dieser Unsicherheiten, der eingeschränkten Aussagekraft unter bestimmten Bedingungen (Hämoglobinopathien, veränderter Erythrozyten-Lebensdauer z.B.: Anämien, Alter) und der nicht ausreichenden Standardisierung der analytischen Methoden, kann die Bestimmung des HbA1c zur Diagnose des **Diabetes** aber derzeit nicht empfohlen werden. Sollten bei Nicht-

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

		Plasma		Vollblut	
		Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
<b>Nüchtern-Wert</b>					
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	$\geq 126$	$\geq 126$	> 110	> 110
	mmol/l	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	> 6,1	> 6,1
<b>2-h Wert (75 g OGTT)</b>					
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	$\geq 200$	$\geq 220$	$\geq 180$	$\geq 200$
	mmol/l	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$

Diabetikern ein HbA1c-Wert  $\geq 6,0\%$  festgestellt werden, ist unbedingt der Diagnose-Prozess mittels Blut-Glukose-Bestimmung einzuleiten.

Seit 1. 4. 2008 wurde mit Übergangsfrist von 2 Jahren ein neuer Referenzstandard für die HbA1c-Bestimmung eingeführt, der die Angabe des HbA1c in neuen Einheiten zur Folge hat [4]. **Die Umrechnung der Werte ist wie folgt: HbA1c „neu“ (mmol/mol) = (HbA1c „alt“ - 2,15%)/0,0915.** Somit entspricht ein HbA1c-Wert von 7% dann 53 mmol/mol. Die bisherige Angabe des HbA1c in % bleibt aber bis 2010 bestehen.

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

#### Manifester Diabetes mellitus

- Klassische Diabetes-Symptome *und* Nicht-Nüchtern-Glukose  $\geq 200$  mg/dl  
oder Nicht-Nüchtern-Glukose  $\geq 200$  mg/dl an 2 verschiedenen Tagen  
oder Nüchtern-Glukose  $\geq 126$  mg/dl an 2 verschiedenen Tagen  
oder Glukose  $\geq 200$  mg/dl, 2 Stunden nach 75 g Glukose (OGTT)

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

- Nüchtern-Glukose  $> 100$  mg/dl, aber  $\leq 125$  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)

#### Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien

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

#### Durchführung:

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

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

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

#### Referenzen

1. Kerner W, Brückel J (2008) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel 3 [Suppl 2]: S131–S132 [Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)]
2. American Diabetes Association (2009) Clinical Practice Recommendations 2009. Diabetes Care 32 [Suppl 1]: S2–S67
3. The International Expert Committee (2009) International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32: 1327–1334
4. Reinauer H, et al (2009) Neuer Referenzstandard für HbA1c. Dtsch Arztebl 106: A805–806

## Typ 2 Diabetes Mellitus-Screening und Prävention

Marietta Stadler<sup>1,2</sup>, Rudolf Prager<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

### Type 2 Diabetes mellitus – screening and prevention

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

### 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 zur Prävention und Früherkennung des T2DM erforderlich.

### Risikofaktoren für T2DM

Ursachen des T2DM sind hauptsächlich auf lebensstilbedingte 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 [4].

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

### 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 [5]. Bei einem Nüchternblutzucker >100 mg/dl sollte ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden [4].

#### Lebensstilmodifikation

Lebensstilmodifikation mit gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität kann nicht nur Entstehen von T2DM verhindern, oder verzögern, sondern wirkt sich insgesamt günstig auf das kardiovaskuläre Risiko und die Lebensqualität aus. Die Diabetes Prevention-Study (DPS) [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.

**Tabelle 1.** Kriterien für Diabetesscreening bei asymptomatischen Erwachsenen [4]

#### Bei Alter ≥45 Jahre

##### Unabhängig vom Alter bei Übergewicht (BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>) und einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren

- Physische Inaktivität
- Verwandte ersten Grades mit Diabetes
- Arterielle Hypertonie (≥140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)
- HDL Cholesterin Männer <35 mg/dl und/oder Triglyceride >250 mg/dl
- Polycystisches Ovarialsyndrom, Geburt eines Kindes mit >4,5 kg Körpergewicht, oder vorangegangener Schwangerschaftsdiabetes
- IFG oder IGT zu einem früheren Zeitpunkt
- Kardio- oder cerebrovaskuläre Erkrankung
- Hoch-Risikopopulation (Asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft)
- Acanthosis nigricans

BMI Body mass index; IFG gestörte Nüchternglukose; IGT gestörte Glukosetoleranz.

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

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. Bei Prädiabetes mit besonders hohem Diabetesrisiko (IFG und IGT und zusätzliche Risikofaktoren wie HbA1c >6%, art. Hypertonie, Dyslipidämie, Verwandter ersten Grades mit Diabetes mellitus) kann auch die Gabe von Metformin erwägt werden [4].

### 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 gesättigte Fettsäuren gedeckt werden. Übergewichtige sollen Gewichtsreduktion von ca. 5–10% des Körpergewichtes durch kalorienreduzierte Diät und körperliche Aktivität erreichen. Bei arterieller Hypertonie sollte die Nahrung kochsalzarm, bei Hyperlipidämie cholesterin- und fettarm und bei Hyperurikämie purinarm sein [4].

### 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 körperlicher Aktivität (30 min/Tag, bzw. 150 min/Woche) motiviert werden [4].

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

### 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–S20
4. Standards of medical care in diabetes – 2009 (2009) *Diabetes Care* 32 [Suppl 1]: S13–S61
5. Screening for type 2 diabetes (2003) *Diabetes Care* 26 [Suppl 1]: S21–S24
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi 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

## Lebensstil: Diagnostik und Therapie

Raimund Weitgasser<sup>1\*</sup>, Helmut Brath<sup>2</sup>, Josef Niebauer<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, Salzburg, Österreich

<sup>2</sup>Diabetes & Stoffwechselambulanz Gesundheitszentrum Wien Süd, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Univ.-Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, 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 ≤10%) und von Eiweiß bei 20% liegen. Die Zufuhr gesättigter Fettsäuren soll unter 10% liegen, Trans-Fette sollen weitgehend gemieden werden. Bei Übergewicht ist die Berücksichtigung des Glykämischen Index bzw. der Glykämischen Last sinnvoll. Der Ballaststoffanteil soll ca. 14 g/1000 kcal betragen und neben Obst und Gemüse durch Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte zugeführt werden.

Als Bewegungsempfehlung gilt 3–7× wöchentlich 30–60 Min. (insgesamt mindestens 150 Min.) Training mit 70–80% der maximalen durch eine Ergometrie bestimmten Herzfrequenz. Zusätzlich sollten 2–3×/Woche jeweils 30 Min. als Krafttraining durchgeführt werden: z.B. Kraftausdauertraining: – Training großer Muskelgruppen, somit 5–8 Übungen erforderlich; 3 Sätze je Übung mit 30–40% der Maximalkraft; 30–40 Wiederholungen; oder Hypertrophietraining: – ebenfalls Training großer Muskelgruppen mit 5–8 Übungen und 3 Sätzen je Übung mit 70–75% der Maximalkraft; 10–12 Wiederholungen.

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

### 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.

Zur Basisdiagnostik des Rauchverhaltens sollte der Grad der körperlichen Abhängigkeit mittels des Fagerström-Tests erhoben werden. Eine mit einem einfachen Handmessgerät durchführbare Messung des exhalatorischen CO-Wertes kann falsche anamnestische Angaben aufdecken und den Erfolg einer Raucherentwöhnung dokumentieren.

### Ziele der Intervention

BMI:	<25 kg/m <sup>2</sup>	optimal
	<27 kg/m <sup>2</sup>	ausreichend
Bauchumfang:	Männer	<102 cm
	Frauen	<88 cm
Nikotin:	Stopp	
Bewegung:	3–7× pro Woche 30–60 Minuten Ausdauertraining (insgesamt mindestens 150 Min.) zusätzlich 2–3× 30 Min. Krafttraining	

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.

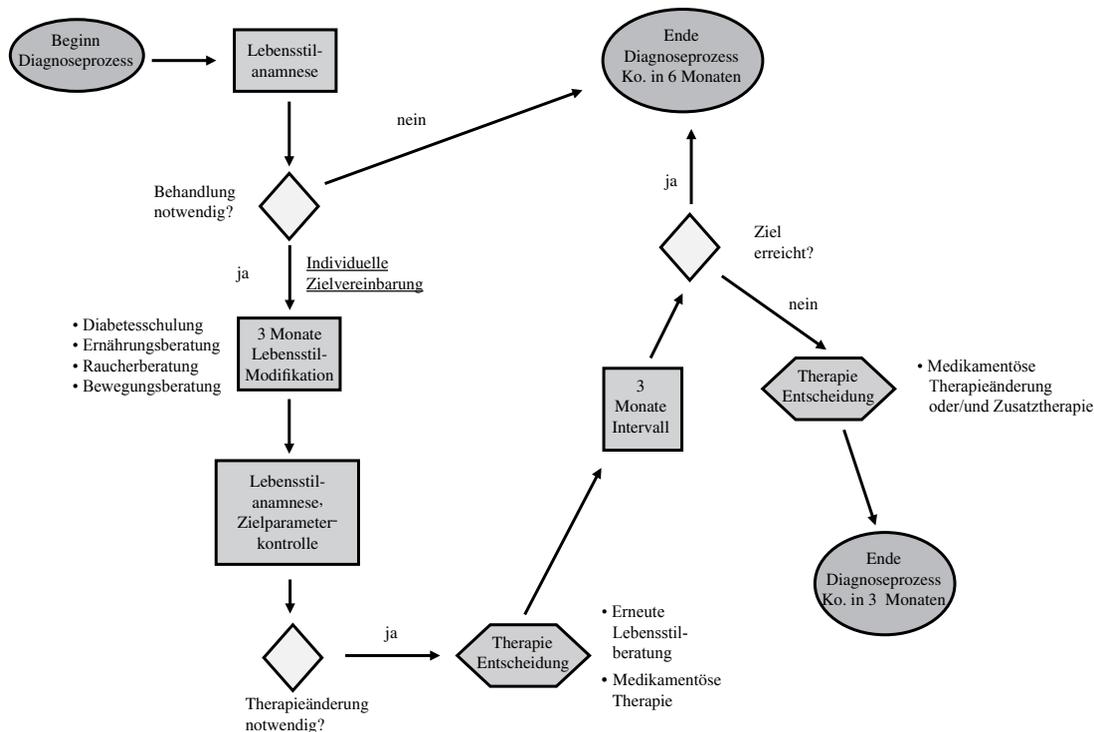


Abb. 1. Lebensstil: Diagnose und Therapie

### Initiale Therapie

Allgemein wirksame Medikamente (Antiadipositaspräparate bei BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, 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], die Global Guidelines for Type 2 Diabetes der International Diabetes Federation 2005 [2] und die Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [3].

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

Die Evidenz zu den Ernährungsempfehlungen basiert auf Untersuchungen in Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus zusammengefasst in einem Technical Review der American Diabetes Association [6]. Vergleichbares gilt für die Bewegung/körperliche Aktivität [7]. Dabei wird – insbesondere für ältere Patienten – der Vorteil einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining betont [8].

Nikotinersatztherapie erhöht den Erfolg einer Raucherentwöhnung im Schnitt um 50 bis 70 % [9], Varenicline erhöht die Erfolgswahrscheinlichkeit um das doppelte bis dreifache (verglichen mit Placebo) und ist im Schnitt Bupropion und Nikotinersatz überlegen [10]. Eventuelle Nebenwirkungen sind zu beachten. Allerdings liegen keine prospektiven Studien für Diabetiker vor.

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 [11–14] und einer Meta-Analyse zur Prävention des Typ 2 Diabetes [15].

### Literatur

1. Clinical Practice Recommendations (2009) Diabetes Care 32 [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 (2008) Diabetes, Sport und Bewegung/DDG Praxisleitlinie. Diabetologie und Stoffwechsel 3 [Suppl 2]: S191–S194
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: 790–797
6. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Moo-

- radian 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. Sigal RJ, Kenny GP, Wassermann DH, Castaneda-Sceppa C, White RD (2006) Physical activity/exercise and type 2 diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 29: 1433–1438
  8. Funnell MM, Nwankwo R, Gillard ML, Anderson RM, Tang TS (2005) Implementing an empowerment-based diabetes self-management education program. *Diabetes Educ* 31: 53–61
  9. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T (2007) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD000146. Last update: November 01, 2007
  10. Cahill K, Stead LF, Lancaster T (2008) Nicotine Receptor Partial Agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD006103. Last update: March 15, 2008
  11. 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
  12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350
  13. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673–1679
  14. 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
  15. 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

Martin Clodi<sup>1\*</sup>, Peter Fasching<sup>2\*</sup>, Friedrich Hoppichler<sup>3\*</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>1\*</sup>, Monika Lechleitner<sup>4\*</sup>, Bernhard Ludvik<sup>1\*</sup>, Rudolf Prager<sup>5\*</sup>, Michael Roden<sup>6\*</sup>, Guntram Schernthaner<sup>7\*</sup>, Hermann Toplak<sup>8\*</sup>, Thomas C. Wascher<sup>9\*</sup>, Raimund Weitgasser<sup>10\*</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin, Salzburg, Österreich

<sup>4</sup> Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>5</sup> 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>6</sup> Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

<sup>7</sup> 1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

<sup>8</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>9</sup> 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

<sup>10</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, 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 Symptomfreiheit sowie Komaprophylaxe nachgeordnete Therapieziele dar.

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

### Therapieziele

Zu den allgemeinen Zielen der Therapie zählen

- Vermeiden von Akutkomplikationen
- Vermeiden von Spätkomplikationen
- Symptomfreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

### Zielwerte

Das HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechsellkontrolle dar. Postprandiale Glukose und Nüchtern-glukose stellen sekundäre und tertiäre Richtgrößen 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)

Diese Ziele sollten nach der Erstdiagnose zügig angestrebt werden. Sie sollten, wenn erreicht, wenn möglich aufrecht erhalten werden. Das sollte unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien und/oder deutlicher Zunahme des Körpergewichtes erreicht werden.

### Individuelle Therapieziele

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.

Das gilt ebenso bei Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis oder längerer Diabetesdauer (>15 Jahre) sowie dann wenn der Therapieerfolg nur mit maximalem Aufwand (Insulin kombiniert mit mehr als 2 oralen antidiabetischen Substanzen) erreicht werden kann.

### Orale Antidiabetika

*Metformin:* Metformin bewirkt eine Zunahme der Insulinsensitivität über eine Hemmung der hepatischen

Gluconeogenese 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 (GFR <60 ml/min), schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, konsumierende 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 $\gamma$  und über die Regulation der Expression verschiedener inulinempfindlicher 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, eine verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet.

**Alpha-Glucosidase Inhibitoren:** Diese Substanzklasse (Acarbose, Miglitol) 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 Therapie-nebenwirkungen, Blähungen und Bauchschmerzen, können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden.

**Sulfonylharnstoffe:** Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon, Glibenclamid) 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 (Repaglinide) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzerdauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Die HbA1c-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0%.

**Gliptine:** Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) als Abbauphemmer des körpereigenen

genen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämie-neigung und sind gewichtsneutral. Auf Grund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär) oder Sulfonylharnstoffen oder aber in Trippelkombination mit Glitazonen eingesetzt. Ihre Wirkung setzt eine verbleibende Sekretionsfähigkeit der Inselzellen voraus. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeigene HbA1c Senkung von ca. 0,8% beobachtet. Primäre Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Auftreten von Harnwegsinfekten sowie von Nasopharyngitiden.

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

### Insuline

S. Kapitel Insulintherapie des Diabetes.

### Formen der Insulintherapie

Mögliche Formen der Insulintherapie sind:

**Basisinsulin:** 1× tägliche Applikation eines NPH Insulins oder eines langwirksamen Analogons.

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

**Mischinsulin:** 1–3× tägliche Applikation einer Mischung (Humaninsulin oder Analogon).

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

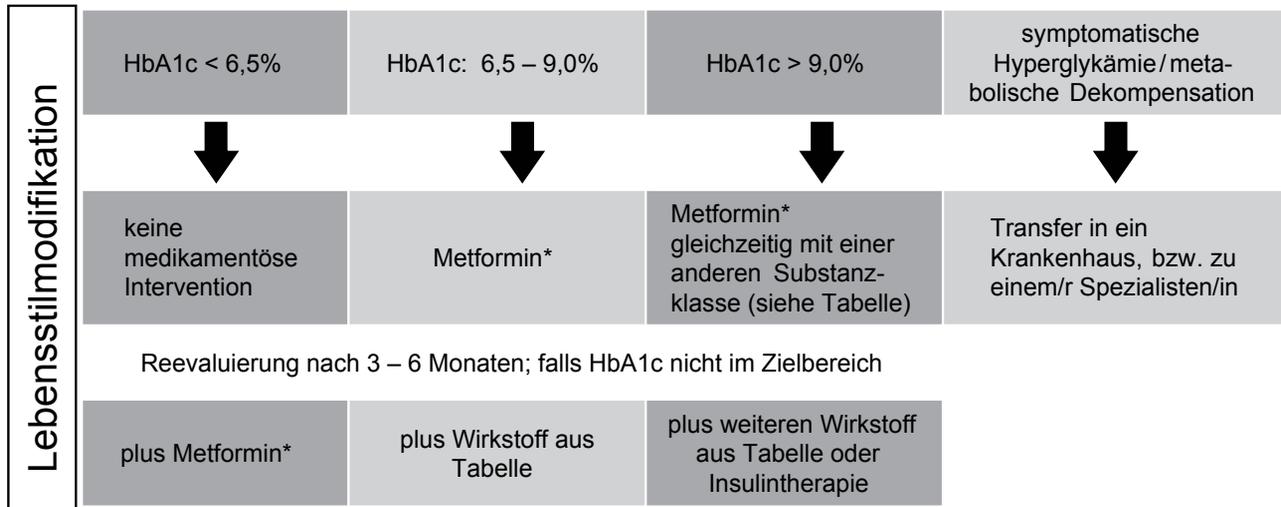
Siehe Abb. 1 zu möglichen Kombinationen von Insulin und oralen Antidiabetika.

### Treat to Target

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

### Evidenzlage

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



Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
<b>Metformin*</b>	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den/die einzelne(n) Patienten/in auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)				
Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
<b>Alpha-Glucosidase-Inhibitoren</b>	↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
<b>DPP-4-Hemmer</b>	↓ bis ↓↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, Gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
<b>Inkretinmimetikum</b>	↓↓	nein	Gewichtsreduktion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
<b>Insulin</b>	↓↓↓	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
<b>Insulinsekretagoga:</b>				
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	↓↓	ja	Gliclazid & Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
<b>Glinide</b>	↓ bis ↓↓	ja	Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle	dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
<b>Thiazolidindione (Glitazone)</b>	↓↓	nein	mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
↓ = <1,0% HbA1c Senkung ↓↓ = 1,0–2,0% HbA1c Senkung ↓↓↓ = >2,0% HbA1c Senkung				

Reevaluierung alle 3 Monate  
 Falls HbA1c nicht im Zielbereich plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie

\*bei BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> / KI / Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle

Abb. 1. Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus 2

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensiviertere Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät, dann aber ebenfalls Insulin und Sulfonylharnstoffen, ausschließlich im Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen überlegen ist wobei eine Verbesserung des HbA1c um 0,9% erreicht wurde. 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].

Die Follow up Untersuchung der UKPDS Population belegt, dass durch intensiviertere Therapie langfristig nicht nur diabetespezifische Komplikationen reduziert werden können sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [4]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ-Diabetes nahe.

UKPDS [4], ADVANCE [5], ACCORD [6] und VADT [7] legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle, erreicht durch intensiviertere Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung erreicht werden sollte und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrecht erhalten werden sollte. Bei Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis oder längerer Diabetesdauer kann wahrscheinlich grundsätzlich eine höheres HbA1c akzeptiert werden.

Diese Interpretation wird auch durch eine rezente Metaanalyse prospektiver Endpunktstudien unterstützt [8].

Die Datenlage für die Gruppe der Glitazone ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention inkonklusiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine grenzwertig positive Endpunktstudie [9] die für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt [10] oder Schlaganfall [11] deutliche Vorteile zeigt. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt diese möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften [12]. Für Rosiglitazon zeigt sich in der RECORD Studie [13] keine Beeinflussung des Herzkreislauftrisikos in der Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu einer Kombination aus mit Metformin und Sulfonylharnstoffen.

In der BARI2D Studie konnte gezeigt werden, dass bei Typ-2 Diabetikern mit KHK und längerer Diabetesdauer kein Unterschied zwischen einer primär Metformin/Glitazon basierten Therapie und einer Insulin/Sulfonylharnstoff basierten Therapie im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen besteht [14].

Eine post-hoc Metaanalyse [15] 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.

Zur Evidenz der Insulintherapie s. Kapitel Insulintherapie des Diabetes.

### 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. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 (15): 1577–1589
5. ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 (24): 2560–2572
6. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 (2): 129–139
8. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373 (9677): 1765–1772
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366 (9493): 1279–1289
10. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators (2007) The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROspective 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 49 (17): 1772–1780
11. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators (2007) Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PRO-

- active (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events 04). *Stroke* 38 (3): 865–873
12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE (2007) Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298 (10): 1180–1188
  13. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team (2009) Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373 (9681): 2125–2135
  14. BARI 2D Study Group (2009) A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360 (24): 2503–2515
  15. 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

## Insulintherapie bei Diabetes mellitus

Monika Lechleitner<sup>1</sup>, Michael Roden<sup>2</sup>, Raimund Weitgasser<sup>3</sup>, Bernhard Ludvik<sup>4</sup>, Peter Fasching<sup>5</sup>, Friedrich Hoppichler<sup>6</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>4</sup>, Guntram Schernthaner<sup>7</sup>, Rudolf Prager<sup>8</sup>, Thomas C. Wascher<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>2</sup>Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

<sup>3</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, Salzburg, Österreich

<sup>4</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>5</sup>5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

<sup>6</sup>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin, Salzburg, Österreich

<sup>7</sup>1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

<sup>8</sup>3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>9</sup>1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

### Insulin therapy of 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 and clinical studies.

### Grundsatzstatement

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

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

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

Als Surrogatparameter für die Therapieziele gelten das Blutzuckertagesprofil und der HbA1c Wert. Entsprechend den grundlegenden Ergebnissen der DCCT-Studie [1–3] lässt sich beim *Typ 1 Diabetiker* mit der Senkung des HbA1c Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen signifikant reduzieren. Da ein Schwellenwert des HbA1c-Wertes unter dem kein Risiko mehr besteht, nicht nachweisbar ist, sind die HbA1c-Werte unter Vermeidung schwerer Hypoglykämien so niedrig wie möglich zu halten. Bei einem HbA1c Wert > 7,5% sollte die Stoffwechseleinstellung sorgfältig überprüft werden.

Für *Typ 2 Diabetiker* konnte in der UKPDS aufgezeigt werden, dass Insulin zur Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte führt, die Reduktion der makrovaskulären Ereignisse war nicht signifikant [5, 6]. Für eine individuelle HbA1c-Zielwertdefinition bei *Typ 2 Diabetes* sprechen die Ergebnisse der ACCORD – und VADT-Studie [7, 8]. Bei einer Studienpopulation mit hohen Ausgangs-HbA1c Werten, einer langen Diabetesdauer mit hoher Prävalenz von klinisch manifesten Spätkomplikationen und einer vorbestehenden komplexen antidiabetischen Therapie, war bei einer raschen Intensivierung der glykämischen Kontrolle und einem Erreichen von niedrigen HbA1c Zielwerten, eine Zunahme der Mortalität zu beobachten. Die Langzeitauswertungen der UKPDS- und die ADVANCE-Studie, deren Studienteilnehmer eine weniger lange Diabetesdauer und keine bzw. eine weniger komplexe Vortherapie aufwiesen, bestätigten bei moderateren Zielwerten die Sicherheit und Vorteile einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei *Typ 2 Diabetes* [6, 9] (siehe Leitlinie antiglykämische Therapie).

### Blutzuckerzielwerte

Zur entsprechenden Anpassung der Insulintherapie und Übertragung der therapeutischen Entscheidungs-

kompetenz auf den Patienten selbst ist die Kontrolle der Glukosewerte durch den Diabetiker eine grundlegende Voraussetzung (siehe Leitlinie Blutzuckerselbstkontrolle). Als Therapieziele bei Typ 1 Diabetes gelten im Rahmen der Selbstkontrollen Glukosewerte von 80 und 110 mg/dL nüchtern bzw. vor den Mahlzeiten, und vor dem Schlafengehen 110 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 beim Typ 1 Diabetiker 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, eine exaktere Anpassung der Insulintherapie und damit insbesondere bei erwachsenen Typ 1 Patienten eine verbesserte glykämische Kontrolle [10].

### Insulinbedarf

Der individuelle *Insulinbedarf bei Typ 1 Diabetikern* 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 Diabetes zur Berechnung des Insulinbedarfs in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim Erwachsenen Typ 1 Diabetes-Patienten 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 Diabetes-Patienten gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinsensitivität. Bei einem nur teilweisen Betazellverlust reduziert die verbliebene Insulinrestsekretionsrate den täglichen Insulinbedarf des Patienten. Für einen Großteil der Patienten muss die Insulindosierung deshalb individuell angepasst werden, unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Insulindefizits, der Insulinsensitivität, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Insulinpräparate, der Nahrungszufuhr und der körperlichen Aktivität.

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

### Insuline

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

Stoffwechselentgleisungen oder Komorbiditäten (perioperative Versorgung) können kurzfristig eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich machen. Insuline stehen als kurzwirksame, langwirksame und Mischinsuline zur klinischen Anwendung zur Verfügung (Tabelle 1 und 2). Der Einsatz kurz- und langwirksamer Insulinanaloga resultiert in einer reduzierten Hypoglykämierate [11–13]. Ergebnisse von Langzeitstudien zur Prävention diabetischer Spätkomplikationen durch Insulinanaloga liegen bislang noch nicht vor. Der Einsatz kurzwirksamer Insulinanaloga in der Schwangerschaft ist möglich.

Als Hauptnebenwirkungen der Insulintherapie gelten die Hypoglykämie und die Gewichtszunahme. Hinsichtlich der Therapie mit Insulinanaloga konnte in retrospektiven Datenauswertungen bei uneinheitlichen Ergebnissen in den Einzelstudien eine potentielle Zunahme des Tumorrisikos unter Insulin Glargin in Monotherapie bei Typ 2 Diabetes nicht sicher ausgeschlossen werden [14].

**Tabelle 1.** Insuline – Wirkkinetik

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	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 15 Insuman Comb 25 Insuman Comb 50	Huminsulin Lilly Profil III	Mixtard 30
Mischinsuline mit Insulinanaloga		Humalog Mix 25 Humalog Mix 50	NovoMix 30 NovoMix 70

## Formen der Insulintherapie

### Konventionelle Insulintherapie

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

### Intensivierte Insulintherapie

Bei dieser Therapieform erfolgt eine getrennte Substitution des basalen und prandialen Insulinbedarfs (Basis-Bolus-Therapie) mit einer Anpassung der Insulindosierung entsprechend der Nahrungszufuhr und der aktuellen Blutzuckerwerte durch den Diabetiker selbst (funktionelle Insulintherapie). Die funktionelle Insulintherapie stellt somit eine auf dem physiologischen Insulinsekretionsmuster beruhende bedarfsgerechte Insulinsubstitution dar, sie hat sich als Standardtherapie in der Behandlung des Typ 1 Diabetes in Europa durchgesetzt. 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, wobei der physiologische Insulinbedarf bei gesunden Probanden in Fastenzustand ca. 1 IE/Stunde beträgt. Vor allem in den frühen Morgenstunden (Dawn), aber auch am Abend (Dusk) steigt der Insulinbedarf leicht auf ca. 1,2–1,4 IE/Stunde an. Die Anpassung der Dosis des Basalinsulins kann anhand von 24-stündigen oder zwei halben Fasttagen ermittelt werden. Für die Substitution stehen NPH-Insuline (In-

sulatard, Insuman basal) und langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir) zur Verfügung. NPH-Insulin wird zur Hälfte morgens und abends verabreicht.

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Humaninsulin) oder kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Glulisin, Lispro) verabreicht. Die Dosierung des prandialen Insulins (1,0–1,5 IE/BE) ergibt sich aus der Menge der zugeführten Kohlenhydrate, tageszeitlichen Schwankungen (am Morgen höhere Dosis), sowie der Anpassung an die Glukosezielwerte. Weitere Korrekturen mit Anpassung an die individuellen Gegebenheiten erfolgen anhand der Glukose-Tagesprofile (Korrekturinsulin). Die Korrekturen im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen entsprechend der Grundregel, dass 1 IE kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40 mg/dL senkt. Angestrebt wird, unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten, eine möglichst normnahe, d.h. den Werten 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 Absenkbarekeit der Basalrate bei körperlicher Belastung (z.B. Sport) und allgemein die Flexibilität [8, 9] (siehe auch Leitlinie Insulinpumpentherapie).

### *Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika*

Bei Typ 2 Diabetes besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Insulin (siehe Leitlinie antiglykämische Therapie bei Typ 2 Diabetes). Die Wahl der Therapieform wird vom Glucophänotyp (Erhöhung des Nüchtern- bzw. postprandialen Blutzuckers) mitbestimmt. Als Einstieg in die Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes kommt die Erweiterung der Therapie mit oralen Antidiabetika durch ein meist abendlich verabreichtes Basisinsulin (NPH-Insulin bzw. langwirksamen Insulinanalogon) zur Anwendung. Einzelstudien und Meta-Analysen konnten aufzeigen, dass die Kombination von oralen Antidiabetika und Insulin bei Typ 2 Diabetikern zu einer bis zu 40%igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt [17]. Die Kombination mit Metformin bewirkt eine geringere Gewichtszunahme in Folge der Insulintherapie.

Die Erweiterung einer initialen Therapie mit Metformin durch Basisinsulin wird auch in den rezenten Empfehlungen der EASD und ADA zur antiglykämischen Behandlung des Typ 2 Diabetes angeführt [18].

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

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

### Literatur

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 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 (2009) Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* [Suppl 1]: S3–S61
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group) (1998) Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–852
6. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW (2008) 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139
9. ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572
10. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (2008) Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1464–1476
11. Hirsch IB (2005) Insulin analogues. *N Engl J Med* 352: 174–183
12. 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
13. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A (2007) Long-acting insulin analogies versus NPH-insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD005613
14. Smith U, Gale EM (2009) Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52: 1699–1708
15. 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: 705–711
16. 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
17. Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Ruiten GEHM (2004) Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *Cochrane Database* CD003418
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranin E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2009) Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52: 17–30

## Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

Guntram Schernthaner<sup>1\*</sup>, Helmut Baumgartner<sup>2</sup>, Monika Lechleitner<sup>3\*</sup>, Gert Mayer<sup>4</sup>, Jörg Slany<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfsstiftung, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>4</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>5</sup> 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 2,2-fach 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].

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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, wenngleich 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  $\beta$ -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 Kombinations-therapie 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-

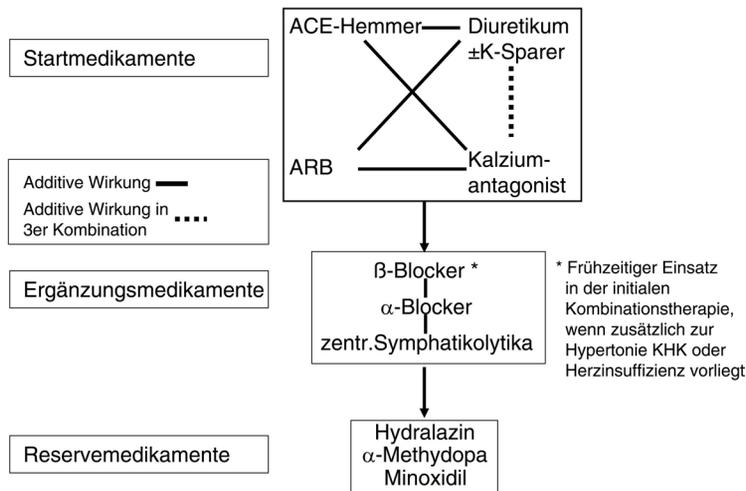


Abb. 1. Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

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: 713–720
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
7. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O (2005) Should beta-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\*

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, 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 oder aber manifester KHK sollte ein LDL Cholesterin von < 70 mg/dl angestrebt werden.

### 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

\* Für den Ausschuss Leitlinien.



## Literatur

1. NCEP Expert Panel (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 285: 2486–2497
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 trials of statins. *The Lancet* 366: 1267–1278
3. HPS Study Group (2003) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 361: 2005–2016
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\*

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, 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 Diabetes mellitus 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 ab dem 40. Lebensjahr oder aber mit zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor behandelt werden sollte.

Mangels Evidenz sollte unter einem Alter von 30 Jahren keine Thrombozytenaggregationshemmung in der Primärprävention erfolgen.

### 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 (gegebenenfalls in Kombination mit Acetylsalicylsäure) indiziert.

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

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

### 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].

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

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

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

### Literatur

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 373: 1849–1860
2. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tononi G, Brown DL (2006) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 295 (3): 306–313
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators (2008) Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 300 (18): 2134–2141

4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group;

Royal College of Physicians Edinburgh (2008) The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 337: a1840

## Die diabetische Neuropathie

Monika Lechleitner<sup>1,\*</sup>, Heidemarie Abrahamian<sup>2</sup>, Mario Francesconi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>2</sup>Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum 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 diabetischen Neuropathie werden Störungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktion zusammengefasst, die in Folge des Diabetes mellitus auftreten und mit vielfältigen klinischen Symptomen einhergehen [1].

Typische Symptome der diabetischen Polyneuropathie finden sich bei zumindest 30% aller Diabetiker, vor allem bei gezielter Befragung [1, 2]. Anzeichen einer diabetischen Polyneuropathie können jedoch bereits bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz beobachtet werden. In der MONICA/KORA-Studie betrug die Prävalenz der Neuropathie 28,9% bei Diabetikern und 13% bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz [3]. Durch eingehendere diagnostische Maßnahmen, wie Prüfung der Sehnenreflexe, der Vibrationsempfindung, sowie Schmerz- und Temperaturdiskriminierung, werden die Fehlfunktionen und Defizite in Folge einer Neuropathie gezielt erfasst. Durch die damit mögliche Diagnose einer schmerzlosen nahezu symptomlosen Form der Polyneuropathie steigt die Häufigkeit der diabetischen Polyneuropathie bei manifesten Diabetikern auf etwa 66% an [4, 5]. 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 Spätkomplikationen [6–8]. In die Entwicklung der diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die in Folge der Hyperglykämie auftreten [9].

Dazu zählen die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion [10], oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [11], Funktionsstörungen von Struktur- und Funktionsproteinen durch die nicht-enzymatische Glykierung, Störungen im Metabolismus der n-6-essentiellen Fettsäuren und Prostaglandinen mit Änderung der Struktur der Nervenmembranen, sowie ein Mangel an neurotrophen Faktoren und immunologische Mechanismen mit Bildung von Antikörpern gegen neurale Strukturen [12]. Die Serumkonzentration inflammatorischer Zytokine und von Osteoprotegerin zeigten bei Patienten mit Neuropathie erhöhte Werte [13]. Differentialdiagnostisch müssen weitere Formen der Neuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin B12 Mangel, Virusinfektionen (Neuroborreliose, HIV-Infektion), Paraproteinämien und ein paraneoplastisches Geschehen, sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie.

### Klinisches Erscheinungsbild

#### *Distale symmetrische sensomotorische Polyneuropathie*

Die distale symmetrische sensible Polyneuropathie stellt mit bis zu 70% die klinisch häufigste Manifestationsform dar [1, 2].

Die Patienten berichten typischerweise über Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl an den unteren und oberen Extremitäten. Die Beschwerden breiten sich stumpf- 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. Bei ausgeprägten Tiefensensibilitätsstörungen kann es zum Bild der Ataxie kommen.

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

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

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

### *Mononeuropathie*

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

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

### *Diabetische Radikulopathie*

Diese Form der Neuropathie betrifft die segmentalen thorakalen Spinalnerven [13]. Klinisch finden sich ein- oder doppelseitige gürtelförmige Schmerzen thorakal oder abdominal, Paresen im Bereich der Abdominalmuskulatur und Sensibilitätsausfälle.

### *Diabetische Amyotrophie*

Diese seltene Variante der diabetischen Polyneuropathie tritt vor allem bei Diabetes mellitus Typ 2 und im fortgeschrittenen Lebensalter auf. Die diabetische Amyotrophie als unilaterale schmerzhafte Neuropathie kann sowohl den lumbosakralen Bereich, wie auch den Plexus brachialis betreffen [14]. Die Patienten berichten über Schmerzen und deutliche Funktionseinschränkungen, wie Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen, aufgrund rasch progredienter atrophierender Paresen der Oberschenkelmuskulatur. Differentialdiagnostisch muß diese Form deshalb von orthopädischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Die Prognose der diabetischen Amyotrophie ist jedoch günstig.

### *Autonome Polyneuropathie*

Grundsätzlich kann die autonome Polyneuropathie alle Organsysteme betreffen. Klinisch besonders 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 [15, 16]. 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 [6].

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

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

## **Diagnostik**

### *Anamnese*

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

### *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, Temperaturdiskriminierung, Lagesinn und Stimmgabeltest [7, 19]. Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung der diabetischen Neuropathie angeführt [19, 20]. Als Diagnosekriterien gelten ein Neuropathie-Defizit-Score von 6 bis 8 oder ein Neuropathie-Defizit-Score von 3 bis 5 mit einem Neuropathie Symptome Score von 4 bis 6.

Mittels neurophysiologischer Untersuchung (Nervenleitgeschwindigkeit, Nervenaktionspotentiale, Elektromyographie) erfolgt eine weitere Quantifizierung der Neuropathie. Neuropathie Screening Scores, wie der Michigan Score [22] oder die Rochester Diabetic Neuropathy Study Group [4], 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 mm Hg) [15, 16].

### 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 [23]. Aus Analysen nach Abschluss der DCCT-Studie geht hervor, dass die prophylaktische Wirkung einer verbesserten glykämischen Kontrolle auch nach Jahren erhalten bleibt [24].

Auch nach Pancreastransplantation wurde eine verzögerte Progression der diabetischen Polyneuropathie beschrieben [7].

Für Typ 2 Diabetiker bestätigte die UKPDS den Vorteil einer verbesserten glykämischen Kontrolle mit einer signifikanten Reduktion aller diabetischen Endpunkte um 12% [25]. Hinsichtlich der Neuropathie allerdings fanden sich erst unter einem langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren weniger pathologische Biothesiometriebefunde im intensiv behandelten Arm. Auch in der rezenten 10-Jahre-Langzeitanalyse der UKPDS fand sich hinsichtlich der verbesserten glykämischen Kontrolle ein über den Studienzeitraum hinaus anhaltend günstiger Effekt auf die mikrovaskulären Spätkomplikationen [26].

Der Effekt einer verbesserten glykämischen Kontrolle ist bei langdauerndem Typ1 und Typ 2 Diabetes in Bezug auf die Prognose der Neuropathie weniger deutlich. In der Oslo- [27] und Stockholm-Studie [28], an der Typ 1 Diabetiker mit einer mittleren Diabetesdauer von 13 bzw. 17 Jahren teilnahmen, waren lange Behandlungszeiträume notwendig, um Effekte auf die Neuropathie aufzuzeigen. Bei Typ 2 Diabetikern in der ADVANCE [29] und dem VA-Diabetes Trial [30] fanden sich bei langer Diabetesdauer keine signifikanten Effekte der verbesserten glykämischen Kontrolle auf die Neuropathie.

##### 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. Zumindest einmal jährlich sollte bei Diabetikern eine Screeninguntersuchung zur Erfassung der Symptome einer diabetischen Neuropathie stattfinden.

Eine orthopädische Beurteilung und, bei Fehlstellungen, eine Anpassung von Schuheinlagen und Versorgung mittels orthopädischem Schuhwerk ist anzuraten.

#### Thioctsäure

In Deutschland wird die Thioctsäure seit Jahren zur Therapie der diabetischen Neuropathie empfohlen. Die Substanz weist antioxidative Eigenschaften auf, verbessert in tierexperimentellen Untersuchungen den nervalen Blutfluss und steigert die Synthese und Sekretion neuraler Wachstumsfaktoren.

Die Ergebnisse der ALADIN und SYDNEY Studien weisen auf eine günstige Einflussnahme der Thioctsäure (alpha-Liponsäure) auf die diabetische Polyneuropathie hin [31–33], wobei eine uneinheitliche Symptombewertung die umfassende Aussage zur Effektivität von Thioctsäure erschwert. Entsprechend den vorliegenden Studienergebnissen wird eine initiale parenterale Therapie mit einer Tagesdosis von 600 mg Thioctsäure empfohlen, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie [34]. Ein Vorteil der alpha-Liponsäure ist die geringe Rate an Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen.

#### Symptomatische Therapie

Die symptomatische Behandlung der diabetischen Polyneuropathie erfolgt durch Antidepressiva [34–36], Antiepileptika, wie Gabapentin und Pregabalin [37], sowie Analgetika und Capsicain, als lokal hyperämisierende Substanz. Rund 20–50% der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen. Bei therapierefraktären Schmerzen bietet die elektrische Rückenmarkstimulation eine weitere Behandlungsoption.

Zum Teil können physikalischen Therapiemaßnahmen, einschließlich der transdermalen Elektrostimulation, eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik bewirken.

#### Antidepressiva

Die schmerzhemmende Wirkung trizyklischer Antidepressiva ist unabhängig 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 selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI), wie Duloxetin (Cymbalta), weisen eine geringere Nebenwirkungsrate auf [34, 36].

#### Antiepileptika

Gabapentin (Neurontin) wurde als sogenanntes „neues Antiepileptikum“ auch hinsichtlich der Wirksamkeit bei diabetischer Neuropathie untersucht und zeigt eine günstige Einflussnahme auf die Beschwerdesymptomatik [36]. 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, Tramabene, Tramdolor) 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 [37]. 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 [15, 16]. Bei der erektilen Dysfunktion Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) [18].

### Aktuelle experimentelle Aspekte in der Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Aldosereductaseinhibitoren, wie auch die Substitution von C-Peptid und neurotrophen Substanzen stehen bislang nicht für die routinemäßige klinische Anwendung zur Verfügung [34, 36].

### Diabetischer Fuß

Das diabetische Fußsyndrom ist eine häufige und schwerwiegende diabetische Spätkomplikation. Zumindest 5% aller Diabetiker entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung diabetische Fußprobleme [36, 38, 39]. 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 Durchblu-

tung 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 Diabetesezentrum erfolgen [40, 41]. 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

1. Ziegler D, Gries FA (1992) Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1: 24–28
2. 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
3. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al (2008) KORA study group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg study Survey S2 and S3. *Diabetes Care* 31: 464–469
4. 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
5. 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
6. 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
7. Simmons Z, Feldman EL (2002) Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 15: 595–603
8. 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
9. Sima AA, Sugimoto K (1999) Experimental diabetic neuropathy. An update. *Diabetologia* 42: 773–788
10. 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
11. 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
12. 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
13. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A (2009) Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2157–2163

14. Thomas PK (2003) Focal and multifocal neuropathies. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds) Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart New York, pp 202–204
15. Ziegler D (2001) Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep* 3: 216–227
16. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freema R (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553–1579
17. Siracusano S, d'Alòia G, Lentini MG, Silvestre G (2002) Diabetic cystopathy. *Diabet Nutr Metab* 15: 41–44
18. Morano S (2003) Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest* 26: S65–S69
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al (2006) Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 years after trial. *Diabetes Care* 29: 340–344
25. 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
26. Holman RR, Paul SK, Bethal MA, et al (2008) 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1584
27. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al (1994) The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients. The Oslo study. *Diabetologia* 37: 579–584
28. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J (1996) Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose levels: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-years follow up. *Diabetologia* 31: 1483–1488
29. ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572
30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al (2009) Intensive glucose control and complications in American Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 8: 129–139
31. 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
32. 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
33. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, et al (2003) The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 26: 770–776
34. Ziegler D (2008) Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 31 (S2): 255–261
35. Spruce MC, Potter J, Coppini DC (2003) The pathophysiology and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Medicine* 20: 88–98
36. American Diabetes Association (2009) Standards of medical care in diabetes – 2009 *Diabetes Care* [Suppl 1]: S3–S61
37. Davis MP (2006) What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 15: 363–372
38. American Diabetes Association (2002) Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 25 [Suppl 1]: S61–S70
39. Watkins PJ (2003) The diabetic foot. *BMJ* 326: 977–979
40. Jeffcoate WJ, Harding KG (2003) Diabetic foot ulcer. *Lancet* 361: 1545–1551
41. Most RS, Sinnock P (1983) The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 8: 87–91

## Diabetischer Fuß

Monika Lechleitner<sup>1\*</sup>, Heidemarie Abrahamian<sup>2</sup>, Mario Francesconi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>2</sup>Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Österreich

### The diabetic foot

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

### 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 traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt. Bei 85% dieser diabetesbezogenen Amputationen ist eine vorangehende ulceröse Läsion erhebbar.

### Diagnostik

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

Die diagnostischen Maßnahmen umfassen die Anamnese (Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Mehrbelastung, Auftreten von Fehlstellungen, Verletzungen, schlecht heilenden Wunden, Kältegefühl), Untersuchungen auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie (siehe Kapitel Neuropathie) [3], Untersuchungen auf das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung (PAVK) (Gehstrecke, Fußpulse, Knöchel-Arm-Index < 0,9 – kann bei Vorliegen einer Mediasklerose verfälscht sein) (Tabelle 1) [4, 5], sowie die Inspektion des Fußes (Hautveränderungen, Mykose, Nagelstruktur, orthopädische Deformierungen) und der Schuhe. Als schwerste Form einer orthopädischen Fehlstellung gilt der Charcot Fuß, bei welchem in Folge der Neuropathie und ausgeprägter össärer Veränderungen mit Gelenksmitbeteiligung eine massive Fuß-Deformität auftritt [6].

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

**Abb. 1.** Differentialdiagnose neuropathischer oder ischämischer Fuß

**Tabelle 1.** Diagnostische Kriterien für PAVK entsprechend ABI [4]

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

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

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 [7], 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 Ulcus) sollte die Zuweisung an ein Zentrum für den diabetischen Fuß erfolgen (Diagramm, Abb. 2).

### Zielwerte

Ziel ist als Screeningmaßnahme eine grundsätzlich jährliche Fußuntersuchung bei allen Diabetikern, bei einem erhöhten Risikobereich müssen Kontrollen in entsprechend kürzeren Intervallen erfolgen [1, 2]. Die Klassifikation des Risikos erfolgt anhand des Vorliegens einer Neuropathie, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder orthopädischer Fehlstellungen.

Als grundlegende therapeutische Maßnahmen gelten die Optimierung der glykämischen Kontrolle und der antihypertensiven Therapie, sowie die Schulung von Patienten und Angehörigen [7]. Bei Vorliegen einer manifesten Neuropathie ist dabei insbesondere das Risiko für unerkannte Läsionen zu berücksichtigen

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

Abb. 2. Klassifikation des diabetischen Fußsyndrom nach Wagner

(Vermeiden von Barfußlaufen, Vermeiden von Heizdecken, Temperaturkontrolle bei Bädern, Fußinspektion). Die Therapie der Neuropathie erfolgt entsprechend der im Kapitel diabetische Neuropathie angeführten Empfehlungen. Hinsichtlich der PAVK umfassen die diagnostischen Maßnahmen im weiteren Ultraschall- und Duplexsonographie, sowie angiographische Verfahren. Die Revaskularisation gilt als zentrales Ziel.

### Therapieziel

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

### Literatur

- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM (1998) Evaluation of a diabetic foot screening and prevention programme. *Diabetes Med* 15: 80–84
- American Diabetes Association (2009) Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* [Suppl 1]: S3–S61
- Boulton AJM, Malik RAV, Arezzo JCA, Sosenko JM(2004) Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 27: 1458–1486
- American Diabetes Association (2003) Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 26: 3333–3341
- Mohler ER, 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criquo MH, Hiatt WR, Hirsch AT (2004) Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med* 9: 253–260
- 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. St. Louis, CV Mosby, pp 439–466
- Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ (2002) Patient education for prevention diabetic foot ulceration: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am* 31: 633–658

## Diabetische Nephropathie – Update 2009

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

Martin Auinger<sup>1</sup>, Roland Edlinger<sup>1</sup>, Friedrich Prischl<sup>2</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>3</sup>, Rudolf Prager<sup>1</sup>, Gert Mayer<sup>4</sup>, Michael Roden<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

<sup>2</sup> IV. Interne Abteilung/Bereich Nephrologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

<sup>3</sup> Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>4</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>5</sup> Deutsches Diabeteszentrum Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

### Diabetic nephropathy – update 2009

**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.

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

In Österreich waren im Jahr 2008 32% der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (29% 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 erfolgreicherer 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 ( $\geq 300$  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 [1].

### Definition der diabetischen Nephropathie

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

Weiters ist eine über viele Jahre langsam fortschreitende Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und ein damit verbundener Anstieg der Retentionsparameter zu beobachten, wobei vor allem bei Typ 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. Abzugrenzen sind von der diabetischen Nephropathie Patienten mit Nierenerkrankung und Diabetes mellitus als Begleiterkrankung sowie ein Posttransplantations-Diabetes, auch wenn die Behandlung nur teilweise unterschiedlich ist (z.B. Änderung der immunsuppressiven Therapie).

### Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Ab Stadium 2 ist eine Nephrologische Begutachtung zu empfehlen, die Diagnose der ausschließlich diabeti-

schen 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.

## Bestimmung der Kreatinin-Clearance

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

aus, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht.

Die in der Tabelle 2 angegebenen Formeln zur Schätzung der Kreatinin-Clearance (Cockroft-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 [3, 4]. Bei derartigen Fehlermöglichkeiten muss die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der 24 h-Harnsammlung gemessen werden.

Die heute bevorzugt empfohlene eGFR mittels MDRD-Formel ist im Bereich zwischen 20 und

**Tabelle 1.** Modifiziert nach der Einteilung der National Kidney Foundation [2]

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

<sup>1</sup> Per definitionem muss die Albuminurie über mindestens 2–4 Wochen persistieren (siehe auch „falsch positive Befunde“ im Text). <sup>2</sup> Per definitionem muss die Nierenschädigung bzw. Niereninsuffizienz über mindestens 3 Monate persistieren. *KDOQI* Kidney disease outcome quality initiative. <sup>3</sup> Tatsächlich gemessene Kreatinin-clearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – siehe Text. <sup>4</sup> *KHK* Koronare Herzkrankheit; *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit; *cAVK* zerebrale arterielle Verschlusskrankheit.

**Tabelle 2.** Mathematische Schätzung der Kreatinin-clearance (als Maß für die GFR) und der glomerulären Filtrationsrate – eGFR

1) Kreatinin-clearance geschätzt – Formel nach Cockroft und Gault:

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

2) Kreatinin-clearance gemessen:

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

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

$$\text{GFR ml/min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ KÖF} = 175 \times (s_{\text{Krea}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$$

*C<sub>Krea</sub>* Kreatinin-clearance; *s<sub>Krea</sub>* Serumkreatinin mg/dl; *u<sub>Krea</sub>* Urin-Kreatinin mg/dl; *KÖF* Körperoberfläche; *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease-Studie – eGFR-Kalkulator (4 Varianten) im Internet zu finden [4].

**Tabelle 3.** Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode

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

60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> validiert. Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry) Goldstandard 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 [5].

### Diagnostik der diabetischen Nephropathie

#### Screening auf Mikroalbuminurie

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

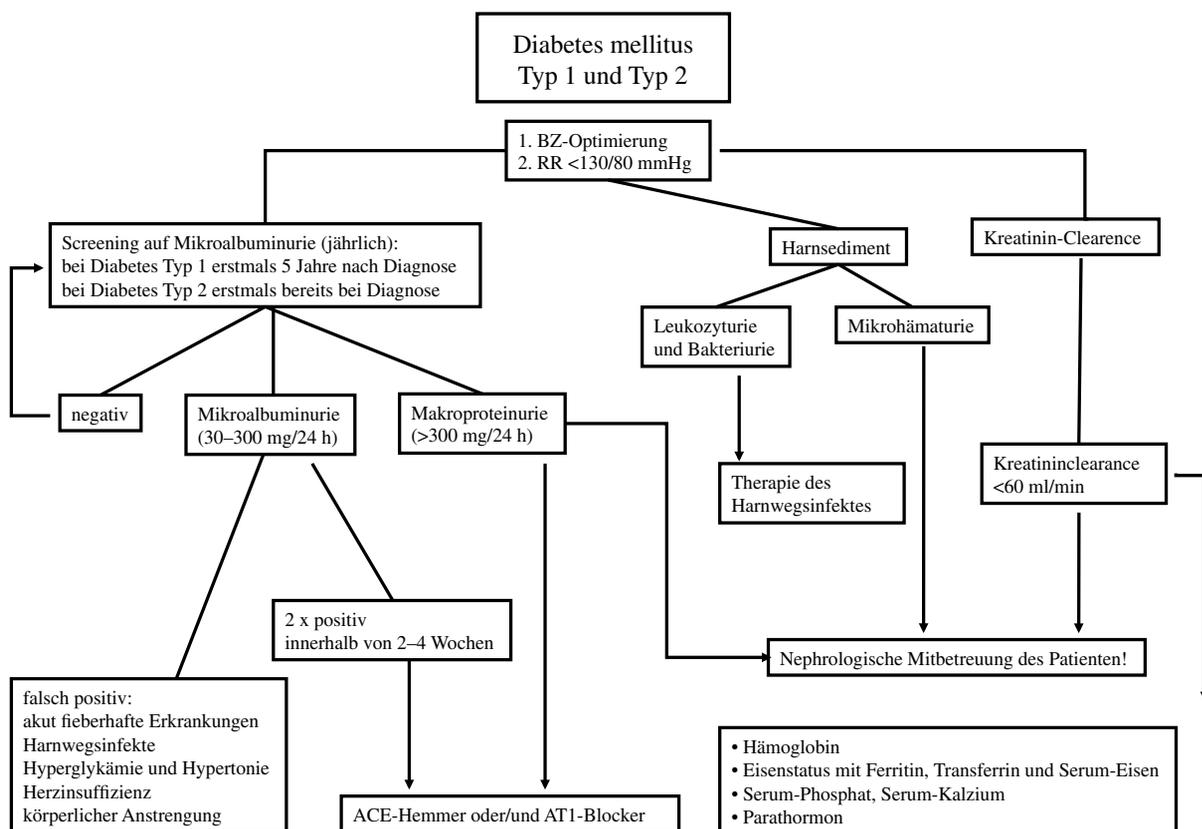
Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode (siehe Tabelle 3).

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

Falsch positive Befunde finden sich z.B. bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin Ratio bzw. im fortgeschrittenen Stadium die Protein/Kreatinin Ratio zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 1.

#### Differentialdiagnosen der diabetischen Nephropathie

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



**Abb. 1.** Konklusives Flussdiagramm

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ1 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 häufig 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, Amyloidose).

### 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. Bei morbidem Adipositas ist ein chirurgisches Vorgehen mit Magenbypass zu überlegen zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich neben verschiedenen günstigen metabolischen Effekten auch eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Nierenfunktion ergeben kann.

Ab Stadium 2 ist eine nephrologische Begutachtung zu empfehlen. Dabei muss die Diagnose der ausschließlich diabetischen Nephropathie gesichert und mögliche Differentialdiagnosen (siehe oben) ausgeschlossen werden.

Ab Stadium 3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen obligat erfolgen. Siehe auch Flussdiagramm.

Ab Stadium 4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nieren- oder eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation zu prüfen und eventuell eine präemptive Transplantation anzustreben.

### Diabeteseinstellung

Bei Typ 1 und Typ 2 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*

- Hinsichtlich Glucosidasehemmern bestehen keine Einwände.

- Metformin ist wegen der erhöhten Gefahr einer Lactacidose bei Frauen über einem Serum-Kreatinin von 1,4 mg/dl und bei Männern ab 1,5 mg/dl (entspricht einer eGFR von ca. 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 werden. Bei Glimepirid und Glicicid ist häufig eine Dosisreduktion erforderlich. Lediglich bei Gliquidon (nur 5% renal eliminiert) ist keine Dosisanpassung notwendig.
- Bei Verwendung von Gliniden ist ebenso auf eine Dosisreduktion zu achten.
- Glitazone können unter Berücksichtigung der erhöhten Neigung zu Natrium- und Flüssigkeitsretention unter engmaschiger klinischer Kontrolle eingesetzt werden, sie sind kontraindiziert bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz.
- GLP-1 Analoga (Exenatide) und DDP-4 Hemmer (Sitagliptin und Vildagliptin): Dosishalbung im Stadium 3 und 4 der renalen Insuffizienz, Daten zur längerfristigen Anwendung im Stadium 4 und 5 fehlen.
- Bei Insulinen ist auf eine Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.

### 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 1-Rezeptorblocker) verabreicht werden [6]. Der Zielblutdruck bei Patienten mit Proteinurie größer 1 Gramm/die (mit oder ohne erhöhtem Serumkreatinin) liegt bei 125/75 mm Hg. Bei Bedarf sollten zusätzlich zu ACE Hemmern primär Diuretika oder (vorzugsweise nicht Dihydropyridin-) Kalziumantagonisten eingesetzt werden [7].

#### *Typ 2 Diabetes*

Der Zielblutdruck von Patienten mit Typ 2 Diabetes liegt <130/80 mm Hg, bei Patienten mit einer Proteinurie größer 1 Gramm/die <125/75 mm Hg [8]. Eine Therapie mit einem ACE Hemmer kann die Inzidenz der Mikroalbuminurie reduzieren [9], 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 die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems als zentral, wozu neuerdings auch ein direkter Renininhibitor (Aliskiren) hinzukommt. Weiters sind sehr häufig Kombinationen mit allen anderen Antihypertensiva (Auswahl abhängig von

weiteren Begleiterkrankungen) erforderlich um das genannte Blutdruck-Therapieziel dauerhaft zu erreichen. Aufgrund einer rezenter Studie (ONTARGET) ist bei Kombination von ACE Hemmern und Angiotensin 1-Rezeptorblockern zwar von einer Reduktion der Proteinurie auszugehen, jedoch auch potentiell von einem beschleunigtem Erreichen renaler Endpunkte, sodass hier Vorsicht bzw. Abwarten weiterer Auswertungen ange-sagt ist [10].

### Zielwerte diabetische Nephropathie

- RR  $\leq$  125/75 mm Hg
- HbA1c  $<$  7 (6,5)%
- LDL-Cholesterin  $<$  100mg/dl – bei manifester koronarer Herzkrankheit  $<$  70mg/dl
- HDL-Cholesterin  $>$  40mg/dl
- Triglyzeride  $<$  150mg/dl
- Hämoglobin 11–12 g/dl
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8 bis 1 g/kg Körpergewicht
- 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: Hydrierung mit 0,9% NaCl-Lösung (1 ml/kg/h für 12 h vor bis 12 h nach Kontrastmittel-Gabe) oder alternativ mit isotoner Natriumbicarbonatlösung (3 ml/kg/h über 1 h vor und 1 ml/kg/h über 6 h nach Kontrastmittel-Gabe) [11]. Zusätzlich (wenngleich nicht endgültig in der Literatur abgesichert) N-Acetylcystein 2  $\times$  täglich 600–1200 mg oral am Tag vor und am Tag der Untersuchung
- Multifaktorielles Risikofaktor-Management (inkl. Exercise)
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleit-Medikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Achten auf Antibiotikatherapie von Harnwegsinfekten (Restharn?)

### Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

- Je nach Nephropathie-Stadium mindestens 2–4  $\times$  jährliche Kontrollen
- HbA1c, Lipide
- Bestimmung der Albuminausscheidung
- Bestimmung der Retentionsparameter und Elektrolyte (Kreatinin, BUN, Kalium)
- Bestimmung der Kreatinin-Clearance
- Blutdruck-Selbstmessung mit Protokollierung, eventuell 24 h-Blutdruckmessung

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

- Blutbild
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrin-sättigung, Serum-Eisen
- Serum-Phosphat, Serum-Calcium
- Parathormon, Vitamin D
- Bestimmung der Blutgase insbes. bei Kreatinin-clearance  $<$  30 ml/min (Vorliegen renaler Azidose?)
- Cave Hyperkaliämie beim Einsatz von Antihypertensiva wie Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmern, Angiotensin1-Rezeptorblockern, Renininhibitoren
- 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 Nierenerkrankung Veranlassung einer nephrologischen Begutachtung des Patienten.

### Evidenzlage

Die Basis stellen die Empfehlungen der American Diabetes Association [12] und der Deutschen Diabetesgesellschaft dar [13]. Diese Leitlinien werden durch die KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease der National Kidney Foundation ergänzt [14].

Die Senkung des Risikos und der Progression der diabetischen Nephropathie durch eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung ist sowohl für den Typ 1 [15] als auch den Typ 2 Diabetes [16] gut gesichert (Evidenz Härtegrad A).

Die frühzeitige Etablierung einer antihypertensiven Therapie mit Hemmung des Renin-Angiotensin Systems kann bereits ab dem Stadium der Mikroalbuminurie die Progression der diabetischen Nephropathie verlangsamen und bei bereits vorliegender Proteinurie und Niereninsuffizienz auch das Fortschreiten bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz reduzieren [17–19]. 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 Angiotensin 1-Rezeptorblockern.

### Literatur

1. Nephropathy in Diabetes (2004) *Diabetes Care* 27: 79–83
2. KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1–266 (2002)
3. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum

- creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461–470
5. 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: 2069A
  6. 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* 271: 275–279
  7. 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
  8. KDOQI (2004) Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43: 1–290
  9. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al (2004) Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941–1951
  10. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al (2008) Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 372: 547–553
  11. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ (2008) Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 120: 742–748
  12. American Diabetes Association (2009) Standards of medical care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 32: S13–61
  13. Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E (2008) Diabetische Nephropathie – Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft, aktualisierte Version 2008. *Diabetologie und Stoffwechsel* 3: S143–S146
  14. KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49: S12–S154
  15. 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: 977–986
  16. UKPDS (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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853
  17. 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
  18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869
  19. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al (2001) The Effect of Irbesartan on the development of Diabetic Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878

## Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung

Michael Stur<sup>1</sup>, Stefan Egger<sup>2</sup>, Anton Haas<sup>3</sup>, Gerhard Kieselbach<sup>4</sup>, Stefan Mennel<sup>5</sup>, Reinhard Michl<sup>6</sup>, Michael Roden<sup>7\*</sup>, Ulrike Stolba<sup>1</sup>, Andreas Wedrich<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Augenheilkunde, St. Johanns Spital, Salzburg, Österreich

<sup>3</sup> Univ.-Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>4</sup> Univ.-Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>5</sup> Abteilung für Ophthalmologie, Phillips Universität Marburg, Marburg, Deutschland

<sup>6</sup> Abteilung für Augenheilkunde, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

<sup>7</sup> 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

<sup>8</sup> Abteilung für Augenheilkunde, Krankenhaus Rudolfstiftung, 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 Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft besteht, die sich zu dieser Mitarbeit bereit erklärt haben. Als Grundlage für diese Richtlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem Publikationen der American Academy of Ophthalmology [1–4] und der Deutschen Diabetesgesellschaft [5] verwendet. Die Empfehlungen entsprechen dem Stand der Wissenschaft vom April 2009. 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 Retinopa-

thie (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 intensivierten Insulintherapie, Umstellung von oraler auf Insulintherapie) [15], und Hyperlipidämie [16, 17]. Bei chronischer Hyperglykämie korreliert nicht die Geschwindigkeit, sondern das Ausmaß der erforderlichen Blutzuckersenkung mit einer Progredienz der DRP. Eine optimale Einstellung des Diabetes reduziert sowohl deutlich das

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

Risiko des Auftretens einer DRP als auch die Gefahr einer 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 Kapillarakklusion 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 Mikroneurysmen oder fleckförmigen Blutungen und von Veränderungen der Venen (Vensenschleifen, Perlschnurvenen) gestellt werden, während Auftreten und Anzahl von Cotton-Wool Herden („weichen Exsudaten“) nur geringe prognostische Bedeutung haben [25, 26]. IRMA sind IntraRetinale Mikrovasculäre 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, Hyperglykämie, hypertone Krisen und bei Glaskörperabhebung auf [27–29]. Glaskörperblutungen können aber auch oft bei nichtproliferativer DRP als Folge einer erschwerten hinteren Glaskörperabhebung mit Netzhautdefekt oder Ausriss eines Netzhautgefäßes („avulsed retinal vessel syndrome“) auftreten [30–32]. Bei jeder Glaskörperblu-

tung 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 DRP 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 abhängig von der Entfernung dieser Veränderungen vom Zentrum der Makula folgende Stadieneinteilung verwendet [4, 26, 42] (Tabelle 2).

### Diagnostik

Jeder Diabetiker sollte mindestens einmal jährlich augenfachärztlich untersucht werden, wobei die Untersuchung die Sehschärfe bei optimaler Korrektur, den Au-

**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

gendruck 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 vereinzelter 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 diabetischem Makulaödem oder beginnender proliferativer Retinopathie auf den Fotos übersehen werden [49, 50].

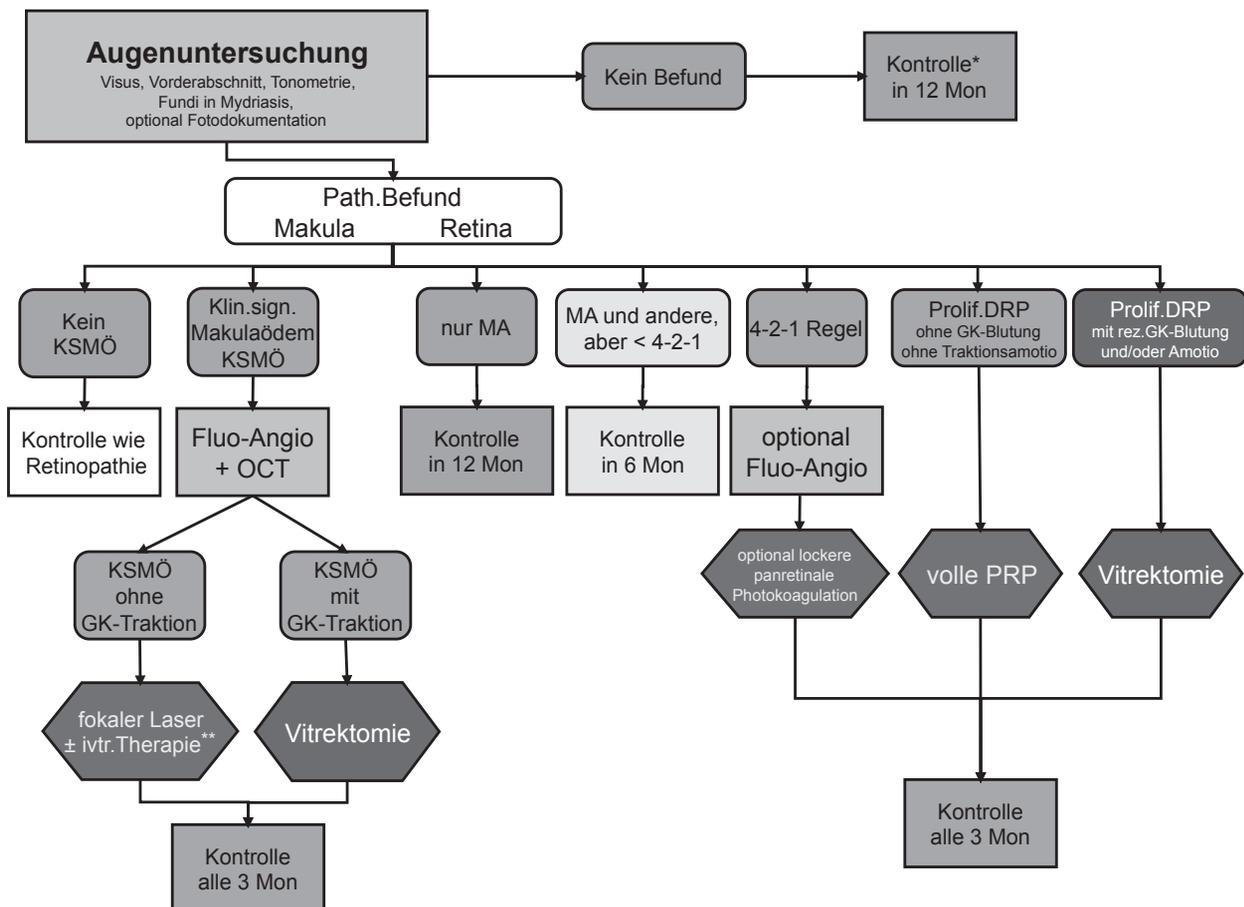


Abb. 1. Augenuntersuchung. \* Bei suffizienter metabolischer Kontrolle; \*\* derzeit nur in klinischen Studien

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 ein Makulaödem ohne Glaskörperbeteiligung gefunden werden. Das OCT kann auch zur Verlaufskontrolle nach Therapie der DMP verwendet werden.

### Untersuchungsintervalle

Bei Vorliegen einer mäßigen oder schweren nichtproliferativen 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 [12, 24, 65].

### 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 Muster von Laserkoagulaten niedriger Intensität bedeckt, wobei die Fleckgröße in der Regel 100  $\mu$  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 ein 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 500  $\mu$  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 [41, 71]. 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 [72, 74].

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 [90]. Dabei werden sowohl für die systemische Anwendung zugelassene Medikamente wie Triamcinolon [91–93] oder Bevacizumab [94, 95] sowohl in einer neuen Indikation (diabetische Retinopathie) als auch in einer neuen Applikationsmethode (intravitreale Injektion) angewendet oder es werden für die intravitreale Anwendung zugelassene Substanzen wie Pegaptanib [96] und Ranibizumab auf ihre Wirkung in Bezug auf die diabetische Retinopathie untersucht [90, 97]. Erste Pilotstudien zeigen aber, dass Anti-VEGF Blocker wie Ranibizumab und Bevacizumab keine wesentlich stärkere Wirkung als Triamcinolon haben [98, 99] und dass intravitreal appliziertes Triamcinolon einerseits langfristig nicht besser wirkt als fokale Laserkoagulation, aber andererseits die Kataraktentstehung signifikant beschleunigt [100]. Es wurden daher Multizenterstudien begonnen, die eine Wirkung einer Kombination von Ranibizumab oder Triamcinolon und fokaler Laserkoagulation untersuchen (z.B.: LRT for DME, RESTORE). In jedem Fall sollte vor einer routinemäßigen Anwendung dieser neuen Therapien – egal ob als Monotherapie oder in Kombination mit Laserkoagulation – 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 Exp 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): 1340–1138
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 (2000) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 23 (8): 1084–1091
15. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial (1998) *Arch Ophthalmol* 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 (1996) *Diabetes* 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 (1998) *BMJ* 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 (1987) *Int Ophthalmol Clin* 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 (1991) *Ophthalmology* 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, Sjedell 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. Hamaoka 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 glycemetic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes (2002) *JAMA* 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 glycemetic 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 (1987) *Ophthalmology* 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 (1991) *Ophthalmology* 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 (1991) *Ophthalmology* 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. Gallemler 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 (1995) *Arch Ophthalmol* 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 (1985) *Arch Ophthalmol* 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 (1995) *Arch Ophthalmol* 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): 145–148
70. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group (1976) *Am J Ophthalmol* 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 (1987) *Int Ophthalmol Clin* 27 (4): 254–264
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 (1991) *Ophthalmology* 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 (1990) *Arch Ophthalmol* 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 (1988) *Ophthalmology* 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. Fraser-Bell S, Kaines A, Hykin PG (2008) Update on treatments for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 19 (3): 185–189
91. Jonas J, Sofker A (2001) Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 132 (3): 425–427
92. Martidis A, et al (2002) Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 109 (5): 920–927
93. Abraldes MJ, Fernandez M, Gomez-Ulla F (2009) Intravitreal triamcinolone in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 5 (1): 18–25
94. Manzano RP, et al (2006) Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26 (3): 257–261
95. Ornek K, Ornek N (2008) Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 24 (4): 403–407
96. 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
97. Rodriguez-Fontal M, et al (2009) Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 5 (1): 47–51
98. Faghihi H, et al (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 18 (6): 941–948
99. Soheilian M, et al (2007) Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27 (9): 1187–1195
100. Beck RW, et al (2009) Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127 (3): 245–251

## Gestationsdiabetes (GDM)

**Alexandra Kautzky-Willer<sup>1</sup>, Dagmar Bancher-Todesca<sup>2</sup> (Geburtshilfe), Andreas Repa<sup>3</sup>, Arnold Pollak<sup>3</sup> (Neonatologie), Monika Lechleitner<sup>4</sup>, Raimund Weitgasser<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Klinische Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>4</sup> Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

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

### Gestational diabetes mellitus

**Summary.** Gestational diabetes (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy and is associated with increased fetomaternal morbidity as well as long-term complications in mothers and offspring. 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 92 mg/dl, 1 h 180 mg/dl and 2 hrs 153 mg/dl after glucose loading (OGTT) the woman is classified as GDM (one pathological value is sufficient) according to an international consensus based on the results of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. All women with GDM should receive nutritional counseling and be instructed in blood glucose self-monitoring. If blood glucose levels cannot be maintained in the normal range (fasting <95 mg/dl and 1 h after meals <140 mg/dl) insulin therapy should be initiated. Maternal and fetal monitoring is required in order to minimize maternal and fetal/neonatal morbidity and perinatal mortality. After delivery all women with GDM have to be reevaluated as to their glucose tolerance by a 75 g OGTT (WHO criteria) 8 weeks postpartum and every 2 years in case of normal glucose tolerance. All women have to be informed about their risk for type 2 diabetes and instructed about diabetes prevention.

### Grundsatz Statement

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

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

### 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, bzw. für einen bereits vorbestehenden Diabetes mellitus bereits zu Schwangerschaftsbeginn einem oGTT bzw. zumindest einer Nüchternblutzuckerbestimmung einschließlich einer HbA1c-Bestimmung unterzogen werden (bei einem Nüchternwert über 92 mg/dl liegt ein GDM und bei Werten über 126 mg/dl der Verdacht auf einen vorbestehenden Diabetes vor. Dies trifft auch zu, wenn ein HbA1c über 6,5% oder ein 2 h-Wert im oGTT über 200 mg/dl vor der 20. Schwangerschaftswoche gemessen wird):

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

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

*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.*

Übergewicht vor oder starke Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, ein höheres Alter oder eine vorbestehende Hypertonie und/oder Fettstoffwechselstörung, ein metabolisches Syndrom, eine positive Familienanamnese für Diabetes Typ 2 und eine Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit hoher Diabetesprävalenz (insbesondere asiatische Herkunft) erhöhen das Risiko für GDM. In der Austrian Gestational Diabetes Study (AGDS) waren ein GDM in einer früheren

Schwangerschaft, das Auftreten einer Glukosurie, Übergewicht (präkonzeptionell BMI  $>27$  kg/m<sup>2</sup>), ein Alter über 30 Jahre und der Verdacht auf Makrosomie im Ultraschall die besten unabhängigen Prädiktoren für einen GDM [5], wobei das Risiko bei vorangegangenen GDM fast 3-fach, ansonsten ungefähr 2-fach erhöht war.

Alle Schwangeren sollen in der 24.–28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75 g oGTT auf GDM untersucht werden. Ab 2010 wird der OGTT auch in die Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen inkludiert (Abb. 1).

**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.

**Schwangerschaft: Erstvorstellung**

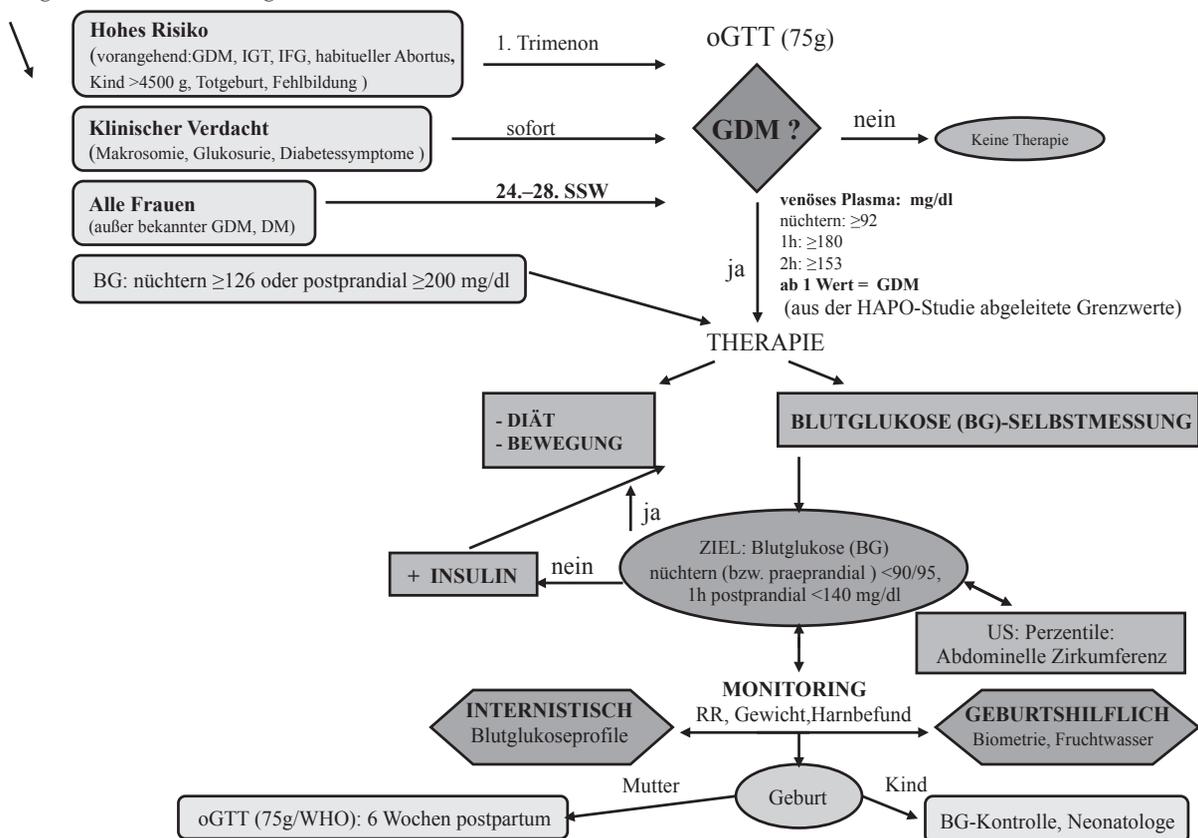


Abb. 1. Gestationsdiabetes (GDM)

Bewertung: OGTT 75 g

Zeitpunkt	venöses Plasma (mg/dl)
nüchtern	≥92
1 h	≥180
2 h	≥153

Diese Klassifikation beruht auf Evidenz-basierten (= aus der HAPO-Studie für kindliche Komplikationen abgeleiteten) Blutzuckergrenzwerten und der Festlegung durch eine internationale Experten-Kommission im Rahmen von zwei Konsensus Konferenzen (Passadena 2008, Sorrento 2009). Werden mindestens zwei Blutglukose (BG)-Werte erreicht oder überschritten, liegt ein manifester GDM vor, trifft das bei nur einem Wert zu, besteht eine gestörte Glukosetoleranz. Nachdem beide Störungen gleich behandelt werden, und auch *ein* erhöhter Wert mit einer höheren Rate an kindlichen Komplikationen sowie einer besseren Detektion von postpartal persistierenden mütterlichen Glukosestoffwechselstörungen einhergeht, werden beide Stoffwechselstörungen als GDM bezeichnet.

Die HAPO-Studie zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assoziierter Komplikationen und den Glukosewerten während eines 2 h-75 g-oGTTs [6]. Die primären Endpunkte waren Makrosomie (definiert als Geburtsgewicht > 90. Perzentile), eine erstmalige Entbindung durch Kaiserschnitt, eine therapiebedürftige Hypoglykämie des Neugeborenen und die im Nabelschnurblut gemessene kindliche C-Peptid-Konzentration als Marker der fetalen Hyperinsulinämie. Es fand sich ein progredienter Anstieg in der Prävalenz dieser Zielparame-ter mit zunehmenden mütterlichen Glukosewerten im oGTT [6]. In der multi-variablen Regressionsanalyse wurde weiters eine signifi-kante positive Assoziation zwischen der Höhe der oGTT-Glukosewerte und den sekundären Endpunkten Früh-geburtslichkeit, Schulterdystokie/kindliche Geburtsver-letzungen, neonatale Hyperbilirubinämie, Präeklamp-sie sowie Notwendigkeit einer neonatalen intensiv-me-dizinischen Überwachung gefunden [6].

## Therapie

### 1. Diabetologische Betreuung

Erstellung eines individuellen Therapieplans:

**Diät:** Je nach Körpergewicht und körperlicher Akti-vität 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 Messun-gen täglich einschließlich postprandialer BG-Messun-gen [7]: nüchtern, 1 h [ev. auch 2 h] nach den Haupt-mahlzeiten.

**Bewegung:** Bei einer unproblematischen Schwan-gerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivi-tät ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts.

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

Werden diese Grenzwerte mehrfach 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 ver-mindern. Das HbA1c ist für die Diagnose eines GDM ungeeignet, kann aber zur Verlaufskontrolle der Meta-boliz herangezogen werden und soll jedenfalls im Refe-renzbereich für Gesunde liegen.

Bei wiederholten BG-Werten zwischen 130 und 140 mg/dl eine Stunde postprandial soll die fetale Bio-metrie zur Entscheidung, ob eine Insulintherapie be-gonnen werden muss, berücksichtigt werden. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und die abdomelle Zirkumferenz über der 75. Perzentile des Gestationsalters ist eine Insulinisierung zu empfehlen bzw. die Insulindosis zu steigern.

Langwirksame Insulinanaloge sind in der Schwan-gerschaft kontraindiziert; es liegen derzeit keine Studi-en über ihren Einsatz bei Schwangeren vor. Das kurzwirksame Insulinanalogon Aspart ist Humaninsu-lin gleichwertig und seit kurzem in der Schwangerschaft zugelassen. Ebenso dürfte das kurzwirksame Insu-lin-analogon Lispro in der Schwangerschaft keine ungun-s-tigen Effekte haben. Die Analoga konnten aber bisher keine Überlegenheit bezüglich der Schwangerschafts-ergebnisse oder der mütterlicher Hypoglykämieraten und der mütterlichen Stoffwechseleinstellung klar bele-gen. Glulisin ist kontraindiziert, es liegen keine Ergeb-nisse zur Verwendung in der Schwangerschaft vor.

Orale Antidiabetika, sind in den meisten europä-ischen Ländern nach wie vor nicht in der Gravidität empfohlen, da die derzeitige Evidenzlage zur fetalen Sicherheit sowie bezüglich kindlicher Langzeitdaten noch als unzureichend eingestuft wird. Zwei größere randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz des Sulfonylharnstoffpräparates Glibenclamid (EK Ib) und des Biguanids Metformin (EK Ib, 8) sowie retrospektive Analysen und kleinere Observationsstu-dien [9] zeigten allerdings keine wesentlichen Unter-schiede zwischen der oralen Behandlung und einer In-sulintherapie bei GDM. Unter Gabe von Metformin ab der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [8]. Die Mütter in der Metformingruppe konnten bei der Nachunters-uchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als die insulinbehandelten Frauen; bezüglich des post-partalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Un-terschiede [8].

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

### 3. Neugeborene

#### Leitlinie Management des Neugeborenen mit Hypoglykämierisiko

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

Generell zu vermeiden sind prolongierte und rezidivierende Hypoglykämien, da diese mit akuten systemischen und langzeit-neurologischen Konsequenzen einhergehen können [10].

#### Zeitpunkte der Blutglukosebestimmungen nach Geburt

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

**Weitere Messungen:** Zumindest 2-mal vor den nächsten beiden Mahlzeiten (ca. nach 3 und 6 Stunden, evtl. auch nach 12 Stunden z.B. bei mütterlichem Diabetes, grenzwertigen Messungen).

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

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

#### Methoden zur Blutzuckermessung

Die Bestimmung der Blutglukose muss unmittelbar nach der Blutabnahme erfolgen.

Bei Verwendung von Schnelltests (Glukometer) weisen diese im hypoglykämischen Bereich unter 45 mg/dl Glukose in Abhängigkeit vom Hersteller Ungenauigkeiten auf. Ein mit dieser Messmethode ermittelter hypoglykämischer Wert, sollte durch eine laborchemische Bestimmung kontrolliert werden, was aber zu keiner Verzögerung der Therapie führen soll.

#### Interventionsgrenzen und therapeutische Zielwerte

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

#### Frühfütterung zur Hypoglykämieprophylaxe

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

#### Intervention

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

**Intravenös:** Bei extremer Hypoglykämie <25 mg%, symptomatischen Kindern <45 mg% oder persistierender Hypoglykämie (falls die Kontrolle 1 Stunde nach Intervention <45 mg% ist, oder falls trotz zweimaliger enteraler Intervention weiter korrekturbedürftige praeprandiale Blutzuckerwerte gemessen werden) → 2 ml/kg Glukose 10% als iv Bolus, gefolgt von 6–8 mg/kg/min als kontinuierliche Infusion. Es wird eine schrittweise Reduktion der intravenösen Glukosezufuhr unter Beginn der enteralen Ernährung und praeprandialen Blutzuckerkontrolle empfohlen.

Kinder von Frauen mit GDM haben aber auch ein höheres Risiko im späteren Leben übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln [11]. Deshalb sollte bei allen – und besonders bei makrosomen – Kindern auf eine normale Gewichtsentwicklung geachtet werden.

#### Nachbetreuung der Mutter

Falls nach der Geburt normale Blutzuckerwerte erhoben werden (nüchtern <100 mg/dl und unabhängig von

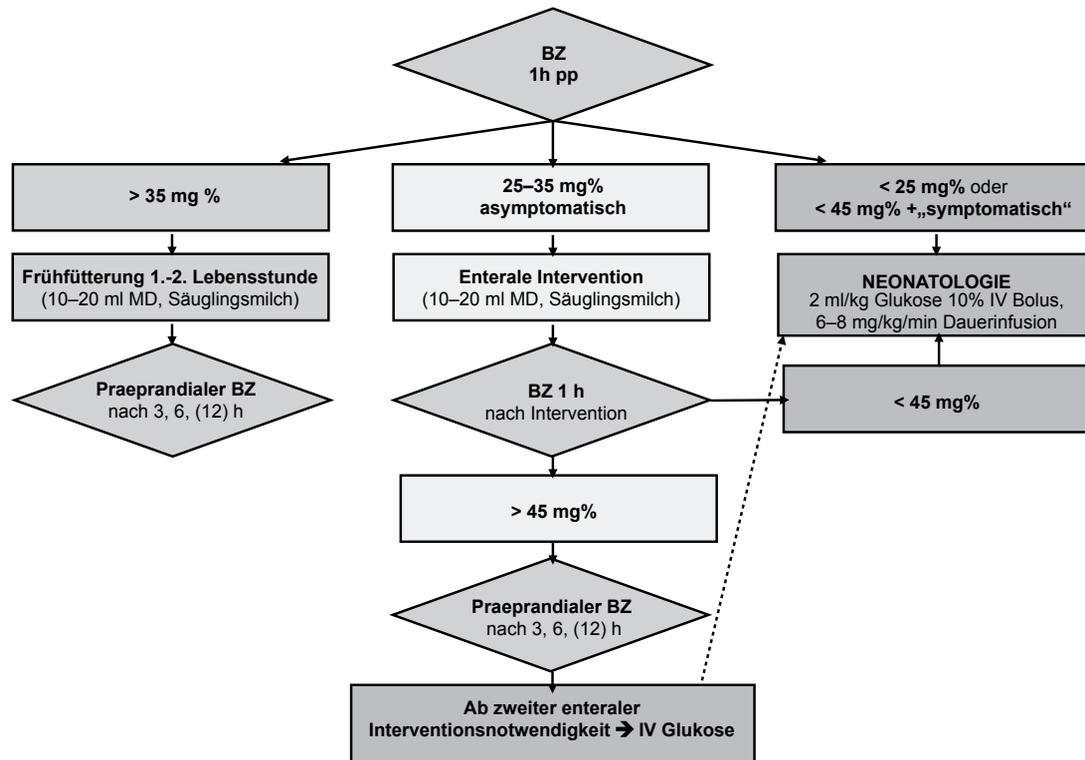


Abb. 2. Blutzuckerkontrollen und Management – Risikoneugeborenes

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 (2 h-75 g-oGTT) erfolgen [2, 12]. Bei pathologischem Befund müssen Therapieempfehlungen erfolgen (siehe allg. Lebensstilintervention, Diabetes-Therapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz [2 h Wert 140–199 mg/dl im OGTT oder erhöhte Nüchternglukose [100–125 mg/dl]) ist eine Diät zu verordnen und vermehrte körperliche Aktivität (Ausdauertraining) anzuraten. Eine Subanalyse des Diabetes Prevention Programs zeigte dass bei vergleichbarer Ausgangslage bezüglich Glukosetoleranzstatus und Insulinresistenz Frauen mit Anamnese eines GDM ein doppelt so hohes Risiko für die Progression zu einem manifesten Diabetes aufwiesen wie jene Frauen, die eine unauffällige Schwangerschaft hatten [13].

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

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

Frauen nach Gestationsdiabetes sollen reine Gestagen-Präparate insbesondere in der Stillzeit vermeiden, da sich dadurch das Risiko für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes erhöhen könnte [14].

### Evidenzlage

Gesichert ist, dass eine mütterliche Hyperglykämie im 1. Trimenon mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Embryopathie, im 2. und 3. Trimenon für die Entwicklung einer diabetischen Fetopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist [1]. Die „Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO)“ Studie zeigte weiters, dass ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Blutzuckerwerte im OGTT und den kindlichen Komplikationen besteht [6].

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

Neue Studien konnten belegen, dass eine Behandlung (Diät, Insulin bei Bedarf) des Gestationsdiabetes das Risiko für schwere kindliche Komplikationen im Vergleich zu unbehandelten Frauen signifikant reduzieren konnte [3, 4, 15].

Es ist klar gezeigt worden, dass Frauen nach Gestationsdiabetes ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes haben [2, 12], sowie dass Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention zu einer deutlichen Verringerung der Diabetesmanifestationsrate führen [13]. Kinder von Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein höheres Risiko selbst übergewichtig zu werden und Stoffwechselstörungen zu entwickeln [11].

## Literatur

1. Kjos S, Buchanan T (1999) Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1749–1756
2. Kim C, Newton KM, Knopp RH (2002) Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 25: 1862–1868
3. 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
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis E (2005) Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 192: 989–997
5. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikszovich T, Steiner H, Shnawa N, Scherthaner G, Birnbacher R, Schneider B, Marth Ch, Roden M, Lechleitner M (2008) The Impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in Central European Women. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1689–1695
6. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991–2002
7. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T oohey, 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: 1237–1241
8. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators (2008) Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003–2015
9. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E (2009) Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic Review. *Obstet Gynecol* 113: 193–205
10. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter; Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Dt. Ges. f. Gynäkologie und Geburtshilfe; *FRAUENARZT* 44 (2003) 4: 439–441
11. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ (2007) Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 30: 2287–2292
12. 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
13. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al (2008) Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4774–4779
14. Xiang A, Kawakubo M, Kjos S, Buchanan T (2006) Long-acting injectable progestin contraception and risk for type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29: 613–617
15. Landon M, Spong C, Thom E, Carpenter M, Ramin S, Casey B, for the Eunice Kennedy Shriver national Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2009) *N Engl J Med* 361: 1339–1348

## Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Birgit Rami<sup>1</sup>, Christine Prchla<sup>2</sup>, Wolfgang Arock<sup>3</sup>, Barbara Bittmann<sup>4</sup>, Hannes Mühleder<sup>5</sup>, Andrea Jäger<sup>6</sup>, Sabine Hofer<sup>7</sup>, Elke Fröhlich-Reiterer<sup>8</sup>, Edith Schober<sup>1</sup> für die APEDÖ<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreich

<sup>3</sup> Krankenanstalt der Stadt Wien Rudolfstiftung, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

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

<sup>5</sup> Klinikum Kreuzschwestern Wels, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wels, Österreich

<sup>6</sup> Gottfried von Preyeresches Kinderspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

<sup>7</sup> Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>8</sup> Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>9</sup> Arbeitsgruppe pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie 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 paediatric centres, not in a primary care setting.

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

The ISPAD (International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes) recommended an HbA1c <7–7,5 rel.% as good metabolic control, although it might be difficult to achieve this goal during different phases of life (e.g. toddlers or puberty).

The aim of diabetes education and management is 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, intensivierte Therapie oder Pumpentherapie). Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von Patienten und Eltern von einem entsprechend ausgebildetem Team. Der von der ISPAD (International Society

for Pediatric and Adolescent Diabetes) vorgegebene optimale HbA1c-Wert von <7–7,5 rel.% ist anzustreben, wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kindesalter, 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.).

### Epidemiologie

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzi-

denz der Erkrankung nimmt auch in Österreich kontinuierlich zu, die Zahlen haben sich verdoppelt: von 7,3 (95% CI; 6,8–7,9)/100.000 in der Periode 1979–1984 zu 14,6 (95% CI, 13,7–15,4)/100.000 in der Periode 2000–2005, die steilste Zunahme lag in der Altersgruppe <5 Jahre [1]. Der Diabetes mellitus Typ 2 ist in dieser Altersgruppe in Österreich hingegen sehr selten, im Zeitraum 1999–2007 lag die Inzidenz bei 0,6/100.000/Jahr [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 zurzeit 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 (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. In der aktualisierten ISPAD-Guideline von 2007 wird ein Ziel-HbA1c von 7,5 rel.% angegeben [3], die österreichische Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie strebt ein Ziel-HbA1c von <7,0 rel.% an, wobei dieses Ziel in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter, Pubertät) nur bedingt erreicht werden kann [4]. Der HbA1c-Wert sollte etwa alle 3 Monate gemessen werden.

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

## Kontinuierliche Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Bei Diabetes mellitus Typ 1 ist 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.

**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

Bei Patienten mit einem Dawn-Phänomen ist die Insulinpumpentherapie eine gute Option. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des langwirksamen Insulinanalogons Glargine (Lantus), welches im Vergleich mit NPH-Insulin zu weniger nächtlichen Hypoglykämien führt [6], dies konnte auch mit dem Analogon Detemir (Levemir) gezeigt werden [7].

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 DiätologInnen durchgeführt werden. Bei der Ernährung ist der Kohlenhydratgehalt zu berechnen (Broteinheiten) und es sollte ein Kohlenhydratanteil von 50–55% angestrebt werden (ISPAD 2007) [8].

### Schulung

Ebenso ist eine altersangepasste, strukturierte Diabetes-Schulung ein integrierter Bestandteil der therapeutischen Bemühungen.

### Psychologische Interventionen

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

### Akute Komplikationen

Dazu gehören die schwere Hypoglykämie, sowie die diabetische Ketoazidose. Bei der Manifestation wurde in Österreich bei 37,2% der Kinder <15 J. und bei 60% der <2-jährigen festgestellt (1989–2008) [9].

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 mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu senken, sollte eine möglichst normale Stoffwechseleinstellung angestrebt werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine diabetische Retinopathie [4, 10], eine Mikroalbuminurie [11, 12] oder eine Hypertonie [12] bereits bei Jugendlichen auftreten können.

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

Bei Diabetesmanifestation in der Pubertät ist eine Kontrolle nach 2 Jahren Diabetesdauer empfohlen (ISPAD-Guidelines 2009) [13].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24h-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 [14, 15].

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 [16].

Weitere Autoimmunerkrankungen wie Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Polyendokrinopathien sind seltener.

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

### 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 mit Zusatzfach für Diabetologie empfohlen.

### Literatur

1. Schober E, Rami B, Waldhoer T (2008) Steep increase of incidence of childhood diabetes since 1999 in Austria. Time trend analysis 1979–2005. A nationwide study. *Eur J Pediatr* 167 (3): 293–297
2. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S; Austrian Diabetes Incidence Study Group (2009) Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. *J Pediatr* 155 (2): 190–193
3. Rewers M, et al (2007) Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 8 (6): 408–418
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, et al (1997) Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 100 (6): 968–972
6. Schober E, et al (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. Robertson KJ, et al (2007) Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 24 (1): 27–34
8. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S (2007) Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 8 (5): 323–339
9. Schober E, Waldhoer T, Rami B; Austrian Diabetes Incidence Study-Group (2009) Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children – a population based analysis 1989–2008. *Diabetologia [Suppl 1]*: 345
10. Holl RW, et al (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
11. Schultz CJ, et al (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
12. Schultz CJ, et al (2001) 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
13. Donaghue KC, et al (2009) Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 10 [Suppl 12]: 195–203
14. Hansen D, et al (2003) A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 148 (2): 245–251
15. Kaspers S, et al (2004) Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr* 145 (6): 790–795
16. Kordonouri O, et al (2007) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 8 (3): 171–176

## Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus

Karin Schindler, Bernhard Ludvik

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

### Nutrition for diabetic patients

**Summary.** Evidence demonstrates that medical diabetes treatment has to be accompanied by lifestyle modifications. Structured nutrition interventions and increased physical activity will help patients to normalise, respectively maintain their body weight. The main target of a diabetes therapy are normal or nearly normal blood glucose levels. The following nutritional patterns facilitate reaching this goal:

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

### 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 [3].

### 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/m<sup>2</sup>. In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen in randomisierten Studien der Einfluss unterschiedlicher Nährstoffrelationen auf die Gewichtsreduktion untersucht [4, 13, 11]. Diese Studien waren durch hohe Drop-out Raten und unzureichende Adhärenz gekenn-

zeichnet. Wie von Dansinger et al. [1] sehr gut gezeigt wurde, geht es in der Praxis darum, die Patienten zu motivieren, ihre Ernährung zu verändern, die Energiezufuhr zu reduzieren und diese Umstellung dauerhaft beizubehalten.

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

Der Einsatz von Medikamenten zur Gewichtsreduktion kann, in Kombination mit einer Lebensstilmodifikation, sinnvoll sein. Für Diabetiker mit einem BMI über 35 kg/m<sup>2</sup> 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 abdominale 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 beobachtete 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

Abkürzungen: Ek: Evidenzklasse.

Index zu beachten. Eine tägliche Ballaststoffaufnahme von mindestens 40 g/d bzw. 20 g/1000kcal/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. Darüberhinaus wird die glykämische Antwort auf Nahrungsmittel auch von der Nüchtern-Blutglukose Konzentration und dem Ausmaß der Insulinresistenz beeinflusst.

### Glykämischer Index, glykämische Last

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

Die Auswirkungen eines Lebensmittels auf den Blutglukose- und Insulin-Spiegel hängen sowohl von der Menge der verzehrten Kohlenhydrate als auch vom glykämischen Index ab. Die alleinige Betrachtung des GI hat den Nachteil, dass er sich definitionsgemäß auf 50 g Kohlenhydrate bezieht, was nicht immer die realen Verzehrsgewohnheiten 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“ [2] 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 [7].

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 [10]. 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 ( $\approx 1$  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. Energiereduzierte, proteinreiche vs. kohlenhydratreiche Diäten über sechs Monate resultierten in einer signifi-

kant besseren Gewichtsabnahme [12]. Nach 12 Monaten war die Gewichtsabnahme der beiden Diätgruppen vergleichbar [14]. 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 Hypertension 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 Antioxidanzienzufuhr und dem KHK-Risiko gefunden (*EK IIb*). Die deutlichste Beziehung bestand für Tocopherole und  $\beta$ -Karotin, der Effekt der Ascorbinsäure war weniger ausgeprägt. Klinische Studien, die den Effekt einer Tocopherol-Supplementierung in der Sekundärprävention der KHK untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Supplementierung mit  $\beta$ -Karotin 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 Multivita-

min-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 [8].

### 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 [5].

### Kalzium

Bei älteren Patienten mit Diabetes Typ 2, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [6]. 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

- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ (2005) Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama* 293: 43–53
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle 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
- 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
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC (2007) Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 297: 969–977
- 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
- Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-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
- 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
- Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J (1994) Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 17: 464–79
- NN (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Aufl. Umschau Verlag, Frankfurt/Main
- 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: 746–51
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA (2009) Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 360: 859–873
- 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: 2074–81
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blucher M, Stumvoll M, Stampfer MJ (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359: 229–41
- 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: 778–785

## 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  $\beta$ -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 einer 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 tägliche Kalorienzufuhr 1500 Kcal so ist mittelfristig mit Defiziten an Vitaminen und Spurenelementen zu rechnen. Eine entsprechende Supplementation wird empfohlen. Besonders zu beachten ist eine adäquate Zufuhr von Vitamin D und Calcium (siehe Leitlinie „Ernährung“).

### Therapieziele (Glukose)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Stoffwechselziele, wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher und mit adäquater Lebensqualität erreicht werden können (generell 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

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

Kognition); Pflegebedürftigkeit und Multimorbidität; fortgeschrittenen Demenz; weitere prospektive Lebenserwartung 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 kardiovaskuläre 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 Therapieerfolgsrate [15]. Speziell darauf hinzuweisen ist, dass bei hochbetagten DiabetespacientInnen häufiger als bei jüngeren Normal- bzw. Untergewichtigkeit vorzufinden ist, und dass bei diesen Personen zumeist ein klinisch relevantes  $\beta$ -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.

Für die zugelassenen DPP-IV-Hemmer Sitagliptin und Vildagliptin liegen aus kontrollierten Studien nur wenige Daten für ältere Patienten vor. Eine Studie mit Sitagliptin in Monotherapie versus Placebo zeigt bei 206 Über-65-Jährigen ein allgemein gutes Sicherheitsprofil ohne Auftreten von Hypoglykämien. Die derzeitige Kontraindikation bei eingeschränkter Nierenfunktion für beide Präparate ist zu berücksichtigen.

### 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 Therapieregime. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche und sichere Insulintherapie im Alter sind vor allem alterstaugliche Insulinspritzgeräte (gute Ablesbarkeit durch große Displays; einfache und möglichst fehlerfreie Bedienbarkeit; bei Bedarf vorgefüllte „Fertigspritzen zum Einmalgebrauch“ mit fixer Vordosierungsoption).

Ebenfalls erforderlich sind alters- bzw. blindentaugliche Blutzuckerselbstmessgeräte.

## Diabetesschulung im Alter

Schulungsinhalte und -präsentation müssen altersgerecht sein [16]:

### Inhalte

- Hypo; Insulinspritzen; Selbstmessung; Ernährung; Füße.

### Präsentation

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

## Geriatrische Syndrome

„Geriatrische Syndrome“ (kognitive Dysfunktion; Depression; chronische Schmerzen; Behinderung durch Amputationen; Stürze; Immobilität; Harn- und Stuhlin-kontinenz; 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Diabetes Prevention Program (DPP) (2002) *N Engl J Med* 346: 393–403
6. Flegal KM, et al (2005) Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 293: 1861–1867
7. 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
8. Abbatecola Am, et al (2006) Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67 (2): 235–240
9. 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
10. 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
11. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 21: 1011–1053
12. American Diabetes Association (2004) Clinical Practice Recommendations 2004. Hypertension management in Adults with Diabetes. *Diabetes Care [Suppl 1]* S65–S71
13. PROSPER Study Group (2002) Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 360: 1623–1630
14. 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
15. Donnan PT, MacDonald TM, Morriss 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
16. Zeyfang A, Feucht I, Fetzter G, Bausenhardt C, Ahl V (2001) Eine strukturierte geriatrische Diabetiker-Schulung (SGS) ist sinnvoll. *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 203–207
17. 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
18. 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
19. Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, et al (1998) Hospitalisation and mortality of diabetes in older adults. *Diabetes Care* 21: 231–235
20. 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
21. European Union Geriatrics Medicine Society (EUGMS) (2004) Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in the elderly (Download: [www.eugms.org](http://www.eugms.org))
22. 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
23. 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

## Blutzuckerselbstkontrolle

Thomas C. Wascher\*

1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

### Blood glucose self monitoring

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

### Grundsatz Statement

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

- I) verbesserter Outcome (Senkung des HbA1c)
- II) erhöhte Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien)
- III) verbesserte Krankheitsbewältigung (Empowerment)

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

### Strukturierte Blutzuckertagesprofile und laufende Therapiekontrolle

Jede Form von Blutzuckertagesprofil und laufender Therapiekontrolle sollte strukturiert sein. Durch vorgegebene Messzeitpunkte, Integration in Behandlungsalgorithmen und Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsprotokollen werden für Patienten und behandelndes Diabetesteam sowohl erhöhter Informationsgewinn als auch verbesserte Krankheitsbewältigung ermöglicht.

### BZSK bei Hypoglykämieverdacht und in Ausnahmesituationen

Grundsätzlich sollte jeder Verdacht einer Hypoglykämie, d.h. jede Hypoglykämiesymptomatik durch eine

Blutzuckermessung überprüft werden. Nur so lassen sich reaktive Hypoglykämien ausschließen. Akut-intermittierende Erkrankungen, physische und psychische Ausnahmesituationen sollten in ihrer Auswirkung auf den Blutzucker durch BZSK überprüft werden. Die Resultate der BZSK setzen Patienten in die Lage rechtzeitig Therapien anzupassen bzw. das betreuende Diabetesteam zu kontaktieren.

### Harnzuckerselbstkontrolle als möglicher Ersatz zur BZSK?

Harnzuckerkontrolle kann keinesfalls als Alternative zur BZSK gesehen werden und hat keinen Stellenwert in der Selbstkontrolle. Sie reflektiert nicht den aktuellen Blutzucker sondern ein Summenphänomen seit der letzten Entleerung der Harnblase, beeinflusst durch die individuelle Nierenschwelle. Im Hinblick auf die o.a. differenzierten Aufgaben der Blutzuckerselbstkontrolle ist evident, dass diese keinesfalls durch eine Harnzuckerkontrolle erfüllt werden können.

### Blutzuckerselbstkontrolle versus Blutzuckertagesprofil beim Arzt

Blutzuckertagesprofile beim Arzt haben jedenfalls Funktionen die über die reine Messung des Blutzuckers hinausgehen und den Bereich der Arzt-Patienten-Interaktion berühren. Andererseits können sie die eigentlichen Aufgaben der BZSK nur unvollständig erfüllen. Damit sollte die regelmäßige Messung von Blutzuckertagesprofilen für jene Patienten vorbehalten bleiben die nicht in der Lage sind eine adäquate Blutzuckerselbstkontrolle durchzuführen.

### Kontinuierliches Glukosemonitoring

Technisch steht die Möglichkeit des kontinuierlichen Glukosemonitorings über mehrere Tage mittels, meist extern kalibrierter, Sensoren zur Verfügung. Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt keine Routinemethode der Blutzuckerkontrolle dar. Indikationen sind etwa der Verdacht auf nächtliche, nicht wahrgenommene Hypoglykämien, oder unerklärlich stark schwankende Blutzuckerwerte. Indikationsstellung und Durchführung sollten daher an Schwerpunkteinrichtungen erfolgen.

\* Für den Ausschuss Leitlinien.

**Tabelle 1.** Indikationen zur BZSK und geschätzte Zahl notwendiger Kontrollmessungen pro Monat in Abhängigkeit von der antidiabetischen Therapie

Kontrollsituation Blutzuckerkontrollen pro Monat, ca.	A 5	H 10–15	STP 30	TK 30–120	Kontrollen/ Monat
Ausschließlich Diät	X		X		35
OADs ohne Hypoglykämiepotential	X		X		35
OADs mit Hypoglykämiepotential	X	X	X	(X)	45 (–75)
Insulin (± OAD) ohne Selbstanpassung	X	X	X	X	75
Insulin (± OAD) mit Selbstanpassung	X	X	X	XX	105
Intensivierte Insulintherapie oder Pumpe	X	XX	X	XXX	170

A Kontrolle bei Ausnahmsituationen (interkurrente Krankheit etc.); H Hypoglykämieüberprüfung; STP Strukturierte Blutzuckertagesprofile; TK kontinuierliche Therapiekontrolle

### Struktur und Häufigkeit der BZSK

Die Struktur und Häufigkeit der Messungen hängt dabei in erster Linie von der Art der antihyperglykämischen Therapie ab. Tabelle 1 fasst die unterschiedlichen Ziele im Rahmen der Blutzuckerselbstkontrolle zusammen und gibt eine Näherung an die dazu durchschnittlich notwendigen Messungen pro Monat an.

### Evidenzlage

Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes die mit Insulin behandelt werden scheint, so wie bei Typ-1 Diabetikern, eine höhere Intensität der Blutzuckerselbstkontrolle, gemessen an der Zahl der täglichen Kontrollen, mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert zu sein [1]. In der selben Querschnittsuntersuchung konnte dies für Typ-2 Diabetiker unter oralen Antidiabetika nicht gezeigt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 [2] kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage zwar einen bescheidenen Effekt der Blutzuckerselbstkontrolle auf das HbA1c bei Typ-2 Diabetikern ohne Insulintherapie vermuten lässt, weitere Studien allerdings dringend notwendig wären. In einer rezenten Metaanalyse findet Jansen [3], dass bei Patienten unter oraler Therapie nur eine sogenannte „Feedback kontrollierte“ Blutzuckerselbstkontrolle in einem gering aber signifikant verbesserten HbA1c resultiert. Dabei wird das Resultat in erster Linie von einer Studie [4] getrieben. Ein dazu divergierendes Studienresultat wurde im Vorjahr aus England berichtet. Farmer et al. [5] konnten trotz Feedback Kontrolle keinen Zusammenhang zwischen Blutzuckerselbstkontrolle und HbA1c feststellen. Andererseits zeigen auch die retrospektive ROSSO Studie [6] wie auch eine große (n = 610), rezente randomisierte Studie [7] günstige Effekte der Blutzuckerselbstkontrolle auf das HbA1c.

### Literatur

- Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW; DPV Initiative (2006) Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114 (7): 384–388
- Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM (2005) Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 18 (2): CD005060
- Jansen JP (2006) Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 22 (4): 671–681
- Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; SMBG Study Group (2002) Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25 (11): 1928–1932
- Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A (2007) Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335 (7611): 132
- Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA (2006) Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 49 (2): 271–278
- Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, Imamoglu S, Perusicová J, Uliciansky V, Winkler G (2008) The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 10 (12): 1239–1247

## Diabetesschulung bei Erwachsenen mit Diabetes

Raimund Weitgasser<sup>1</sup>, Martin Clodi<sup>2</sup>, Gertrud Kacerovsky-Bielez<sup>3</sup>, Peter Grafinger<sup>4</sup>, Kinga Howorka<sup>5</sup>,  
 Monika Lechleitner<sup>6</sup>, Bernhard Ludvik<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum, Salzburg, Österreich

<sup>2</sup>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin, Salzburg, Österreich

<sup>3</sup>1. Medizinische Abteilung, Hanusch-KH, Wien, Österreich

<sup>4</sup>Abteilung Interne 2, Linz AKH, Linz, Österreich

<sup>5</sup>Zentrum für Biomedizinische Technik und Physik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>6</sup>Landeskrankenhaus Hochzirl, Hochzirl, Österreich

<sup>7</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

### Diabetes education in adult diabetic patients

**Summary.** Diabetes education has gained a critical role in diabetes care. The empowerment of patients aims to actively influence the course of the disease by self-monitoring and treatment modification. Diabetes education has to be made accessible for all patients with the disease. To be able to provide a structured and validated education program adequate personal as well as space, organizational and financial background are required. Besides an increase in knowledge about the disease it has been shown that structured diabetes education is able to improve diabetes outcome measured by parameters like blood glucose, HbA1c, blood pressure and body weight in follow-up evaluations.

### Grundsatz-Statement

Der Diabetesverlauf hängt wesentlich vom Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung ab. Schulungsmaßnahmen, welche den Patienten befähigen, sich aktiv mit dem Diabetes auseinander zu setzen, sind wichtiger Bestandteil jeder Diabetesbehandlung. Angebot und Finanzierung der Schulung sowohl im niedergelassenen Bereich als auch in den Krankenhäusern sollen in diesem Sinne sicher gestellt sein.

### Zielsetzung

Die Vermittlung von Wissen zur praktischen Anwendung und von Fertigkeiten zur Beeinflussung des Verhaltens, um die aktive Mitarbeit des Patienten an der Behandlung des Diabetes zu initiieren und zu fördern ist Ziel der Diabetesschulung. Damit sollen sowohl die Lebensqualität erhalten bzw. verbessert als auch akute und chronische Komplikationen der Erkrankung verhindert werden. Langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Lebensstilmodifikation sind damit ebenso gemeint wie das „Empowerment“ zum Selbstmanagement des Diabetes. Dies zielt nicht allein auf den Blutzucker, sondern auch auf zusätzliche kardiovaskuläre

Risikofaktoren. Allgemeinmaßnahmen stehen dabei vor medikamentösen Maßnahmen. Die Definition von Zielen und die individuelle Zielvereinbarung sind wichtige Bestandteile im Behandlungsprozess.

### Indikationen

Primär muss jedem Patienten sobald als möglich nach Diagnosestellung eines Diabetes die Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung geboten werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes geschieht dies üblicherweise im Rahmen des Beginns einer Insulinbehandlung stationär an einer Krankenhausabteilung. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes steht die Schulung am Beginn einer Betreuung nach dem Disease Management Programm „Therapie aktiv“, an welchem sich möglichst alle Ärzte welche Diabetes-Patienten betreuen beteiligen sollten. Selbstverständlich wird eine Diabetesschulung aber auch Patienten angeboten, welche sich nicht in ein Disease Management Programm einschreiben wollen. Bei Therapieänderung, insbesondere einer Umstellung von oraler Therapie auf eine Insulinbehandlung sollte erneut eine Diabetesschulung erfolgen.

### Inhalt und Umfang der Diabetesschulung

#### Typ 1 Diabetes

- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung
- Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen

Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose)
- Kenntnissen und Fähigkeiten zur Behandlung (Insulinapplikation, Insulindosis-Anpassung)
- Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Blutzucker, Keton, Blutdruck)

- Prävention, Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose; Infekte)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung und entsprechenden Interaktion zwischen Ernährung und Insulintherapie (Grundlagen Ernährung und Diabetes, BE-Berechnung, etc.)
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität, Sport und deren Auswirkungen auf die Erkrankung und die Insulintherapie
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, etc.)
- Information zu Kontrazeption, Schwangerschaft, Vererbung
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA1c, Zähne, etc.)
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich, etc.)

Mindestens 10 Unterrichtseinheiten à 2 x 45 Minuten.

Zusatzschulung Typ 1: Basis-Bolus-Therapie  
Insulinpumpentherapie

### Typ 2 Diabetes

Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Physiologie des Stoffwechsels
- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose) Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung in Abhängigkeit von BMI und Therapieform
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität und Sport
- Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Harnzucker, Blutzucker, Blutdruck)
- Kenntnissen und Fähigkeiten zur Behandlung (medikamentöse Therapie)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie; Infekte)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß)
- Prävention, Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, etc.)

- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA1c, Zähne, etc.)
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich, etc.)
- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung

Davon *mindestens 4 Unterrichtseinheiten à 2 x 45 Minuten in Form einer Gruppenschulung.*

Weitere Aspekte in Einzelberatung

Zusatzschulung Typ 2: Insulintherapie

Spezielle Schulungsprogramme für Patientinnen mit Gestationsdiabetes, für Patienten mit eingeschränktem Visus, mit Hypoglykämieerkennungstörung, betagte Patienten, u.ä. sollten in Diabeteszentren zusätzlich angeboten werden.

### Strukturelle Voraussetzungen

Um eine vergleichbare Schulungsqualität zu erreichen sind neben inhaltlichen und methodischen auch räumliche, personelle, und organisatorische Voraussetzungen nötig.

Kriterien der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten dazu erfüllt sein.

Dies umfasst für die Struktur im niedergelassenen Bereich, Institut oder Krankenhaus die Beschreibung der Ziele, der Zielgruppe, der Art und Anzahl der Schulungseinheiten, der Teilnehmerzahl, der räumlichen Voraussetzungen, der Qualifikation der Schulenden, der Methodik und Didaktik, der Schulungsunterlagen und verwendeten Medien, der Maßnahmen zur Sicherung des Schulungserfolges, und der Evaluierungsergebnisse.

Die Prozessqualität muss durch Diabetesberater, Diätologen und Ärzte mit entsprechender Ausbildung gesichert werden. Das Schulungscurriculum mit den oben genannten Inhalten kann dabei verschiedenen validierten Schulungsprogrammen folgen, welche an die vorherrschende Situation (Krankenhaus, Ordination, mobiles Schulungsteam) adaptiert werden können. Als Beispiel seien hier die auf dem „Düsseldorfer Schulungsmodell“ basierenden, um die Arbeitsgruppe von Prof. Michael Berger dort entwickelten Programme zum Typ 1 „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 1 Diabetiker“, und Typ 2 Diabetes „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die nicht Insulin spritzen“, das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die Insulin spritzen“ genannt. Weiters wird auf das häufig verwendete, besonders auf das Patienten- „Empowerment“ abzielende, in Bad Mergentheim/Deutschland entwickelte „MEDIAS 2“ („Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2“) hingewiesen. In Österreich sind ähnliche Programme entwickelt worden und haben ihre Qualität bewiesen.

Die Ergebnisqualität sollte durch Kontrolle der Zielparameter Körpergewicht, Blutdruck, Blutzucker und HbA1c festgestellt werden. Für Patienten mit Typ 2

Diabetes erfolgt dies am besten im Rahmen der im DMP „Therapie aktiv“ vorgegebenen Quartalsuntersuchungen.

### Evidenzlage

Metaanalysen [1–3], ein NICE-Report [4] und ein Cochrane Review [5] können dazu als Referenzen herangezogen werden. Letzterer gibt signifikante Effekte einer strukturierten Diabetesschulung an:

HbA1c-Absenkung nach 12 Monaten um 0,8%, Gewichtsreduktion um 1,6 kg, Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2,6 mmHg, deutlicher messbarer Wissenszuwachs, jeweils im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Programme, welche das Selbstmanagement gegenüber einer reinen Wissensvermittlung betonen schneiden dabei besser ab [4, 6, 7]. Dies gilt ebenso für solche mit individualisierter Betreuung, Einbeziehung psychosozialer Komponenten sowie die längerfristige Betreuung in Form von Einzelberatungen oder Nachschulungen in Gruppen [1, 8, 9].

### Literatur

1. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al (2002) The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med* 22: 15–38
2. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al (2002) Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159–1171
3. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al (2004) Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 52: 97–105
4. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. <http://www.nice.org.uk>
5. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD (2005) Group-based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003417
6. Gary TL, Genkinger JM, Gualler E, et al (2003) Meta-analysis of randomised educational and behavioural interventions in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 29: 488–501
7. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al (2004) Self-management education programs in chronic disease. A systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 164: 1641–1649
8. Glasgow RE, Funnell MM, Bonomi AE, et al (2002) Self-management aspects of the improving chronic illness care breakthrough series: design and implementation with diabetes and heart failure teams. *Ann Behav Med* 24: 80–87
9. Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, et al (2004) Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med* 117: 182–192

## Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus

Alexandra Kautzky-Willer<sup>1</sup>, Raimund Weitgasser<sup>2</sup>, Peter Fasching<sup>3</sup>, Fritz Hoppichler<sup>4</sup>, Monika Lechleitner<sup>5</sup>  
 (Ausschuss Gender und Migration der ÖDG)

<sup>1</sup> KIM III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin I der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

<sup>3</sup> 5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Österreich

<sup>4</sup> KH der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin, Salzburg, Österreich

<sup>5</sup> LKH Hochzirl, Innere Medizin, Hochzirl, Österreich

### Sex- and gender-aspects in regard to clinical practice recommendations for pre-diabetes and diabetes

**Summary.** Metabolic diseases dramatically affect life of men and women from infancy up to old age and are a major challenge for clinicians. Health professionals are confronted with different needs of women and men. This article aims at an increase of gender awareness and the implementation of current knowledge of gender medicine in daily clinical practice with regard to pre-diabetes and diabetes. Sex and gender affect screening and diagnosis of metabolic diseases as well as treatment strategies and outcome. Impaired glucose and lipid metabolism, regulation of energy balance and body fat distribution are related to steroid hormones and therefore impose their influence on cardiovascular health in both men and women. In women pre-diabetes or diabetes are more distinctly associated with a higher number of vascular risk factors, such as inflammatory parameters, unfavourable changes of coagulation and blood pressure. Pre-diabetic and diabetic women are at much higher risk for vascular disease (x 3–6 compared to non-diabetic women) than diabetic men (x 2–3 compared to healthy males). Women are more often obese and less physically active. Whereas men predominantly feature impaired fasting glucose, women often show impaired glucose tolerance. A history of gestational diabetes or the presence of a PCOS in women, on the other hand the presence of erectile dysfunction (ED) in men are sex specific risk factors for diabetes development. ED is a common feature of obese men with the Metabolic Syndrome and an important predictor of cardiovascular disease. Several studies showed that diabetic women reach their targets of metabolic control (HbA1c), blood pressure and LDL-cholesterol less often than their male counterparts, although the reasons for worse treatment outcome in diabetic females are not clear. Furthermore, sex differences in action, pharmacokinetics, and side effects of pharmacological therapy have to be taken into account.

### Grundsatz-Statement

Das Geschlecht beeinflusst das Gesundheitsbewusstsein und -verhalten in unterschiedlicher Weise. Neben den biologischen (genetisch und hormonell bedingten) geschlechts-spezifischen Unterschieden sind auch jene als Folge des Einflusses von Gesellschaft, Kultur, Geschlechterrollen und psychosozialen Faktoren zu bewerten und in der Kommunikation, bei der Prävention, der Diagnose und Therapie des Diabetes zu berücksichtigen [1].

### Epidemiologie

In Österreich liegt laut Gesundheitsbefragung 2007 die Lebenserwartung der Frauen bei 82,7 Jahren mit einem jährlichen Zugewinn von 0,25 Jahren und bei Männern bei 77,1 Jahren mit einem gering höheren jährlichen Anstieg von 0,32 Jahren. Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen sind bei beiden Geschlechtern im Jahr 2008 ab dem 50. Lebensjahr die dritt- bzw. vierthäufigste Todesursache in Österreich. Frauen waren aufgrund des höheren Anteils an der älteren Bevölkerung häufiger von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen betroffen. Während die Haupttodesursachen Herz-Kreislauf-Krankheiten und bösartige Neubildungen bei beiden Geschlechtern sinken, ist für Diabetes bei Männern und insbesondere bei Frauen eine stetige Zunahme zu beobachten. Trotz der höheren Lebenserwartung der Frauen im Allgemeinen wird im Fall einer Glukosestoffwechselstörung gerade bei Frauen ein massiver Anstieg des kardiovaskulären Risikos einschließlich einer höheren Mortalitätsrate beobachtet.

### Klassifikation und Diagnose

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich, wobei Frauen bei Diabetes mellitus Typ 2 überwiegen (IDF Diabetes Atlas 2007, <http://www.eatlas.idf.org/>); dies

liegt auch an der Zunahme bei Mädchen sowie im höheren Alter.

Bezüglich des Stadiums „Prä-Diabetes“ liegt bei Frauen häufiger das Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor, während bei Männern die erhöhte Nüchtern-glukose überwiegt [2]. Bei Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) zeigten Studien, dass sogar bei einem Großteil eine Glukosetoleranzstörung nur anhand erhöhter 2h-Blutzuckerwerte im OGTT erkannt wurde [3].

Europäische Populations-bezogene Verlaufsbeobachtungen weisen auf eine zwischen den Geschlechtern vergleichbare [14] oder für Männer höhere [15] Diabetes-Inzidenz, wobei sich die Kohorten oft bereits basal in verschiedenen Risikofaktoren unterscheiden.

### Metabolisches Syndrom und erektile Dysfunktion

In Europa haben zwischen 30 und 80% der Bevölkerung Übergewicht ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern (WHO Regional Office for Europe; <http://www.euro.who.int/document/e89858.pdf>). Adipositas betrifft häufiger Frauen als Männer, während das Vollbild des Metabolischen Syndroms je nach Definition bei beiden Geschlechtern unterschiedlich häufig beschrieben wird. Während die IDF Kriterien annähernd gleichviele Männer und Frauen mit einem metabolischen Syndrom klassifizieren, sind durch die NCEP-ATP III oder WHO Kriterien mehr Männer als Frauen betroffen [2]. Bei allen Definitionen sind dabei die geschlechtsspezifischen Grenzwerte für HDL-Cholesterin und den Bauchumfang bzw. die „Waist-to-Hip-Ratio“ zu beachten. Unabhängig vom BMI ist ein Bauchumfang über 102 cm bei Männern und über 88 cm bei Frauen mit einer Zunahme des Mortalitätsrisikos um ungefähr 30% bei den beiden Geschlechtern verbunden [4].

Bei Männern kann eine erektile Dysfunktion (ED) ein frühes Zeichen einer Stoffwechselstörung oder auch eine Spätkomplikation sein (siehe auch Kapitel „Diabetische Polyneuropathie“). In Studien weisen die Hälfte aller Männer mit einer ED ein metabolisches Syndrom auf. Niedrigere Testosteronspiegel kennzeichnen Diabetiker mit ED und können der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes vorangehen [5]. Eine ED bei Diabetes kann auf eine asymptomatische KHK hinweisen und sogar ein deutlich gesteigertes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko anzeigen. Deshalb ist in der Anamnese sowohl die Frage nach Vorliegen einer ED bei allen Männern mit Prä-Diabetes oder Diabetes obligat als auch eine weitere vaskuläre Abklärung bei positivem Befund.

### Lebensstil und Prävention

Lebensstilmaßnahmen („diet and exercise“) können bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der Hyperglykämie und Risikoreduktion für Diabetes beitragen.

Obwohl randomisierte kontrollierte Diabetes Präventions-Studien mindestens zur Hälfte Frauen miteinschlossen, liegen nur wenige geschlechtsspezifische Analysen vor [3]. Acarbose wirkte bei älteren normal-bis übergewichtigen Frauen ohne Hypertonie besser (Stop-NIDDM), Metformin vor allem bei jüngeren adipösen

Männern mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (Diabetes Prevention Program [DPP]). Ab einer Gewichtsreduktion von 3% des Körpergewichts durch Lebensstiländerung profitierten Männer deutlicher in Hinblick auf eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Bei Frauen scheint bereits Prä-Diabetes und das metabolische Syndrom stärker als bei Männern mit erhöhten Inflammationsparametern, einer ungünstigeren Veränderung im Gerinnungssystem und höheren Blutdruckwerten einherzugehen [6].

Desweiteren wurde für Frauen bestätigt, dass anamnestisch erhobene reproduktive Faktoren (Parität, Zyklusunregelmäßigkeiten, Präeklampsie), sowie insbesondere eine Anamnese eines früheren GDM, mit dem Ausmaß der aktuellen Stoffwechselstörung eng assoziiert sind (DREAM). Frauen mit einem früheren GDM konvertierten außerdem bei vergleichbarer Studienausgangslage bezüglich Insulinresistenz, Körpergewicht und Glukosetoleranzstatus fast doppelt so häufig zu manifestem Diabetes wie jene ohne Gestationsdiabetes in der Anamnese (DPP).

Diese Daten unterstützen bei Frauen die Wichtigkeit der gynäkologisch/geburtshilflichen Anamnese und die Notwendigkeit regelmäßiger, engmaschiger Nachuntersuchung nach GDM (siehe auch Leitlinie GDM). Bei Frauen sind in diesem Zusammenhang noch das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS), das ungefähr 10% aller Frauen betrifft und durch Insulinresistenz und erhöhte Androgenspiegeln charakterisiert ist, als geschlechtsspezifische Risikofaktoren für einen Prä-Diabetes oder Diabetes hervorzuheben, die unbedingt bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung abgeklärt werden sollen.

### Multifaktorielle medikamentöse Therapie

#### Orale Antidiabetika und Insulin

Bezüglich der Effekte der antihyperglykämischen Medikamente sind keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt, außer dass Frauen unter Glitazontherapie häufiger Knochenbrüche aufweisen. Die Ursache für diesen Geschlechtsdimorphismus ist bisher unklar. Psychosoziale Faktoren beeinflussen allerdings die Krankheitsbewältigung und Coping-Strategien bei Männern und Frauen unterschiedlich [7]. Frauen beschäftigen sich generell intensiver mit ihrer Erkrankung und sind besser über Diabetes informiert als Männer. Zusätzlich spielen bei Frauen emotionale Faktoren und der Bezug zum behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin eine größere Rolle. Männer wiederum profitieren besonders von strukturierten Evidenz-basierten Diabetes-Management-Programmen. Hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle haben Frauen in verschiedenen Querschnittuntersuchungen schlechtere Ergebnisse als Männer.

#### Multifaktorielles Risiko-Management

Frauen mit Diabetes erreichen weniger häufig die Leitlinien-konformen Therapieziele [1, 3, 8], obwohl sie häu-

figer Arztbesuche tätigen und eine zumindest mit den Männern vergleichbare Compliance haben. Somit könnten diese Gender-Unterschieden auf Unterschiede in der Rate an Comorbiditäten, an Krankheitssymptomen, in der ärztlichen Einschätzung der Gefährdung der Patientinnen und Patienten bzw. dem ärztlichen Kommunikations- und Verordnungsmodus oder aber auch an der allgemein höheren Nebenwirkungsrate in der Pharmakotherapie bei Frauen liegen. Allerdings reagieren Frauen auf bestimmte kardiovaskuläre Risikomarker sogar empfindlicher im Risikoanstieg für Komplikationen als Männer. Frauen haben eine höhere Salz-Sensitivität und reagieren auf Salzzufuhr mit einem deutlicheren Blutdruckanstieg, profitieren aber auch stärker bei Salzrestriktion. Weiters ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks von 10mmHg bei Frauen mit einer doppelt so hohen Rate kardiovaskulärer Mortalität verbunden wie bei Männern. Ebenso führen hohe Serum-Triglyzeride und niedrige HDL-Cholesterinwerte bei Frauen zu einem höheren Anstieg im kardiovaskulären Risiko. Dennoch zeigen Diabetikerinnen meist höhere LDL-Cholesterinwerte und eine schlechtere Blutdruckeinstellung als Männer mit Diabetes [8]. Besorgniserregend ist, dass insbesondere Hochrisiko-Patientinnen mit KHK eine schlechtere Kontrolle modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren aufweisen und weniger häufig eine intensive Lipid-senkende Therapie erhalten als Männer mit KHK [1, 3, 8].

Statine wirken bei Frauen und Männern gleich effizient. Bei den Antihypertensiva ist zu berücksichtigen, dass Frauen für die Auslösung von Arrhythmien durch QT verlängernde Substanzen empfindlicher sind und bei Beta-Blockern niedrigere Dosen als Männern benötigen. ACE Hemmer scheinen bei Frauen die kardiovaskuläre Mortalität weniger stark zu senken, dafür aber eine Nephropathie-Entwicklung stärker zu verzögern, während AT Rezeptor Antagonisten bei Frauen besser wirksam sein könnten [9].

### Thrombozytenaggregationshemmer

Eine Aspirintherapie ist bei Frauen mit einer geringeren antithrombotischen Wirkung, allerdings auch mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. Aspirin reduziert bei Frauen im Gegensatz zu Männern nicht das Myokardinfarkttrisiko, wohl aber das Risiko für ischämische Insulte [10].

### Makrovaskuläre Komplikationen

Während bei diabetischen ebenso wie bei den nicht-diabetischen Männern die kardiovaskuläre Mortalität im letzten Jahrzehnt abnahm, bleibt die Rate bei Frauen mit Diabetes unverändert hoch oder steigt sogar tendenziell an [11]. Das relative Risiko für Tod durch KHK ist bei Frauen mit Diabetes doppelt so hoch wie bei Männern im Vergleich zu nicht-diabetischen Männern. Nach einem Myokardinfarkt haben Frauen eine schlechtere Prognose. Die Symptome eines akuten Koronarsyndroms sind bei Frauen oft komplex und untypisch mit stärkerer vegetativer Ausprägung (Müdigkeit, Abge-

schlagenheit, Übelkeit, Hals-, Kiefer- oder Rückenschmerzen, etc.) und werden deshalb häufig fehlinterpretiert; zusätzlich hat die nicht-invasive Diagnostik der KHK bei Frauen eine besonders niedrige Sensitivität und Spezifität. Hypertonie ist besonders bei Frauen mit Diabetes ein wichtiger Risikofaktor für KHK aber auch für Herzversagen. Die cerebrovaskuläre Mortalität ist bei Frauen mit Diabetes höher als bei Männern [12].

Daraus folgt, dass die Blutdruckkontrolle bei Frauen strikt verfolgt werden muss.

### Mikrovaskuläre Komplikationen

#### Nephropathie

Prä-menopausale Frauen ohne Diabetes sind gegenüber der Entwicklung einer Proteinurie und Nephropathie aufgrund der Östrogenwirkung besser geschützt als Männer, während bei Diabetes die Datenlage derzeit inkonklusiv ist und Frauen in manchen Untersuchungen sogar eine stärkere Progression der Nephropathie aufwiesen [13]. Zu beachten ist weiters, dass Frauen mit Diabetes ein besonders hohes Risiko für Harnwegsinfekte haben, welche konsequent behandelt werden müssen.

#### Retinopathie und Neuropathie

Bei diesen Spätkomplikationen sind bisher keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede beobachtet worden.

### Zusammenfassung

Auch wenn derzeit noch viele Fragen in Bezug auf biologische und psychosoziale geschlechtsspezifische Aspekte in der Entstehung, Prävention und Therapie des Diabetes offen sind und eine wichtige Aufgabe und Herausforderung für zukünftige Forschung darstellt, muss dennoch auf Basis der derzeitigen Erfahrungen und Erkenntnisse bereits eine geschlechtssensible medizinische Betreuung der Patientinnen und Patienten in der Praxis gewährleistet werden. Insbesondere ist auf eine konsequente Leitlinien-konforme Therapie modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern zu achten.

### Literatur

1. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, et al (2006) Writing Group for The Partnership for Gender-Specific Medicine. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med* 3: 131–158
2. DECODE Study Group (2003) Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26: 61–99
3. Kautzky-Willer A, Handisurya A (2009) Metabolic diseases and associated complications: Sex and gender matter. *Eur J Clin Invest* 39 (8): 631–648
4. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al (2008) EPIC study group. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 359: 2105–2120

5. Traish AM, Saad F, Guay A (2009) The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 30: 23–32
6. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M (2007) Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 30: 354–359
7. Kaceroovsky-Bielez G, Lienhardt S, Hagenhofer M, Kaceroovsky M, Forster E, Roth R, Roden M (2009) Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 52: 781–788
8. Gouni-Berthold I, Berthold H, Mantzoros C, Böhm M, Krone W (2008) Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1389–1391
9. Sullivan JC (2008) Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R1220-4
10. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352: 1293–1304
11. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al (2007) A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 176: S1–44
12. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al (2006) Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 49: 2859–2865
13. Maric C (2009) Sex, diabetes and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* doi10.1152/ajprenal.90505.2008
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna R, Muggeo M (2004) Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals. The Bruneck Study. *Diabetes* 53: 1782–1789
15. Rathmann W, Straaburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009) Incidence of type 2 diabetes in the elderly population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 Cohort Study. *Diabetic Medicine*, online

## Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis

Alexandra Kautzky-Willer<sup>1</sup>, Raimund Weitgasser<sup>2</sup>, Monika Lechleitner<sup>3</sup>  
 (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG)

<sup>1</sup> KIM III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin I der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

<sup>3</sup> LKH Hochzirl, Innere Medizin, Hochzirl, Österreich

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

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

### Grundsatz-Statement

In der St. Vincent Deklaration wurde 1989 als Ziel festgelegt, dass Frauen mit Diabetes in Zukunft vergleichbare Schwangerschaftsergebnisse haben sollen wie Stoffwechsel-gesunde Frauen. Dennoch weisen Diabetikerinnen nach wie vor mehr mütterliche und kindliche Komplikationen und eine höhere perinatale Mortalität auf. Dies liegt vor allem an der immer noch unzu-

reichenden Schwangerschaftsvorbereitung und Blutzuckeroptimierung zu Beginn der Gravidität. Auch während der Gravidität einschließlich der Geburt muss eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet sein.

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

Für eine detaillierte Stellungnahme siehe auch „Evidenz-basierte Leitlinie“: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Schwangerschaft\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf)

### Schwangerschaftsplanung – Perikonzeptionelle Betreuung

Eine Schwangerschaft bei Frauen mit manifestem Diabetes betrifft immer noch hauptsächlich Frauen mit Typ 1 Diabetes. Das Problem Diabetes Typ 2 und Gravidität wird aber vor allem in den Städten mit einem hohen Anteil an Migrantinnen zunehmend evident. Rezente nationale Erhebungen zeigen eine kontinuierliche Zunahme des Typ 2 Diabetes (bereits 30% in Ballungszentren), der zusätzlich zur Hyperglykämie auch durch die Adipositas-bedingten Risiken und oft auch durch ein höheres mütterliches Alter kompliziert wird [1, 2].

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

Das Hauptproblem bei vorbestehendem Diabetes ist die Entstehung einer diabetischen Embryopathie [1, 2]. Um Missbildungen und Aborte zu vermeiden soll der Glukosestoffwechsel bereits bei Kinderwunsch optimiert sein mit einem HbA1c <6,5%, zumindest aber unter 7% [3, 4]. Bei einem HbA1c über 8% ist das Risiko jedenfalls deutlich erhöht. Während der Gravidität soll der HbA1c-Wert nach Möglichkeit im mittleren bis un-

**Tabelle 1.** Zusammenhang zwischen peri-konzeptionellem HbA1c und schweren kindlichen Komplikationen bei 933 Frauen mit Typ 1 Diabetes aus Dänemark [4]

HbA1c (%)*	Fehlbildungen	(%)	RR (95%CI)	Perinatale Mort. (%)	RR (95%CI)
<10,4	10,9	3,9 (1,8–7,8)	5,5	7,3 (2,5–19,8)	
8,9–10,3	3,9	1,4 (0,6–3,1)	6,3	8,3 (4,2–15,9)	
7,9–8,8	5,0	1,8 (0,9–1,3)	3,3	4,4 (2,0–9,4)	
6,9–7,8	4,9	1,8 (1,0–2,9)	2,8	3,8 (1,9–7,3)	
<6,9	3,9	1,4 (0,8–2,4)	2,1	2,8 (1,3–6,1)	
Background	2,8	1,0	0,75	1,0	

\*Standard Ref. 5.4+1.0 (means+2SD)

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

In einem systematischen Review wurde pro 1% HbA1c-Absenkung eine Reduktion des relativen Risikos für kongenitale Fehlbildungen um 0,39 bis 0,59 bei Frauen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes ermittelt [5].

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

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

**Gravidität**

Während der Schwangerschaft sollen im Einzelfall die bestmögliche Stoffwechsellage unter Berücksichtigung der Hypoglykämie-Wahrnehmung und -häufigkeit und der individuellen Fähigkeiten und der Lebensumstände als Zielbereich vorgegeben werden. Gerade zu Beginn der Schwangerschaft ist die Hypoglykämierate relativ groß und die Insulindosis vorsichtig anzupassen. Generell gilt, dass im Lauf der Gravidität (üblicherweise beginnend mit der 20. Schwangerschaftswoche) die Tagesdosen auf 50–100%, bei adipösen Typ 2 Diabetikerinnen oft noch höher angehoben werden müssen, um die zunehmende Insulinresistenz zu kompensieren.

Frauen mit Typ 2 Diabetes müssen bereits präkonzeptionell auf Insulintherapie umgestellt werden. Im Falle einer ungeplanten Gravidität bei Typ 2 Diabetes unter Einnahme oraler Antidiabetika ist jedoch anzumerken, dass bisher keine Evidenz für ein erhöhtes Missbildungsrisiko durch orale Antidiabetika besteht. Eine Umstellung auf Insulin muss in diesen Fällen, die durch bessere Schulung der Patientinnen und bessere

Vorsorge durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte vermieden werden sollen, unmittelbar erfolgen. Die kurzwirksamen Insulinanaloga I-Aspart und I-Lispro können ohne Bedenken gegeben werden. Für I-Aspart wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt, dass die postprandialen Werte und das Hypoglykämierisiko tendenziell besser waren bei ansonsten gleichguten Schwangerschaftsergebnissen mit einer niedrigeren Frühgeburtenrate [6]. Die Verwendung langwirksamer Insulinanaloga wird derzeit nicht empfohlen, da die Datenlage hier noch unzureichend ist.

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

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

**Tabelle 2.** Blutglukose – Zielwerte in der Gravidität

Zeitpunkt der Blutzucker-Selbstmessung	mg/dl
Nüchtern und vor den Mahlzeiten	60–90
1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit	kleiner 140
2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit	kleiner 120
vor dem Schlafen gehen, ca. 22–23 Uhr	90–120
nachts in der Zeit von 2–4 Uhr	größer 60

### Antikonzeptiva

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

### Literatur

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al (2008) **Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care.** *Diabetes Care* 31: 1060–1079
2. Feig DS, Palda VA (2002) Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 359: 1690–1692
3. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS (2001) Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 94: 435–444
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelstat-Pedersen L, Westergaard J, Moeller M, Damm P (2009) Peri-conceptual HbA1c and risk for serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* epub
5. Onkster M, Fahey T, Donnan P, Leese G, Mires G, Murphy D (2006) Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 6: 30 doi: 10.1186/1471-2393-6-30
6. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A; Insulin Aspart Pregnancy Study Group (2007) Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771–776

## Leitlinien Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen

Marietta Stadler<sup>1,2</sup>, Sandra Fortunat<sup>3</sup>, Ingrid Schütz-Fuhrmann<sup>1</sup>, Birgit Rami<sup>4</sup>, Edith Schober<sup>4</sup>,  
 Alexandra Kautzky-Willer<sup>5</sup>, Raimund Weitgasser<sup>6</sup>, Rudolf Prager<sup>1,2</sup>, Martin Bischof<sup>7</sup>  
 (Für den Ausschuss Insulinpumpentherapie der Österreichischen Diabetesgesellschaft)

<sup>1</sup>Krankenhaus Hietzing, 3. Med. Abteilung für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

<sup>2</sup>Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Landeskrankenhaus Klagenfurt, 1. Med. Abteilung, Klagenfurt, Österreich

<sup>4</sup>Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

<sup>5</sup>Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Wien, Österreich

<sup>6</sup>Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus Salzburg, Österreich

<sup>7</sup>Krankenhaus St. Elisabeth, Wien, Österreich

### Guidelines for insulin pump therapy in children and adults

**Summary.** This position statement is based on the current evidence available on the safety and benefits of continuous subcutaneous insulin pump therapy (CSII) in diabetes mellitus with an emphasis on the effects of CSII on glycemic control, hypoglycaemia rates, occurrence of ketoacidosis, quality of life and the use of insulin pump therapy in pregnancy. The current article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the clinical praxis of insulin pump treatment in children and adults.

### Grundlagen

Bei der subkutane Insulininfusion mit externen Insulinpumpen oder Insulinpumpentherapie (CSII) wird über eine externe Arzneimittelpumpe kurzwirksames Insulin über einen Katheter und eine subkutan platzierte Verweilkanüle, welche vom Patienten alle 2–3 Tage gewechselt wird, verabreicht. Die basale Insulinabdeckung (Basalrate) erfolgt durch die frei programmierbare kontinuierliche Abgabe von schnell wirksamen Insulin, wodurch die Injektion von Verzögerungsinsulin im Rahmen der intensivierten Insulintherapie (IIT) ersetzt wird. Bei Blutzuckerkorrekturen und zu den

Mahlzeiten appliziert der Patient die anhand eines individuell berechneten Schemas erforderliche Insulinmenge per Knopfdruck aus dem Insulinreservoir der Pumpe (Bolos). Daher ist eine zusätzliche Insulinapplikation mit einem Insulinpen nur in Notfällen (Ketoazidose, Pumpendefekt) erforderlich. Die derzeit verfügbaren Insulinpumpen können den Blutzucker nicht messen (open-loop), daher sind regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen erforderlich.

Der entscheidende Unterschied zur IIT besteht in der Möglichkeit der genaueren Anpassung der Basalrate und der Bolusgaben auf den individuellen Insulinbedarf, mit dem Ziel über den gesamten Tagesverlauf eine möglichst physiologische Insulinsubstitution zu gewährleisten und damit eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle zu erreichen [1].

### Welche Vor- und Nachteile bietet die CSII?

#### Glykämische Kontrolle

Zwei Metaanalysen [Evidenzklasse (EK) Ia] zeigten bei T1DM im Vergleich zu IIT eine verbesserte glykämische Kontrolle bei gleichbleibender Hypoglykämiefrequenz sowie einen reduzierten Insulinverbrauch unter CSII [2, 3]. Möglicherweise profitieren Typ 1 Diabetiker, die unter IIT keinen ausreichend guten HbA1c erreichen konnten, hinsichtlich des HbA1c Wertes besonders von der Umstellung auf CSII [4]. Bei Patienten mit T2DM ist die Datenlage spärlich und zeigt derzeit keinen klaren Vorteil hinsichtlich HbA1c oder Hypoglykämiehäufigkeit [3] (EK Ib) [5]. **Bei Kindern und jugendlichen Patienten** zeigte eine rezente Metaanalyse (EK Ia) ebenfalls eine verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zur IIT [6].

Die mittels kontinuierlicher s.c. Glukosemessung erfasste Glukoseexposition unter CSII und IIT war in

#### Evidenzklassen (EK):

Ia: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib: randomisierte vergleichende klinischen Studien

IIa: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

IIb: prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien

III: retrospektive Studien

IV: Evidenz außerhalb von Studien (Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen, Einzelfallberichte)

einer randomisierten cross-over Studie bei T1DM Patienten unter CSII deutlich geringer als unter IIT bei vergleichbaren HbA1c Werten und Hypoglykämiegesamtraten (EK Ib) [7].

### *Frequenz und Schwere von Hypoglykämien*

Eine rezente Metaanalyse von 22 Studien bei T1DM (1414 Patienten) fand eine deutliche Reduktion der Frequenz schwerer Hypoglykämien unter CSII gegenüber IIT, wobei die Hypoglykämie-Reduktion bei jenen Patienten am ausgeprägtesten war, die zuvor unter IIT die höchsten Hypoglykämieraten hatten (EK Ia) [8]. Eine zweite Metaanalyse inkludierte auch ältere Studien und fand bei CSII trotz besserer Einstellung als bei IIT die gleiche Inzidenz an Hypoglykämien (EK Ia, [3]). Eine pädiatrische Metaanalyse zeigt nur eine minimale Reduktion des Hypoglykämierisikos (EK Ia) [6], während Beobachtungsstudien eine klare Verminderung des Risikos für schwere Hypoglykämien berichten (EKI Ib) [9, 10]. Obwohl in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien unter CSII berichtet werden (EK Ia [4], EK Ib [11–14], bzw. I Ib [15–18]) dürfte also letztendlich doch ein günstiger Effekt der CSII auf das Auftreten von Hypoglykämien zu erwarten sein.

### *Ketoazidotische Entgleisungen*

Unter CSII entsteht bei einem Ausfall der Insulinzufuhr (z.B.: technischer Defekt, Katheterverschluss oder -dislokation) in kürzester Zeit ein absoluter Insulinmangel. Innerhalb weniger Stunden können daher klinische Anzeichen von Ketoazidose auftreten [19].

Einige frühe Studien wiesen auf eine erhöhte Rate von Ketoazidosen unter CSII hin (EK I Ib) [20;21]. Durch den technischen und medizinischen Fortschritt (Alarmsysteme der Insulinpumpen, Verbesserung des Materials von Kathetern und Insulinreservoir, Erfahrung mit der Betreuung von Insulinpumpenpatienten) hat die Häufigkeit von Ketoazidosen bei Insulinpumpentherapie abgenommen (EK IIa, bzw. Ib) [22, 23]. Die meisten aktuelleren Studien zeigen, dass mit entsprechender Schulung des Patienten Ketoazidosen unter CSII bei erwachsenen Patienten nicht häufiger auftreten als unter IIT (EK I Ib) [15–18]. Pädiatrische Studien beobachten jedoch ein erhöhtes Risiko für diabetische Ketoazidosen bei kindlichen Pumpenpatienten (EK I Ib)[24] und auch eine rezente Metaanalyse findet ein gering erhöhtes Ketoazidose-Risiko bei CSII (EK Ia) [6].

### *Schwangerschaft und CSII*

Eine rezente Metaanalyse von 6 randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus dem Zeitraum 1986 bis 1993 konnte zeigen, dass die CSII in der Schwangerschaft im Hinblick auf metabolische Kontrolle (HbA1c, Tagesinsulindosis), Schwangerschaftsverlauf (mittlere Schwangerschaftsdauer, Früh- und Fehlgeburtenrate) und perinatales Outcome (Sectioraten, Geburtsgewicht, neonatale Hypoglykämie) gleichwertig zur IIT war

(EK Ia) [25]. Auch kleinere rezente Studien belegen die Gleichwertigkeit von CSII und IIT in der Schwangerschaft (EK I Ib, [26] EK III, [27]).

Eine Ersteinstellung auf CSII in der Schwangerschaft war in einer kontrollierten Studie ohne Verschlechterung der glykämischen Kontrolle möglich, wobei das mütterliche und perinatale Outcome vergleichbar waren mit jenem von Patientinnen unter IIT und Patientinnen, die bereits vor der Schwangerschaft CSII hatten (EK I Ib, [28]).

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage die CSII in der Schwangerschaft als gleichwertig zur IIT angesehen werden (EK Ia, I Ib, III). Wenn eine Insulinpumpentherapie in der Schwangerschaft angestrebt wird, sollte dies bereits präkonzeptionell bei Kinderwunsch erfolgen. Eine Gravidität sollte erst möglich sein, wenn die Patientin in die neue Therapieform gut eingeschult und damit stabil ist. Die Neueinstellung auf CSII während der Schwangerschaft ist sorgfältig abzuwägen und ist nur unter engmaschiger Betreuung und eingehender Schulung möglich.

### *Besondere Möglichkeiten der variablen Insulinabgabe bei CSII*

#### **Bolusoptionen**

In die Insulinpumpensoftware integrierte Boluskalkulationsprogramme berechnen unter Berücksichtigung von aktuellem Blutzucker, der vom Patienten geschätzten Kohlenhydratmenge, der individuell festgelegten Zielblutzuckerwerte und Korrekturfaktoren und des aus vorangegangenen Bolusgaben noch biologisch wirksamen Insulins die zu applizierende Insulindosis. Konsequente Anwendung des Bolusrechners führte zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei jugendlichen Typ 1 Diabetikern (EK Ib) sowie bei pumpenerfahrenen Typ 1 Diabetikern (EK III) [29]. Die PatientInnen sollten die Bolusvorschläge regelmäßig kritisch überprüfen und dennoch weiterhin in der Lage sein selbstständig eine Bolusberechnung durchzuführen.

Überdies bieten manche Insulinpumpen auch verschiedene Bolusarten an, um eine optimale prandiale Insulinsubstitution zu ermöglichen. Die Anwendung eines dualen Bolus (50% Insulin sofort, 50% über mehrere Stunden) bei Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index verbesserte die postprandiale Glykämie im Vergleich zu jenen T1DM Patienten, die einen normalen Bolus abriefen (EK I Ib) [30, 31].

#### **Lebensqualität**

Die CSII erleichtert eine flexiblere Lebensführung im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, Arbeit und Freizeitaktivitäten (Sport), da die CSII über eine höhere Variabilität der basalen und prandialen Insulinversorgung mehr Möglichkeiten für die Steuerung der Glykämie unter verschiedensten Alltagsbedingungen ermöglicht. Für die Gruppe der erwachsenen Typ 1 Diabetiker wurde in zwei Studien eine gleich gute Lebensqualität unter CSII und IIT belegt (EK Ib) [14, 32]. In kleineren Studien

waren die Patientenzufriedenheit und die negativen Auswirkungen des Diabetes auf den Alltag unter CSII verbessert (EK Iib) [33]. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für T2DM Patienten (EK Ib) [5] (EK Iib) [34]. Eine randomisierte multizentrische Studie bei Kindern mit T1DM zeigte eine höhere Behandlungszufriedenheit unter CSII verglichen mit IIT [EK Iia] [35].

### Indikationen für die CSII bei Erwachsenen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA<sub>1c</sub> bzw. glykämische Variabilität) insbesondere bei:
  - Dawn Phänomen
  - Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft
- Neigung zu Hypoglykämien
- (ausgeprägte) Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- Diabetische Polyneuropathie
- Ausgeprägte Insulinresistenz
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport, Schichtarbeit, etc.)

### Indikationen für die CSII bei Kindern und Jugendlichen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA<sub>1c</sub> bzw. glykämische Variabilität) insbesondere bei:
  - Dawn Phänomen
  - starken Blutzuckerschwankungen
- Säuglinge und Kleinkinder
- Rezidivierende schwere Hypoglykämien
- Nadelphobie
- Sondersituationen (z.B. Autismus, ketogene Diät, etc.)
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport etc.)

### Mindestanforderungen an die CSII-Patienten bzw. deren Betreuungspersonen (Eltern)

- Fähigkeit zur korrekten Durchführung der Basis-Bolus-Therapie (IIT)
- Bereitschaft an einer Schulung zur Insulinpumpenbehandlung (Bedienung der Pumpe, Einweisung in die CSII) teilzunehmen
- Bereitschaft zu regelmäßiger Blutzuckerselbstkontrolle (nüchtern, vor den Mahlzeiten, vor dem Schlafengehen, also mindestens 5 Messungen/Tag)
- Bereitschaft zu regelmäßiger Protokollierung der Blutzuckermesswerte, BE und Bolusabgaben (ggf. auch computergestützt über die Schnittstellen von Blutzuckermessgeräten und Insulinpumpen) und Bereitschaft zu regelmäßigen ambulanten Kontrollen

### Empfehlungen zur Qualifikation von Ärzten, die erwachsene CSII Patienten betreuen

- Erfahrung mit der Betreuung von Typ 1 Diabetikern und CSII-Patienten (z.B. Additivfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel oder 12 monatige

Tätigkeit an einer Diabetesambulanz mit Betreuung von Patienten mit CSII und/oder IIT und Teilnahme an strukturierten CSII-Fortbildungen)

- Erfahrung in der Schulung von IIT Patienten

### Empfehlungen zur Qualifikation von Ärzten, die Kinder und Jugendliche mit CSII betreuen

- Erfahrung mit der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII- (z.B. Additivfacharzt für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie oder 12 monatige Tätigkeit an einer Diabetesambulanz mit Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit CSII und/oder IIT und Teilnahme an strukturierten CSII-Fortbildungen)
- Erfahrung in IIT Schulung von Kindern und Jugendlichen (bzw. ihrer Betreuungspersonen)

### Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums

- Erfahrung mit der Betreuung von Typ 1 Diabetikern und CSII-Patienten
- Einrichtung einer Diabetesambulanz mit definierten Ambulanzzeiten für CSII
- Abhaltung einer Patienten-Schulung im Mindestumfang von 5 Stunden bei Ersteinstellung:
  - Grundlagen der Pumpentherapie; Bedienung der Pumpe;
  - Beherrschung von Notfällen: Hyper-/Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen;
  - steriles Stechen von Kathetern;
  - Umstieg auf Pentherapie
- Durchgehende Versorgungsmöglichkeit für Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

### Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums für Kinder und Jugendliche

- Erfahrung mit der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII
- Abhaltung einer Patienten-Schulung und Schulung der Eltern und Betreuungspersonen (Kindergärtnerinnen, Tagesmütter etc.) im Mindestumfang von 5 Stunden bei Ersteinstellung:
  - Grundlagen der Pumpentherapie; Bedienung der Pumpe;
  - Beherrschung von Notfällen: Hyper-/Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen;
  - steriles Stechen von Kathetern;
  - Umstieg auf Pentherapie
- Durchgehende Versorgungsmöglichkeit für kindliche und jugendliche Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

## Literatur

- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49 (12): 2142–2148
- Pickup J, Mattock M, Kerry S (2002) Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324 (7339): 705
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al (2008) Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51 (6): 941–951
- Retnakaran R, Hochman J, Devries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al (2004) Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 27 (11): 2590–2596
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al (2003) Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care* 26 (9): 2598–2603
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szaiewska H (2009) Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 10 (1): 52–58
- Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al (2005) Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 28 (3): 533–538
- Pickup JC, Sutton AJ (2008) Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25 (7): 765–774
- Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J (2008) Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes* 9 (4 Pt 1): 291–296
- Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW (2008) Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 9 (6): 590–595
- Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial (1995) *Diabetes Care* 18 (3): 361–376
- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaes O (1985) Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (6471): 811–815
- Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP (2000) Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 23 (9): 1232–1235
- Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B (2001) Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 24 (10): 1722–1727
- Chantelau E, Spraul M, Muhlhauser I, Gause R, Berger M (1989) Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 32 (7): 421–426
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC (1996) Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 19 (4): 324–327
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV (1999) Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22 (11): 1779–1784
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H (1985) Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Audit of medical care. Am J Med* 79 (6): 685–691
- Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV (1998) Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 21 (5): 817–821
- Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, Jr, Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, et al (1984) Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 252 (23): 3265–3269
- Knight G, Jennings AM, Boulton AJ, Tomlinson S, Ward JD (1985) Severe hyperkalaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin pump. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291 (6492): 371–372
- Pickup J, Keen H (2002) Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25 (3): 593–598
- Mecklenburg RS, Guinn TS (1985) Complications of insulin pump therapy: the effect of insulin preparation. *Diabetes Care* 8 (4): 367–370
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B (2009) A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 10 (1): 33–37
- Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B (2007) Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 197 (5): 447–456
- Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P (2008) Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 137 (1): 47–49
- Chen R, Ben Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y (2007) Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4): 404–405
- Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA (2000) Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182 (6): 1283–1291
- Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J (2008) Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous

- subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res* 36 (5): 1112–1116
30. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ (2008) Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 31 (8): 1491–1495
  31. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA (2005) Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 7 (2): 233–240
  32. Devries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ (2002) A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 25 (11): 2074–2080
  33. Chantelau E, Schiffers T, Schutze J, Hansen B (1997) Effect of patient-selected intensive insulin therapy on quality of life. *Patient Educ Couns* 30 (2): 167–173
  34. Peyrot M, Rubin RR (2005) Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care* 28 (1): 53–58
  35. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J (2008) Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 9 (5): 472–479

## Migration und Diabetes

Karin Schindler<sup>1</sup>, Kadriye Aydıncok<sup>2</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>1</sup>, Bernhard Ludvik<sup>1</sup>, Peter Fasching<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

### Migration and diabetes

**Summary.** The existing guideline by the ÖDG includes a section dealing with the specific conditions related to migration in patients with Diabetes mellitus. However, the general target values and treatment goals apply equally well to this group. Obviously achieving this general target values maybe more complicated for this population group in view of barriers such as language, social cultural background, educational lever, etc.

Diese Leitlinie versteht sich als Ergänzung zu den vorliegenden Empfehlungen der ÖDG und bezieht sich auf Patienten mit Migrationshintergrund.

Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipien gelten auch bei dieser Personengruppe. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, sozio-kultureller Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein.

### Demographie

Patienten mit Migrationshintergrund werden definiert als Menschen, deren beide Elternteile im Ausland geboren wurden. Patienten, die selbst im Ausland geboren wurden, gelten als Migranten der 1. Generation, deren Kinder (mit Geburtsort im Inland) als Migranten der 2. Generation [1].

In Österreich waren am 1. 1. 2008 insgesamt 854.752 Migranten registriert [2]. Die größte Gruppe kommt aus dem ehemaligen Jugoslawien (299.300), gefolgt von Türken (109.716). 38 Prozent der Migranten mit Nicht-Österreichischer Staatsbürgerschaft leben in Wien, 118.425 Migranten wurden in den letzten zehn Jahren in Wien eingebürgert [2]. Derzeit geht man von einer Diabetesprävalenz von 5 Prozent bei Österreichern und bis zu 10 Prozent bei Migranten aus, wobei man bei letzterer Gruppe von einer hohen Dunkelziffer nicht-diagnostizierter Patienten ausgeht. Die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, ist bei Migranten im Vergleich zu Österreichern bei den Männern 1,39-mal und bei den Frauen 3,4-mal höher [3].

### Mögliche Barrieren in der Diagnostik und Therapie von Migranten mit Diabetes

Migranten haben, bedingt durch den anderen kulturellen Hintergrund, häufig auch ein anderes Verständnis

bezüglich Gesundheit, Gesundheitsvorsorge und Krankheit als in Österreich Geborene. Das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit sowie die den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren unterscheidet sich häufig ebenfalls von jenem österreichischer Patienten [4]. Zudem verändern sich sowohl Lebensstil und insbesondere Ernährungsgewohnheiten als Folge der neuen sozialen und ökonomischen Bedingungen – meistens in ungünstiger Weise.

Der kulturelle Hintergrund und in manchen Fällen mangelnde Sprachkompetenz, Analphabetismus, niedriger sozio-ökonomischer Status können daher den Zugang zu Vorsorge und Behandlung behindern. Dies drückt sich auch in dem geringen Prozentsatz der Migranten, die Gesundheitsuntersuchungen in Anspruch nehmen, aus [3].

### Behandlung von Diabetikern mit Migrationshintergrund in der Praxis

#### Allgemeine Rahmenbedingungen

Ziele sind die Ermöglichung eines optimalen Wissenstransfers und die Stärkung der Eigenverantwortung der Patienten. Um das Wissen über Diabetes, Gestationsdiabetes, die Therapie und den Zusammenhang zwischen der Erkrankung und Lebensstil zu verbessern, erscheint es sinnvoll, entsprechende *Informationsveranstaltungen* innerhalb der jeweiligen Gemeinschaft (Community) unter Einbeziehung aller beteiligten Interessensgruppen (Stakeholder, wie z.B. Kulturvereine, Religionsgemeinschaften, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften) durchzuführen.

In *großen* Ballungsräumen und Schwerpunktzentren ist die Einrichtung kultursensitiver *Diabetes-Ambulanz-Sprechstunden* mit entsprechend geschultem Personal (mit speziellem Wissen und Verständnis bezüglich des kulturellen Einflusses auf die Behandlung) in Erwägung zu ziehen).

Bei der Anamnese und der Therapie ist es wichtig, religiös bedingte Einstellungen sowie interfamiliäre – und ev. partriachale Gesellschaftsstrukturen zu beachten. Diese sollten auch bei der Organisation der Behandlungsstrukturen berücksichtigt werden.

#### Sprache

Auf eine adäquate Übersetzung (Dolmetscher, Kulturübersetzer) ist unbedingt großen Wert zu legen, Kinder

als Übersetzer sind in der Regel ungeeignet. Sollten keine muttersprachlichen Übersetzer zur Verfügung stehen, können auch *erwachsene* Angehörige mit eingebunden werden. Es kann gegebenenfalls auf eine andere Sprache ausgewichen werden. Unter Berücksichtigung der Schweigeverpflichtung kann ausnahmsweise auch Krankenhauspersonal mit der entsprechenden Muttersprache einbezogen werden.

Im Hinblick darauf, dass Diabetes in den meisten Fällen eine lebenslange Erkrankung ist, soll, auch zur Stärkung der Eigenverantwortung und der Selbsthilfefähigkeit, den Patienten der Erwerb von Sprachkompetenz empfohlen werden.

### Schulungen und Schulungsmaterial

Sowohl kultursensitive Einzelschulungen als auch zielgerichtete, adaptierte Gruppenschulungen ermöglichen eine effektive Kommunikation und Information über Diabetes und die Therapie. Schulungsmaterial mit kultursensitiven Beispielen sollte in der jeweiligen Muttersprache zur Verfügung stehen. Um auch Analphabeten mit Diabetes erreichen zu können, ist eine entsprechende Bebilderung und die Verwendung von Piktogrammen und Abbildungen von Speisen in Originalgröße anzustreben.

### Weitere Einflussfaktoren

Religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften (Ramadan) sind natürlich zu berücksichtigen. In besonderen Fällen kann es förderlich oder nötig sein, dass Patient und Behandler das gleiche Geschlecht haben.

### Literatur

1. N.N. Conference of European Statisticians recommendations for the 2010 censuses of population and housing. ed.: United Nations, 2006
2. Statistik A (2008) Bevölkerung zu Jahresbeginn seit 1981 nach zusammengefasster Staatsangehörigkeit In: Austria S, ed., 2008
3. Statistik A (2007) Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007 Sozio-demographische und sozio-ökonomische Determinanten von Gesundheit. Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend, 2007
4. Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A, Merbach M, Siefen RG (2006) Migration und Gesundheit. Psychosoziale Determinanten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 9: 873–883

## Conflict of Interest Statement

Die AutorInnen bzw. GutachterInnen dieser Leitlinien haben in verschiedener Weise mit folgenden Unternehmen, welche auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, kooperiert:

Abbott  
AstraZeneca  
Bayer Health Care  
Bio-Rad Laboratories  
Bristol-Myers Squibb  
Germania Pharmazeutika  
GlaxoSmithKline Pharma  
Johnson&Johnson Medical  
Eli Lilly  
Medtrust  
Medtronic

Merck Serono  
Merck Sharp&Dohme  
Novartis  
Novo Nordisk  
Pfizer  
Roche  
sanofi-aventis  
Servier  
Smiths Medical  
Takeda