wiener
klinische
wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

135. Jahrgang 2023

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 [Suppl 1]: S1–S330
© Springer-Verlag Wien 2023

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG)
Koordinator des Leitlinienausschusses und Präsident der ÖDG:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Erster Sekretär: OA Dr. Michael Resl

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 2023. Printed in Germany by Stuertz GmbH, Würzburg, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

Allgemeine Hinweise:
Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.

Leitlinien Österreichische Diabetesgesellschaft. Zusammenfassung der Änderungen* *(Michael Resl)* S1

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) *(Jürgen Harreiter, Michael Roden)* S7

Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2023) *(Susanne Kaser, Sabine E. Hofer, Lili Kazemi-Shirazi, Andreas Festa, Yvonne Winhofer, Harald Sourij, Helmut Brath, Michaela Riedl, Michael Resl, Martin Clodi, Thomas Stulnig, Claudia Ress, Anton Luger)* S18

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023) *(Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Helmut Brath, Guntram Schernthaner, Johann Brix, Bernhard Ludvik, Heinz Drexel, Christoph H. Saely, Peter Fasching, Gersina Rega-Kaun, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Elke Fröhlich-Reiterer, Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Anton Luger, Michael Resl, Michaela Riedl, Yvonne Winhofer, Sabine E. Hofer, Friedrich Hoppichler, Joakim Huber, Susanne Kaser, Claudia Ress, Monika Lechleitner, Felix Aberer, Julia K. Mader, Harald Sourij, Hermann Toplak, Bernhard Paulweber, Lars Stechemesser, Thomas Pieber, Rudolf Prager, Harald Stingl, Thomas Stulnig, Birgit Rami-Merhar, Heinz Drexel, Michael Roden, Christian Schelkshorn, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser, Sandra Zlamal-Fortunat)* S32

Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023) *(Monika Lechleitner, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Susanne Kaser, T. C. Wascher, Ausschuss Leitlinien)* S45

Diabetestechnologie (Update 2023) *(Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine E. Hofer, Martin Tauschmann, Julia K. Mader, Michael Resl, Alexandra Kautzky-Willer, Yvonne Winhofer-Stöckl, Markus Laimer, Sandra Zlamal-Fortunat, Raimund Weitgasser)* S53

Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023) *(Carmen Klammer, Karin Schindler, Rita Bugl, Dagmar Plazek, Miriam Vötter, Tanja Kirchner, Claudia Martino, Jasmin Klammer-Martin, Johanna Brix, Sabine Dämon, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Renate Kruschitz, Hermann Toplak, Martin Clodi, Bernhard Ludvik)*. S62

Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023) *(Claudia Francesconi, Josef Niebauer, Paul Haber, Othmar Moser, Raimund Weitgasser, Christian Lackinger)* S78

Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2023) *(Helmut Brath, Susanne Kaser, Christian Tatschl, Stephanie Fischer-See, Peter Fasching)*. S84

Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023) *(Martin Clodi, Hermann Toplak, Michael Resl, Johanna Brix, Deborah Raphaela Leitner, Jürgen Harreiter, Friedrich Hoppichler, Thomas C. Wascher, Karin Schindler, Bernhard Ludvik)* S91

Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023) *(Monika Lechleitner, Susanne Kaser, Friedrich Hoppichler, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Yvonne Winhofer, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher, Martin Clodi)*. S98

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023) *(Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine E. Hofer, Maria Fritsch)* S106

Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023) *(Alexandra Kautzky-Willer, Yvonne Winhofer, Herbert Kiss, Veronica Falcone, Angelika Berger, Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser, Jürgen Harreiter)* S115

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes (Update 2023) *(Alexandra Kautzky-Willer, Yvonne Winhofer, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner, Jürgen Harreiter)* S129

Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023) *(Raimund Weitgasser, Christian Ciardi, Julia Traub, Merlena Barta, Michaela Riedl, Martin Clodi, Bernhard Ludvik)* S137

Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2023) *(Thomas C. Wascher, Lars Stechemesser, Jürgen Harreiter, Ausschuss Leitlinien)*. S143

Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patient:innen mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2023) *(Christoph H. Saely, Gerit-Holger Schernthaner, Johanna Brix, Renate Klauser-Braun, Emanuel Zitt, Heinz Drexel, Guntram Schernthaner)*. S147

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2023) *(Thomas C. Wascher, Bernhard Paulweber, Hermann Toplak, Christoph H. Saely, Heinz Drexel, Bernhard Föger, Friedrich Hoppichler, Thomas Stulnig, Harald Stingl, Martin Clodi, Ausschuss Leitlinien)*. S157

Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023) *(Thomas C. Wascher, Thomas M. Stulnig, Christoph H. Saely, Lars Stechemesser, Ausschuss Leitlinien)*. S161

Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023) *(Gerd Köhler, Marlies Eichner, Heidemarie Abrahamian, Markus Kofler, Wolfgang Sturm, Anja Menzel)* S164

inhaltsverzeichnis

Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023). Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie *(Harald Sourij, Roland Edlinger, Friedrich C. Prischl, Susanne Kaser, Sabine Horn, Marlies Antlanger, Bernhard Paulweber, Felix Aberer, Johanna Brix, Daniel Cejka, Harald Stingl, Alexandra Kautzky-Willer, Sabine Schmaldienst, Martin Clodi, Alexander Rosenkranz, Gert Mayer, Rainer Oberbauer, Marcus Säemann)* S182

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023) *(Andreas Pollreisz, Vanessa Gasser-Steiner, Bianca Gerendas, Stefan Mennel, Stephan Radda, Stefan Sacu, Christoph Scholda, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich, Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft)* S195

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023) *(Martin Clodi, Christoph H. Saely, Friedrich Hoppichler, Michael Resl, Clemens Steinwender, Harald Stingl, Thomas C. Wascher, Yvonne Winhofer, Harald Sourij).* S201

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft *(Christian Muschitz, Alexandra Kautzky-Willer, Yvonne Winhofer, Martina Rauner, Judith Haschka, Daniel Cejka, Robert Wakolbinger-Habel, Peter Pietschmann)* S207

Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023) *(Heidemarie Abrahamian, Alexandra Kautzky-Willer, Angelika Rießland-Seifert, Diana Lebherz-Eichinger, Peter Fasching, Christoph Ebenbichler, Alexander Kautzky, Hermann Toplak).* S225

Therapie der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023). Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechselentgleisung *(Susanne Kaser, Harald Sourij, Martin Clodi, Bruno Schneeweiß, Anton N. Laggner, Anton Luger)* S237

Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2023) *(Julia K. Mader, Johanna M. Brix, Felix Aberer, Alexander Vonbank, Michael Resl, Daniel A. Hochfellner, Claudia Ress, Thomas R. Pieber, Lars Stechemesser, Harald Sourij).* S242

Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2023) *(Antonia-Therese Kietaibl, Joakim Huber, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Ludvik, Peter Fasching)* S256

Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2023) *(M. Clodi, M. Resl, H. Abrahamian, B. Föger, R. Weitgasser)* S272

Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (Update 2023) *(Alexandra Kautzky-Willer, Michael Leutner, Heidemarie Abrahamian, Lisa Frühwald, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner, Jürgen Harreiter)* S275

Diabetes und Migration (Update 2023) *(Kadriye Aydınkoç-Tuzcu, Sebahat Şat, Faize Berger, Alain Barakat, Ina Danquah, Karin Schindler, Peter Fasching)* S286

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2023) *(Joakim Huber, Michael Smeikal, Christoph H. Saely, Harald Stingl, Martin Clodi, Monika Lechleitner, Peter Fasching)* S307

Diabetes mellitus und Straßenverkehr – ein Positionspapier der Österreichischen Diabetesgesellschaft (Update 2023) *(Heidemarie Abrahamian, Birgit Salamon, Angelika Lahnsteiner, Christian Schelkshorn, Alexander Bräuer, Lars Stechemesser, Gerd Köhler, Martin Clodi).* S319

Diabetes Mellitus – Anleitungen für die Praxis

Herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Der Ausschuss Leitlinien*:

Abrahamian Heidemarie
Aberer Felix
Brath Helmut
Brix Johanna M.
Clodi Martin (Vorsitzender)
Drexel Heinz
Fasching Peter
Föger Bernhard
Francesconi Claudia
Fröhlich-Reiterer Elke
Harreiter Jürgen
Hofer Sabine E.
Hoppichler Friedrich
Huber Joakim
Kaser Susanne
Kautzky-Willer Alexandra
Lechleitner Monika
Ludvik Bernhard
Luger Anton
Mader Julia K.
Paulweber Bernhard
Pieber Thomas R.
Prager Rudolf
Rami-Merhar Birgit
Rega-Kaun Gersina
Resl Michael
Ress Claudia
Riedl Michaela
Roden Michael
Säly Christoph
Schelkshorn Christian
Schernthaner Guntram
Sourij Harald
Stechemesser Lars
Stingl Harald
Stulnig Thomas
Toplak Hermann
Wascher Thomas C.
Weitgasser Raimund
Winhofer Yvonne
Zlamal-Fortunat Sandra

Unter Mitarbeit von*:

Antlanger Marlies
Aydınkoç-Tuzcu Kadriye
Barakat Alain
Barta Merlena
Berger Angelika
Berger Faize
Bräuer Alexander
Bugl Rita
Cejka Daniel
Ciardi Christian
Danquah Ina
Dämon Sabine
Ebenbichler Christoph
Edlinger Roland
Eichner Marlies
Falcone Veronica
Festa Andreas
Fischer-See Stephanie
Fritsch Maria
Frühwald Lisa
Gasser-Steiner Vanessa
Gerendas Bianca
Haber Paul
Haschka Judith
Hochfellner Daniel A.
Horn Sabine
Kautzky Alexander
Kazemi-Shirazi Lili
Kietaibl Antonia-Therese
Kirchner Tanja
Kiss Herbert
Klammer Carmen
Klammer-Martin Jasmin
Klauser-Braun Renate
Kofler Markus
Köhler Gerd
Krepler Katharina
Kruschitz Renate
Lackinger Christian
Laggner Anton N.
Lahnsteiner Angelika
Laimer Markus
Lebherz-Eichinger Diana
Leitner Deborah Raphaela
Leutner Michael
Martino Claudia
Mayer Gert
Mennel Stefan
Menzel Anja
Moser Othmar
Muschitz Christian
Niebauer Josef
Oberbauer Rainer
Pietschmann Peter
Plazek Dagmar
Pollreisz Andreas
Prischl Friedrich C.
Radda Stephan
Rauner Martina
Ress Claudia
Rießland-Seifert Angelika
Rosenkranz Alexander
Sacu Stephan
Säemann Marcus
Salamon Birgit
Şat Sebahat
Schernthaner Gerit-Holger
Schindler Karin
Schmaldienst Sabine
Schneeweiß Bruno
Scholda Christoph
Schütz-Fuhrmann Ingrid
Smeikal Michael
Steinwender Clemens
Stolba Ulrike
Stulnig Thomas
Sturm Wolfgang
Tatschl Christian
Tauschmann Martin
Traub Julia
Vonbank Alexander
Vötter Miriam
Wakolbinger-Habel Robert
Wedrich Andreas
Zitt Emanuel

* In alphabetischer Reihenfolge.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S1–S6
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02194-4

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Leitlinien Österreichische Diabetesgesellschaft

Zusammenfassung der Änderungen*

Michael Resl

Angenommen: 7. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)

Änderungen unserer Leitlinie „Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)“ umfassen die Aktualisierung der weltweit epidemiologischen Kennzahlen für Diabetes, die weiterhin einen deutlichen Anstieg der Anzahl der Menschen mit Diabetes prognostiziert.

Zur diagnostischen Feststellung von T1DM wurde zu den Diabetes-assoziierte Antikörpern ZnT8 hinzugefügt.

Bei Kindern und Jugendlichen kann auch auf Basis eines erhöhten HbA_{1c}-Wertes ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

In Hinsicht auf Diabetesprävention wurden die Risikofaktoren die eine Entwicklung eines Diabetes mellitus begünstigen um Rauchverhalten und Schlafqualität ergänzt. Neue Studienerkenntnisse zur Diabetesprävention von T1DM und T2DM wurden ergänzt.

Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz

Neben einer Aktualisierung der medikamentös-induzierten Diabetesformen und jener sekundär im Rahmen anderer endokrinologischer Erkrankungen auftretenden Diabetesformen enthält die überarbeitete Version auch umfassende Information zu Abklärung und Behandlung von monogenetischen Diabetesformen, anderen genetischen Diabetesformen und dem Krankheitsbild der Lipodystrophie. Zudem enthält das Kapitel ein Update zu pankreopriven Diabetesformen und exokriner Pankreasinsuffizienz.

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023)

Die Rolle von Metformin als Erstlinientherapie wurde modifiziert, bei Herzinsuffizienz (HFpEF,HFmREF, HFrEF) soll unabhängig vom HbA_{1c} ein SGLT-2 Hemmer mit positiven Daten verwendet werden. Bei Patient:innen ohne kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz oder chronische Niereninsuffizienz wurde das Gewichtsmanagement in den Vordergrund gerückt. Darüber hinaus wurde analog zu den internationalen Guidelines der Beginn einer Injektionstherapie mittels GLP-1 Analogon noch vor Beginn einer Insulintherapie gereiht.

Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus

Die Vorteile einer Therapieerweiterung durch GLP1-Rezeptoragonisten werden dargestellt sowie die aktuellen Empfehlungen zur Kombinationstherapieformen.

Diabetestechnologie (Update 2023)

Die Leitlinien Insulinpumpentherapie und kontinuierliche Glukosemessung wurden neu bewertet und zu einer Diabetestechnologie Leitlinie zusammengefasst. Entsprechend der neuen Evidenz wurden die Empfehlungen für die CGM für alle Diabetestypen modifi-

*Unter der Mitarbeit aller Autorinnen und Autoren

OA Dr. M. Resl (✉)
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, 4021 Linz, Österreich
Klinisches Forschungsinstitut für Kardiometabole Forschung, Johannes Kepler Universität Linz (JKU Linz), Linz, Österreich
Michael.resl@jku.at

ziert und dabei wurde auch den neuen Entwicklungen im Bereich der Automated Insulin Delivery Systemen Rechnung getragen.

Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023)

Im Update 2023 der Ernährungsempfehlungen für Diabetes mellitus wurden nun lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen angeführt, um bessere praxisbezogene Empfehlungen abgeben zu können. Zudem werden Ernährungsformen wie, low-carb/low-fat, mediterrane Ernährung, Intervallfasten und Formuladiät, in eigenen Kapiteln diskutiert. Abschließend werden Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus Typ 1 angeführt.

Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023)

Dieser Teil der Leitlinie hebt weiterhin die absolute Notwendigkeit einer lebensstilmodifizierenden Therapie als Grundlage jeder weiteren Therapie in den Vordergrund. Die Fokussierung auf eine Steigerung und Evaluierung der Alltagsaktivität wurde aktualisiert.

Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2023)

Während die Prävalenz des Zigarettenrauchens ihren (speziell bei Personen mit Diabetes weit zu hohen) Zenit erreicht hat, ist ein ständig wachsender Trend die Verwendung rauchfreier nikotinhaltiger Produkte, v. a. in Form der elektronischen Zigarette. Aus diesem Grund wurde die frühere Leitlinie „Rauchen und Alkohol und Diabetes mellitus“ mit diesem neuen Thema erweitert. Bzgl. Rauchen und Alkohol erfolgte eine Aktualisierung mit der neuesten Literatur.

Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023)

Die aktuellen Daten hinsichtlich medikamentöser Therapieoptionen im Sinne von GLP-1-Analoga und GIP-GLP-1 Agonisten wurden aktualisiert.

Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023)

Neben der Darstellung zur Pathophysiologie und der Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes wird auf die Bedeutung der Glukosewerte im Rahmen der Sensormessungen („time in range“) hingewiesen.

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023)

Bei der Therapie des T1D gibt es jetzt automatisierte Insulindosierungs-Systeme (AID), die anhand von kontinuierlichen Sensorglukosewerten mit einem Algorithmus die Insulindosierung einer Pumpe steuern und damit eine bessere metabolische Einstellung erreicht werden. Anhand der Time in Range (Zeit im Zielbereich) kann, besser als mit einem HbA_{1c}-Wert, die metabolische Einstellung beurteilt werden. Das Kapitel über den T2D bei Kindern und Jugendlichen wurde um die neueren Therapieoptionen erweitert.

Gestationsdiabetes Update 2023

Erkenntnisse zur Vitamin D Supplementation zur Prävention von GDM werden erörtert und die Bedeutung der strukturellen antenatalen Interventionsprogramme (Ernährung, Bewegung oder beides) verdeutlicht. Für die kontinuierliche Blutzuckermessung mit FGM und CGM Blutzuckermessystemen wurden Zielbereiche in der Schwangerschaft eingefügt. DASH-, mediterrane und Low Carb-Ernährung zur diabetologischen Betreuung bei GDM werden besprochen und die Vorteile von telemedizinischen Visiten ergänzt. Die medikamentöse GDM-Therapie wurde aktualisiert. Die Bedeutung der Ultraschall-Untersuchungen zur geburtshilflichen Überwachung wird umfassender berichtet und die enterale Intervention bei asymptomatischer Hypoglykämie des Neugeboren überarbeitet.

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes 2023

Schwangerschafts-Outcomes bei Frauen mit präkonzeptionellem Diabetes werden ausführlicher diskutiert. Closed-loop Systeme und die Zielbereiche bei kontinuierlicher Blutzuckermessung wurden ergänzt und die Hypoglykämiewahrnehmung durch Erkenntnisse der CONCEPTT-Studie erweitert. Die Insulintherapie wurde aktualisiert. Bei Retinopathie und Nephropathie wurden Empfehlungen zur Risikoreduktion überarbeitet. Der Einsatz von Aspirin bei erhöhtem Präeklampsie-Risiko wurde aktualisiert, weiters neurologische und makrovaskuläre Komplikationen hinzugefügt sowie die Themen Augenkontrollen, Nierenfunktion, Blutdruck und Lipide aktualisiert.

Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023)

Neben der Wissensvermittlung steht in zunehmendem Maß die Verbesserung von Selbstmanagement im Umgang mit dem Diabetes im Vordergrund der Schulungskurse und Beratungen. Zielvereinbarungen unter Erhaltung der individuellen Lebensqualität bestimmen dazu den Weg. Dies wird durch Beschreibung fünf kritischer Zeitpunkte für den primären bzw. erneuten Einsatz einer Diabetesschulung/beratung unterstützt: Zeitpunkt der Diagnose, Nicht Erreichen der Behandlungsziele im Rahmen der Kontrollen, Umstellung von oraler auf parenterale Therapie, Einsatz

neuer Diabetestechnologie, Entwicklung von Komplikationen.

Die Umsetzung adäquater Lebensstilmaßnahmen als Grundlage der Diabetestherapie steht dabei weiterhin im Fokus der Beratung. Spezifisch ethnisch-kulturelle und sozial-strukturelle Aspekte sollten dazu berücksichtigt werden. Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bildet das Disease-Management Programme „Therapie aktiv" weiterhin ein effektives Mittel zur individuellen, personalisierten Zielerreichung und Prävention diabetischer Folgen und Begleiterkrankungen.

Reviews und Metaanalysen strukturierter Schulungsmodelle geben für die teilnehmenden Personen mit Diabetes signifikante Effekte auf die Senkung des HbA_{1c}, des Körpergewichts und des Blutdrucks neben deutlichem Wissenszuwachs an.

Die spezielle Einschulung im Umgang mit neuen Technologien (Smart Pens, Insulinpumpen und Glukosesensor-Systeme, Diabetes Apps) sowie der Einsatz digitaler Medien zur Kommunikation der Betroffenen mit Schulungs/beratungs-Teams gewinnen dabei an Bedeutung.

Viele detailliert ausgearbeitete und spezifisch fokussierte Schulungsprogramme unterstützen dabei Schulungs/beratungs-Teams (z. B. MEDIAS2, HyPOS, SPECTRUM, INPUT) in ihrem Einsatz für die Betroffenen. Selbsthilfevereine, zuletzt verbunden im Dachverein „Wir sind Diabetes", bieten als Interessensvertretung für Personen in Österreich Unterstützung im Alltag gemeinsam mit Beratung zu spezifischen Themen.

Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2023)

Im Wesentlichen sind die Inhalte dieser Leitlinie unverändert. Inhalte zum Thema CGM finden sich nun jedoch in der Leitlinie „Diabetestechnologie".

Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patient:innen mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2023)

Die Evidenzlage hat sich seit der letzten Version der Leitlinien zur antihypertensiven Therapie nicht grundlegend geändert, neue Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften sind aber publiziert worden. Das individuelle Blutdruckziel ist abhängig von Alter und Komorbiditäten, am wichtigsten bleibt aber für die meisten Patient:innen, dass ein Blutdruck < 140/90 mm Hg erreicht wird. Ergebnisse neuer Studien und Meta-Analysen sowie die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften werden diskutiert.

Lipide (Update 2023)

Das Update der Leitlinie zum Thema Lipide beinhaltet nun auch die therapeutischen Optionen mit Inclisiran und Bempedoinsäure. Ebenso aufgenommen wurde Eicosapentaensäureethylester – wenn auch zur Drucklegung in Österreich nicht erstattbar. Unverändert bleiben die grundsätzlichen LDL-Zielwerte aus dem Online-Update 2020.

Thrombozytenaggregationshemmung (Update 2023)

Im Wesentlichen sind die Inhalte dieser Leitlinie unverändert. Für Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gilt die Thrombozytenaggregationshemmung als indiziert. Bei hohem oder sehr hohem CV-Risiko sollte sie erwogen werden.

Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023)

Das ÖDG-Update 2023 der Leitlinie diabetischer Fuß und diabetische Polyneuropathie umfasst zusätzlich die psychologischen Aspekte der Erkrankung und eine detaillierte Empfehlung zur Behandlung der schmerzhaften Polyneuropathie.

Beim diabetischen Fuß (DFS) wurde der Therapie Algorithmus zur Druckentlastung entsprechend den internationalen Empfehlungen spezifiziert, die Klassifikation des DFS angepasst und neue Evidenzen inkludiert.

Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023)

Das gemeinsame Positionspaper der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Nephrologischen Gesellschaft zur Diabetischen Nierenerkrankung fasst die aktuelle Evidenz zu nephroprotektiven pharmakologischen Wirkstoffen zusammen. Der aktualisierte, multifaktorielle Behandlungsalgorithmus integriert diese rezenten wissenschaftlichen Daten. Es wurde auch Augenmerk daraufgelegt, praxisnahe Empfehlungen auszuarbeiten, in welcher Frequenz Kontrolluntersuchungen stattfinden sollen und wann Überweisungen zu Nephrolog:innen jedenfalls indiziert sind.

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023)

Zur Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) sind neue intravitreal zu applizierende Medikamente zugelassen worden. Bei einem der Präparate (Faricimab) handelt es sich erstmalig um einen bispezifischen Antikörper, der nicht nur gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet ist, sondern auch Angiopoetin-2 als Ziel hat, wobei hierdurch eine gefäßstabilisierende Wirkung mit längerer Durabilität des Wirkstoffs erwartet wird. Eine Multizenterstudie hat neue Erkenntnisse gebracht, ab wann Patient:innen mit DMÖ und guter Sehkraft mittels intravitrealen anti-VEGF Präparaten behandelt werden sollen. Weiters wurde in

einer Multizenterstudie gezeigt, dass in Patient:innen mit diabetischer Retinopathie ohne Vorhandensein eines DMÖs eine prophylaktische Therapie mittels intravitrealen anti-VEGF Medikamenten zu keinem Visusbenefit längerfristig führt.

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023)

Die Leitlinie wurde mit den Daten der SGLT-2 Hemmer in den Patient:innenkollektiven mit HFrEF und HFpEF aktualisiert. Die Notwendigkeit eines regelmäßigen, kardiovaskulären Screenings unterstützt durch Biomarker wie NT-proBNP wurde erneut hervorgehoben.

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023)

1. Das Frakturrisiko ist bei Diabetes mellitus erhöht und nimmt in Abhängigkeit der Dauer der Erkrankung zu.
2. Die Knochendichte ist in der DXA Messung sehr häufig im osteopenen Bereich, daher darf die DXA Messung niemals die alleinige entscheidungsgrundlage für eine osteologische Therapieentscheidung darstellen.
3. Die Berechnung des Frakturrisikos im FRAX Modell inkl. der Korrekturfaktoren bei Diabetes mellitus werden dargestellt.
4. Osteoporose ist eine chronische Erkrankung mit einer langfristigen Therapieindikation.

Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023)

Das Positionspapier „Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus“ Abrahamian et al., wurde im Rahmen des Updates 2023 um zwei rezente Studien ergänzt:

Die Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth Studie (TODAY2 study) zeigt eindrucksvoll die Häufigkeit von psychischen Beeinträchtigungen wie Depression und Essstörungen bei jungen Patient:innen mit in der Jugend manifestiertem Typ 2 Diabetes. Im Verlauf der Erkrankung waren höhere HbA_{1c}-Werte, mehr Hypertonie und raschere Progression der Retinopathie mit psychischen Beeinträchtigungen assoziiert (The Today2 Study; Diabetes Care 2022)

In einer schwedischen Register-Studie wurde bei 1.736.281 Teilnehmer:innen gezeigt, dass Menschen mit diagnostizierter Schizophrenie ein deutlich höheres Risiko für Typ 1 Diabetes aufwiesen als Menschen ohne Schizophrenie (HR 2,84). Das Risiko, Typ 2 Diabetes zu entwickeln war für Menschen mit Schizophrenie HR (95 % CI): 13,98 (8,70–22,46), $p < 0{,}0001$ und für Menschen mit schizoaffektiver Psychose HR (95 % CI): 14.27 (7,36–27,70), $p < 0{,}0001$ signifikant erhöht (Mizuki Y et al.; Int J Psychopharmacology 2021).

Therapie der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023)

Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechselentgleisung

Diese Leitlinie gibt klar strukturierte Empfehlungen zur zielgerichteten Akuttherapie lebensbedrohlicher Entgleisungen des Glukosemetabolismus.

Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2023)

Die 2023 aktualisierte Leitlinie zum Blutzuckermanagement im Krankenhaus konkretisiert die intravenöse Insulintherapie detaillierter und beschreibt auch den Umgang mit oralen Antidiabetika beziehungsweise GLP1-Rezeptor-Agonisten im Krankenhaussetting näher.

Zudem wurden Empfehlungen zur Verwendung diabetestechnologischer Systeme wie kontinuierliche Glukosemesssysteme und Hybrid Closed Loop Systeme im Krankenhaus in der aktualisierten Version der Leitlinie ergänzt.

Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2023)

Im Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2023) wird der Expert:innenkonsensus zum perioperativen (prä-, intra- und postoperative Phase) Management von Diabetes mellitus, oralen Antidiabetika und Insulintherapie sowie der Umgang mit innovativer Diabetestechnologie beschrieben. Insbesondere das perioperative Pausieren und Reetablieren von oralen antidiabetischen Medikamenten mit potenziellen Nebenwirkungen erfährt Neuerungen: Für das Biguanid Metformin wird bei Menschen mit Diabetes ohne Nierenfunktionseinschränkung ein Pausieren am Operationstag empfohlen, bei Nierenfunktionseinschränkung mit Akkumulationsgefahr weiterhin 24 bis 48 h präoperativ. Bei der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren soll abhängig von der Operationsdauer, Operationsart und erwartbarer perioperativer Insulindosisreduktion sowie protrahierter Nahrungskarenz ein präoperatives Absetzen von mindestens 48 bis 72 h eingehalten werden, um das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen euglykämischen diabetischen Ketoazidose zu vermeiden. Im Bereich der Diabetestechnologie wird die Fortführung einer Insulinpumpentherapie und automatisierten Insulinzufuhrsystemen abhängig von Operationsdauer und -art sowie ärztlicher Expertise auf individueller Entscheidungsbasis angeführt und der mögliche,

perioperative Stellenwert von kontinuierlichen Glukosemesssystemen beschrieben.

Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2023)

Diese Leitlinie gibt Empfehlungen zur Therapie bei kritisch kranken Patienten. Hier ist die Datenlage stabil ohne wesentliche neue Erkenntnisse in den letzten Jahren.

Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (2023)

Neben dem epidemiologischen Update wurde auch die Situation bei Kindern und Jugendlichen näher beleuchtet. Die Bedeutung des OGTTs für die Diagnostik bei Frauen wird hervorgehoben. Beim multifaktoriellen Risikomanagement wird nun genauer auf das kardiovaskuläre Risiko und das schlechtere Risikomanagement bei Frauen eingegangen. Es wird die unterschiedliche Wirkung bestimmter Medikamente zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen genauer beschrieben und auf die besondere Bedeutung der Menopause im Zusammenhang mit dem multifaktoriellen Risikomanagement hingewiesen. Die Primärprävention mit ASS wird umfassender behandelt und um neue Erkenntnisse zu Nettobenefit und Blutungsrisiko ergänzt. Makro- und mikrovaskuläre Komplikationen werden ausführlicher diskutiert, ebenso wie Angststörungen und kognitive Einschränkungen.

Migration und Diabetes (Update 2023)

Die nachfolgenden Empfehlungen verstehen sich als Ergänzungen zu den generell vorliegenden Leitlinienempfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und beziehen sich auf Patient:innen mit Migrationshintergrund.

Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipen gelten auch bei diesen Personengruppen. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, soziokultureller und -ökonomischer Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein.

Der Artikel beinhaltet demographische Grundlagen, epidemiologische Besonderheiten, weiters Empfehlungen hinsichtlich der Patient:innenbetreuung und der Diabetesschulung sowie Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan. Ein weiterer Bestandteil ist die Übersicht über das Ernährungsverhalten und -vorzüge (siehe Ernährungstools) der jeweiligen Kulturen/Regionen, die geographisch unterteilt wurde. Weiteres ist auf die Prävention im Kontext mit der steigenden Prävalenz von Diabetes mellitus bei Menschen mit Migrationshintergrund erwähnt.

Dieser Beitrag wurde in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migration der Deutschen Diabetes Gesellschaft erstellt.

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2023)

Beim Kapitel Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus wird auf die Deeskalation und Vereinfachung der Therapie eingegangen. Individuell festgelegte Therapieziele sollten regelmäßig reevaluiert und angepasst werden, basierend auf chronischer Begleiterkrankungen, der kognitiven Funktion und dem funktionellen Status. Daraus können sich Reduktionen der Dosierung, Umstellungen und ein Absetzen bei anti-diabetischen Medikamenten ergeben. Dies betrifft auch komplexe Insulintherapien. Es sind speziell Vorschläge für eine Vereinfachung der Insulintherapie in Form eines Algorithmus angeführt.

Diabetes mellitus und Straßenverkehr – ein Positionspapier der Österreichischen Diabetesgesellschaft neu

Das heuer erstmalig in den Leitlinien enthaltene Dokument gibt einen Überblick über Themen der Fahrsicherheit für Menschen mit Diabetes mellitus aus fachärztlicher und verkehrsrelvanter Sicht. Die Prävention und der Umgang mit Hypoglykämien im Straßenverkehr werden diskutiert.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Resl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ethische Standards Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)

Jürgen Harreiter · Michael Roden

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Zusammenfassung Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von heterogenen Erkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung der Blutglukosekonzentration ist. Die gegenwärtige Klassifikation des Diabetes mellitus wird dargestellt und die wesentlichen Merkmale von Typ 1 und Typ 2 Diabetes werden beschrieben. Darüber hinaus werden die Kriterien für die korrekte biochemische Diagnose unter Nüchtern-Bedingungen und im oralen Glukosetoleranz-Test sowie die Anwendung des Hämoglobin A1c (HbA1c) zusammengefasst. Die zunehmende Prävalenz des Diabetes erfordert zudem gezieltes Screening zur Erkennung von Diabetes und Prädiabetes in Risikogruppen. Dies bildete die Grundlage für die frühzeitige Einleitung von Maßnahmen zur Prävention der Manifestation des Diabetes in diesen Risikogruppen und Verzögerung der Diabetesprogression.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Hyperglykämie · Glukoseintoleranz · Abnorme Nüchternglukose · Prädiabetes · Adipositas · Screening · Prävention

Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)

Summary Diabetes mellitus comprises of a group of heterogeneous disorders, which have an increase in blood glucose concentrations in common. The current classification for diabetes mellitus is presented and the main features of type 1 and type 2 diabetes are compared. Furthermore, the criteria for the correct biochemical diagnosis during fasting and oral glucose tolerance tests as well as the use of hemoglobin A1c (HbA1c) are summarized. The increasing prevalence of diabetes requires targeted screening for detecting diabetes and prediabetes in risk groups. This forms the basis for the early initiation of measures to prevent the onset of diabetes in these risk groups and to delay the progression of diabetes.

Keywords Diabetes mellitus · Hyperglycemia · Glucose intolerance · Impaired fasting glucose · Prediabetes · Obesity · Screening · Prevention

Dr. J. Harreiter, PhD, MSc.
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
juergen.harreiter@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. M. Roden (✉)
Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf, Deutschland

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, DZD e. V., München-Neuherberg, Deutschland
michael.roden@ddz.uni-duesseldorf.de

Im Jahr 2021 wurde die weltweite Prävalenz von Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr auf 537 Mio., vor allem bedingt durch Typ-2 Diabetes mellitus, geschätzt [1]. Bis zum Jahr 2045 soll diese Zahl um 46 % auf 783 Mio. zunehmen, wobei dies in besonderen Maß strukturärmere Regionen betreffen soll (Prävalenz: 13–134 %) [1]. Für Niedriglohnländer wird zudem eine hohe Prävalenz an nicht diagnostiziertem Diabetes angenommen (24–54 %) [1]. Die in Österreich aufgrund fehlender nationaler Register geschätzte Diabetesprävalenz beträgt gemäß des Österreichischen Diabetesberichts aus dem Jahr 2017 etwa 5–7 % [2]. Da bereits Vorstufen des Diabetes („Prädiabetes“) mit erhöhtem

Risiko für vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall) und allgemeine Mortalität assoziiert sind, sind effiziente Strategien zu Früherkennung und Prävention von Prädiabetes und Typ 2 Diabetes erforderlich [3].

Definition

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

Klassifikation

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen [4, 5].

Typ 1 Diabetes

Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen Betazellen mit meist absolutem Insulinmangel. LADA (latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen) bezeichnet einen autoimmun-bedingten Diabetes mellitus, der durch das Auftreten im Erwachsenenalter und den langsameren Verlust der Insulinsekretion gekennzeichnet ist, dem Typ 1 Diabetes zugeordnet wird und keinen eigenständigen Subtyp darstellt. Das Vorhandensein von Diabetes-assoziierten (auch: Inselzell-) Autoantikörpern ist ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes. Dabei scheinen Alter bei Feststellung, Titerhöhe sowie Anzahl und Spezifität der Autoantikörper mit der Progression des Typ 1 Diabetes assoziiert zu sein [4].

Typ 2 Diabetes

Verminderung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit fortschreitendem Verlust der Betazellfunktion, bei zunächst häufig relativem Insulinmangel und typischerweise Störung der glukoseabhängigen Insulinsekretion. Die Funktionsstörungen sind in unterschiedlicher Ausprägung schon lange vor der klinischen Manifestation des Diabetes allein oder im Rahmen eines metabolischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für makrovaskuläre Folgen vorhanden. Tab. 1 listet Hinweise zur klinischen Differentialdiagnose zum Typ 1 Diabetes auf.

Tab. 1 Differentialdiagnostische Überlegungen zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes (10 Kriterien, nach [5])

Kriterium[a]	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes
Häufigkeit	Selten, < 10 % der Diabetes-Fälle	Häufig, > 90 % der Diabetes-Fälle
Manifestationsalter	Meist in Kindheit oder Jugend (Ausnahme: LADA)	Meist im höheren Alter, zunehmend frühere Manifestation
Körpergewicht	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig, adipös
Symptome	Häufig	Seltener
Neigung zur diabetischen Ketoazidose (DKA)	Ausgeprägt	Fehlend oder nur gering
Familiäre Häufung	Gering	Typisch
Plasma C-Peptid	Meist niedrig bis fehlend	Meist normal bis erhöht
Diabetes-assoziierte Antikörper	85–95 % + (GAD, ICA, IA-2, IAA, ZnT8)	Keine
HLA-Assoziation	+ (HLA-DR/DQ)	Keine
Insulintherapie	Sofort erforderlich	Oft erst nach längerem Verlauf und nach erfolgloser Lebensstilmodifikation und oraler Diabetestherapie erforderlich

[a]Symptome, Klinik und Verlauf beider Diabetestypen weisen eine hohe Variabilität auf, die eine Differentialdiagnose im Einzelfall erschweren kann. Bei unklarem Diabetestyp oder untypischer Klinik sollte immer auch an andere seltene Diabetesformen (z. B. MODY) gedacht werden

Rezente Studien schlagen eine weitere Klassifizierung des Typ 2 Diabetes in 5 „Cluster“ (Subtypen, Endotypen) vor, die Unterschiede im Ausmaß der Insulinresistenz und Betazellfunktion sowie Risiken für Diabetes-bedingte Komplikationen aufweisen sollen [6, 7]. Eine solche Klassifikation könnte zukünftig als Basis einer neuen Typisierung des Diabetes dienen und eine stratifizierte bzw. präzisere Prävention und Therapie ermöglichen. Dies erfordert allerdings weitere Studien, sodass derzeit eine solche Klassifizierung für die klinische Praxis noch nicht empfohlen werden kann.

Andere spezifische Diabetes-Typen

Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, Traumen, Operationen, Tumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), endokriner Organe (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie), medikamentös-chemisch (z. B. Glukokortikoide, α-Interferon, Posttransplantations-Diabetes, HAART bei HIV/AIDS), genetische Defekte der Insulinsekretion (z. B. Formen des Maturity Onset Diabetes of the Young [MODY]) und der Insulinwirkung (z. B. Lipoatropher Diabetes), an-

dere 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). Details finden sich in der Leitlinie „Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz".

Gestationsdiabetes (GDM)

Erstmals im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester aufgetretene bzw. diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Voraussetzung ist, dass außerhalb der Schwangerschaft kein Diabetes mellitus bestanden hat. (siehe: Leitlinie „Gestationsdiabetes").

Aufgrund einer oft unklaren Vorgeschichte ist eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Diabetestypen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor der notwendigen ausführlichen Anamnese und dem Eintreffen aller erforderlichen Befunde nicht immer möglich. Insulinabhängigkeit stellt keine Klassifikation dar.

Diagnose

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

Nüchtern-Glukose, Gelegenheitsglukose und OGTT

Die Diagnose wird unabhängig von Alter und Geschlecht durch Messung mehrfach erhöhter Blut-Glukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt (Tab. 2). Bei klinischem Verdacht und widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose mittels OGTT gestellt. Als „normal" gelten derzeit Nüchtern-Glukose-Werte im venösen Plasma von < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) bzw. postprandiale Werte < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l). Niedrigere Werte schließen das Vorliegen von einer Glukosestoffwechselstörung oder Folgeschäden aber nicht aus. Die Grundlage für die Wahl der Grenzwerte liegt in der überwiegend kontinuierlichen Beziehung zwischen höheren Blutglukose-Werten (nüchtern und 2 h nach oraler Glukosebelastung) und der Zunahme des Risikos für Folgeschäden.

Für die Diagnose des GDM gelten andere als in Tab. 2 gelistete Kriterien (siehe ÖDG-Leitlinien zu Gestationsdiabetes für detaillierte Informationen) [8]. Die Durchführung eines 75 g OGTT wird in der 24–28. Schwangerschaftswoche bei allen Frauen ohne bereits vorbestehenden Diabetes mellitus empfohlen. Die Grenzwerte lauten nüchtern < 92 mg/dl (5,1 mmol/l), nach 1 h < 180 mg/dl (10,0 mmol/l) und nach 2 h < 153 mg/dl (8,5 mmol/l) [8]. Bereits ab einem erhöhten Plasmaglukosewert wird die Diagnose Gestationsdiabetes gestellt.

Voraussetzungen zur Glukosebestimmung sind:

- ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen oder Tests
- vorzugsweise Bestimmung im venösen Plasma (Zusatz von Lithium-Heparin oder besser EDTA + Natrium-Fluorid). Serumproben sind nur zu verwenden, wenn ein Glykolysehemmstoff zugesetzt wurde
- keine Bestimmung mit Blutglukosemessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet werden
- „Nüchtern" bedeutet eine Zeit von ≥ 8 h ohne jegliche 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

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

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetes-Risiko (Prädiabetes)[a]
Nicht-Nüchtern, Gelegenheitsglukose („Random-Glucose", venös od. kapillär)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) an 2 Tagen[b] ODER ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) + klassische Symptome[c]	–
Nüchtern-Glukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) an 2 Tagen[b]	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), aber < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (Abnorme Nüchternglukose, „impaired fasting glucose", IFG)
2-h-Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) an 2 Tagen[b]	Glukose ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), aber < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (Gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance", IGT)
HbA1c	≥ 6,5 % (48 mmol/mol) an 2 Tagen[b]	≥ 5,7 % (39 mmol/mol), aber < 6,5 % (48 mmol/mol)[d]

[a]Ein erhöhtes Diabetes-Risiko kann auch ohne Nachweis von Störungen der Glykämie bestehen und lässt sich mittels definierter Risiko-Tests erheben (siehe unter: Prävention)
[b]Sind 2 unterschiedliche Tests positiv, ist die Diagnose Diabetes gegeben, so dass auf die Testwiederholung verzichtet werden kann. Ergeben unterschiedliche Tests unterschiedliche Ergebnisse, dann ist der Test mit erhöhtem Ergebnis zu wiederholen
[c]Bei Vorliegen von Hyperglykämie und klassischen Symptomen ist die Diagnose ohne Testwiederholung gegeben, da z. B. bei Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes das HbA1c normal sein kann
[d]Weiterführende Diagnostik mittels Nüchtern-Glukose oder OGTT ist erforderlich

- Bei Situationen/Erkrankungen mit erhöhtem Erythrozytenumsatz (z. B. Schwangerschaft, Hämodialyse, Bluttransfusion, großer Blutverlust, Sichelzellanämie, Thalassämie, hereditäre Sphärozytose) sollte nur die Plasmaglukose-Konzentration zur Diagnose des Diabetes mellitus herangezogen werden, da der HbA1c-Wert in diesen Fällen falsch niedrig sein kann.

HbA1c

Mit den ÖDG-Leitlinien 2012 wurden auch erhöhte HbA1c-Werte in die Standardkriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus übernommen [9, 10]. Demgemäß kann ein Diabetes mellitus anhand der HbA1c-Grenzwerte ≥ 6,5 % (48 mmol/mol) diagnostiziert werden (Tab. 2). Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA1c-Werten von > 6,5 % (48 mmol/mol) [10, 11]. Für HbA1c-Werte von 5,7 % (39 mmol/mol) bis einschließlich 6,4 % ist ein erhöhtes Diabetes-Risiko anzunehmen, so dass in diesem Fall eine Abklärung mittels Nüchtern-Glukose und OGTT empfohlen wird. Vergleichbare HbA1c-Schwellenwerte für andere mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Diabetesfolgen sind bisher nicht etabliert [11]. Diabetes mellitus kann bei erwachsenen Personen, Kindern und Jugendlichen auch auf Basis eines erhöhten HbA1c-Wertes diagnostiziert werden [4, 12]. Die Vorteile der Messung des HbA1c Wertes liegen in der höheren präanalytischen Stabilität und geringerer täglicher Varianz [4]. Nachteile sind die geringere Sensitivität, höhere Kosten (somit weltweit nicht überall verfügbar) und geringeren Korrelation zwischen HbA1c und durchschnittlichen Blutglukosewerten. Die Bestimmung des HbA1c ist eine indirekte Messung der durchschnittlichen Blutglukosewerte über mehrere Wochen hinweg und kann durch Einflussfaktoren wie Alter, Ethnizität und Anämie/Hämoglobinopathie von den tatsächlich gemessenen Glukosewerten abweichen [4]. Von besonderer Bedeutung ist die eingeschränkte Aussagekraft des HbA1c-Wertes unter den folgenden Umständen, die den Einsatz des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus ausschließen sollten:

- Veränderungen des Hämoglobins (Hb): z. B. angeborene Hämoglobinopathien (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD); Hb-Modifikationen bei Urämie (karbamyliertes Hb) oder Azetylsalizylsäure in hohen Dosen (azetyliertes Hb)
- Veränderung der Erythrozyten-Lebensdauer (Umsatz, Turnover): z. B. verlangsamter Umsatz bei Eisenmangel- und Vitamin-B12-Mangel-Anämien oder Niereninsuffizienz erhöht das HbA1c; beschleunigter Umsatz bei hämolytischen Anämien oder chronischen Leber-Erkrankungen senkt das HbA1c
- Hemmung der Glykierung: z. B. Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E
- Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester
- Alter: bei identen Glukosewerten nimmt das HbA1c mit dem Alter zu
- Ethnizität: z. B. höhere HbA1c-Werte bei Afroamerikanern und Südasiaten als bei nicht hispanischen Weißen
- Labortechnischen Probleme: Unerklärliche Abweichungen zwischen HbA1c und Plasmaglukose sollten an labortechnische Probleme bei der HbA1c-Bestimmung denken lassen (z. B.: Assayinterferenz). Nähere Informationen zu Faktoren, die mit HbA1c-Ergebnissen interferieren können und Assay-Interferenzen sind im Internet unter www.ngsp.org (http://www.ngsp.org/factors.asp, http://www.ngsp.org/interf.asp) nachzulesen

Zur besseren Vergleichbarkeit der Methoden zur Bestimmung des HbA1c sollen ausschließlich Methoden verwendet werden, die nach dem neuen Standard der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) referenziert sind [9, 13]. Diese Werte sollen, um Verwechslungen zu vermeiden, nach dem IFCC-Standard in mmol/mol ausgegeben werden. Die Umrechnung in den HbA1c-Wert in Prozent nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) bzw. dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ist wie folgt:

$$HbA1c\ in\ Prozent = (0{,}09148 * HbA1c\ in\ mmol/mol) + 2{,}152 \quad (1)$$

Ein DCCT HbA1c-Wert von 6,5 % entspricht somit einem IFCC-HbA1c von 48 mmol/mol.

Oraler Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien

- Indikationen:
  Risikogruppen (siehe unten), ältere Menschen (aber nicht routinemäßig), gestörte Nüchternglukose, Schwangerschaft in der 24–28. Schwangerschaftswoche (siehe auch: Leitlinie Gestationsdiabetes)
- Durchführung:
  ≥ 3 Tage kohlenhydratreiche (≥ 150 g/Tag) Ernährung 10–16 h Nahrungs- und Alkohol-Karenz vor dem Test

Testung am Morgen im Liegen/Sitzen (kein Rauchen vor/während des Tests, keine übermäßige körperliche Aktivität).

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 zum Zeitpunkt 60 min nach Glukoseaufnahme: nur bei Abklärung von GDM notwendig.

Glukosebestimmung (Zeitpunkt 120 min nach Glukoseaufnahme)

- Kontraindikationen:
  interkurrente Erkrankungen, St. p. Magen-Darm-Resektion/bariatrische Operation, Resorptionsstörungen, nachgewiesener Diabetes mellitus
- Einflussfaktoren:
  Längeres Fasten, Kohlenhydrat-Mangelernährung können auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen. Eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoide, Adrenalin (Epinephrin), Phenytoin und Furosemid können die Glukosetoleranz verschlechtern

Screening

Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko sollten durch systematisches Screening auf Prädiabetes und Typ 2 Diabetes untersucht werden. Die Risikofaktoren vor allem für Typ 2 Diabetes umfassen unter anderem einen Mangel an körperlicher Aktivität und unausgewogene hyperkalorische Ernährung, die häufig die Basis für Übergewicht und Adipositas und in weiterer Folge Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) [14] bilden (Tab. 3). Weitere Risikofaktoren stellen eine genetische Prädisposition bzw. positive Familienanamnese, eine gewisse ethnische Herkunft, zunehmendes Lebensalter sowie Sexualhormonstörungen und Gestationsdiabetes dar [15]. Als Risikofaktor für Typ 1 Diabetes gelten Diabetes-assoziierte Antikörper, wobei das Vorliegen von 2 oder mehr dieser Autoantikörper auf ein >80%iges Risiko für Typ 1 Diabetes innerhalb von 15 Jahren hinweist [4]. Zystische Fibrose und Zustand nach Transplantation von Organen sind ebenso Risikofaktoren für die Entstehung einer Hyperglykämie.

Vor Durchführung von Labortests empfehlen nationale Diabetesorganisationen wie die ADA oder die DDG die Durchführung von Diabetes-Screening-Tests zur besseren Risikobewertung (z. B. FINDRISK, ADA Diabetes Risk Test, Deutscher Diabetesrisikotest). Bei Vorliegen eines der oben genannten Risikofaktoren sollte eine Testwiederholung in einem minimalen Intervall von 3 Jahren, bei Prädiabetes jährlich stattfinden.

Generell sollte ein Screening auf Typ 1 Diabetes mittels Diabetes-assoziierter Autoantikörper in der Allgemeinbevölkerung nicht durchgeführt werden, sondern wird nur bei erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes empfohlen.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines monogenetischen Diabetes mellitus ist eine unmittelbare molekulargenetische Testung zu empfehlen. Dies sollte vor allem bei Auftreten von Hyperglykämie in den ersten 6 Lebensmonaten oder bei in mehreren Generationen auftretendem Diabetes mellitus mit nicht zu Typ 1 oder Typ 2 Diabetes passenden Symptomen erfolgen. Ein darauf spezialisiertes Zentrum sollte in die Versorgung dieser Personen zur Abschätzung der Signifikanz der Mutation, zur fachgerechten genetischen Beratung und Therapieplanung einbezogen werden [4]. Die Aufklärung des Betroffenen und ein genetisches Beratungsgespräch müssen entsprechend den Richtlinien des Gentechnikgesetztes erfolgen (siehe auch Leitlinie „Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz“).

Bei Zustand nach Transplantation eines Organs und dementsprechend erforderlicher immunsuppressiver Therapie sowie bei Zystischer Fibrose ist das Screening der Wahl ein OGTT [4]. Bei Zystischer Fibrose sollte der OGTT jährlich, bei Zustand nach Transplantation nach Stabilisierung der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden.

Bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen sollte ebenfalls ein Typ 2 Diabetesscreening erfolgen, wenn eine Adipositas (BMI > 95. Perzentile, geschlechts- und altersadjustiert) oder ein Übergewicht (BMI > 85. Perzentile) und zusätzlich ein oder mehrere Risikofaktoren wie mütterlicher GDM in der Schwangerschaft des Kindes oder Typ 2 Diabetes bei Verwandten 1. bis 2. Grades, Hinweis auf Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen oder Ethnizität mit erhöhtem Risiko vorliegen [4].

Tab. 3 Kriterien zur Durchführung des Diabetesscreenings bei asymptomatischen erwachsenen Personen. (Adaptiert und erweitert nach [4])

1. Ein Hyperglykämie-Screening sollte bei Vorliegen folgender Risikofaktoren erfolgen:
BMI ≥ 25 kg/m^2 (bei asiatischer Herkunft 23 kg/m^2)
Positive Familienanamnese bei erstgradigen Verwandten
Ethnizität mit erhöhtem Diabetesrisiko (asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft)
Vaskuläre Erkrankungen
Arterielle Hypertonie (≥ 140/90 mm Hg oder antihypertensive Therapie)
HDL-Cholesterin < 35 mg/dl und/oder Triglyzeride > 250 mg/dl
Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)
Hypogonadismus
Körperliche Inaktivität
Acanthosis nigricans
NAFLD[a]
Chronischer Tabakkonsum[b]
2. Bei bekanntem Prädiabetes sollte ein jährliches Screening erfolgen
3. Bei Zustand nach GDM sollte zumindest alle 3 Jahre ein Screening erfolgen[c]
4. HIV-positive Personen
5. Bei allen anderen Personen sollte ein Screening ab einem Alter von 35 Jahren erfolgen
6. Bei unauffälligen Screening-Resultaten sollte ein weiteres Screening alle 3 Jahre erfolgen. Engmaschigere Kontrollen sollten den Screening-Ergebnissen und Risikofaktoren entsprechend geplant werden
[a]Umfasst einfache Fettleber (Steatosis hepatis oder nicht-alkoholische Fettleber, NAFL), nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), „kryptogene“ Formen der Leberfibrose, -zirrhose und des hepatozellulären Karzinoms [14]
[b]Chronischer Tabakkonsum ist mit erhöhtem T2DM Risiko assoziiert [16]
[c]Spezielle Risikofaktoren und Screening für GDM (siehe Leitlinie: „Gestationsdiabetes“)

Tab. 4 Ausgewählte Studien zur Prävention des Typ 2 Diabetes mittels Lebensstilmodifikation. Die Auswahl erfolgte nach Teilnehmerzahl (zumindest 100), Interventionsdauer (zumindest 2 Jahre) und Ethnizität (Schwerpunkt europäisch/kaukasisch) auf Basis von zwei Metaanalysen. (Nach [17, 18])

Studie	Studienarme	Teilnehmer	Beobachtungsdauer	Diabetesrisikoreduktion	Referenz
DPP	Ernährung + Bewegung, Metformin, Plazebo	3234 mit IFG oder IGT	3 Jahre	58 %	[28]
DPS	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	552 Männer und Frauen mit IGT	Mittelwert 3,2 Jahre	58 %	[29]
Da Qing	Ernährung, Bewegung, Ernährung + Bewegung	577 Männer und Frauen mit IGT	6 Jahre	Bewegung: 37 % Ernährung: 33 %, Ernährung + Bewegung: 32 %	[30]
IDPP	Ernährung + Bewegung, Metformin, Ernährung, Bewegung + Metformin, Kontrolle	531 Männer und Frauen mit IGT	Median 30 Monate	Ernährung + Bewegung: 28,5 %	[31]
SLIM	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	147 Männer und Frauen mit IGT	3 Jahre	58 %	[32]
EDIPS	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	102 Männer und Frauen mit IGT	3,1 Jahre	55 %	[33]
Zensharen	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	641 Männer und Frauen mit IFG	3 Jahre	44 %	[34]
JDPP	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	304 Männer und Frauen mit IGT	3 Jahre	47 %	[35]

Prävention

Prävention des Typ 2 Diabetes

Zahlreiche prospektive Studien zur Prävention des Typ 2 Diabetes, unter anderem die Diabetes Prevention Study (DPS) und das Diabetes Prevention Program (DPP), zeigten, dass Veränderung des Lebensstils oder medikamentöse Maßnahmen eine Reduktion des Risikos der Manifestation von Typ 2 Diabetes mellitus ermöglichen (Tab. 4 und 5; [17, 18]). Mittels Lebensstilmodifikation konnte das Diabetesrisiko um 39 % und mit medikamentösen Interventionen um 36 % reduziert werden, jedoch konnte eine langfristige Risikoreduktion (28 %, durchschnittliche Beobachtungszeit 7,2 Jahre) nur mit Lebensstilveränderung beobachtet werden [17, 18]. Nach medikamentöser Intervention war keine nachhaltige Reduktion des Diabetesrisikos zu erkennen [17]. Auch die Kosten-Nutzen-Rechnung zeigt deutlich die längerfristigen positiven Effekte von Lebensstilintervention auf. In einer britischen Berechnung zur Kosteneffektivität waren sowohl Lebensstilmaßnahmen mit niedriger als auch hoher Intensität und medikamentöse Intervention mit Metformin im Vergleich zu keiner Intervention bei Anwendung an Personen mit IFG, IGT oder erhöhtem HbA1c (Prädiabetes) kosteneffektiv [19]. Bislang zeigte nur die chinesische DaQing Diabetes Prevention Study eine Reduktion der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität bei Frauen mit IGT [20]. In der Interventionsgruppe wurde nach einem 6-jährigen Lebensstilinterventionsprogramm die kardiovaskuläre Mortalität um 41 % (n = 51/430;12 % vs. N = 27/138; 20 %; HR 0,59, 0,36–0,96) und die allgemeine Mortalität um 29 % (n = 121/430; 28 % vs. N = 53/138;38 %, HR 0,71, 0,51–0,99) im Follow-up nach >20 Jahren gesenkt. Eine Follow up-Analyse der Da Qing Diabetes Prevention Study nach 30 Jahren zeigte eine Risikoreduktion für Typ 2 Diabetes um 39 % durch Lebensstil- und Gesundheitsverhaltensänderung [21]. Neuere Daten aus der Da Qing Diabetes Prevention Study weisen darauf hin, dass eine Regression von IGT zu normaler Glukosetoleranz oder eine Verhinderung einer Progression zu Typ 2 Diabetes nach 6 Jahren Intervention auch zu einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse nach über 30 Jahren Follow up führt [22]. Auch in der Diabetes Prevention Study wurde gezeigt, dass das Erreichen von Normoglykämie während der Intervention mit einem niedrigeren Risiko für Diabetes und mikrovaskulären Komplikationen in Zusammenhang steht [23].

Da sowohl Rauchen als auch Passivrauchen die Inzidenz für Diabetes erhöht, trägt eine rauchfreie Umgebung unmittelbar zur Diabetesprävention bei [24]. Ein Rauchstopp kann zwar über die mögliche Gewichtszunahme das Diabetesrisiko mittelfristig erhöhen, senkt aber gleichzeitig die erhöhte Mortalität um nahezu 50 %. Details siehe Leitlinie „Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes“ [24]. Schlafmangel und schlechte Schlafqualität können zu Insulinresistenz und Hyperglykämie führen [25].

Bezüglich der bariatrischen (metabolischen) Chirurgie, ergab eine Metaanalyse von Studien mit insgesamt fast 95.000 Betroffenen eine Diabetesremission von >70 % [26]. Eine weitere Metaanalyse mit 39 prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zeigte nach bariatrischer Operation Risikoreduktionen bei kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität (Reduktion: Myokardinfarkt 42 %, Schlaganfall 36 %, Herzinsuffizienz 50 %, kardiovaskuläre Mortalität 41 %, Gesamt-Mortalität 45 %) [27].

Aufgrund dieser Daten erscheint es sinnvoll, mit Personen mit erhöhtem Typ 2 Diabetes Risiko Maßnahmen (Änderung des Essverhaltens, regelmäßige körperliche Aktivität) zu vereinbaren, die bei Überge-

wicht und Adipositas zu langfristiger Reduktion des Körpergewichts um mindestens 5–10 % führen (siehe Leitlinie „Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus“). Um mehr Personen an einem Präventionsprogramm teilhaben zu lassen, sollten zusätzliche Angebote mithilfe neuer Technologien, z. B. webbasierter, virtueller oder mobiltelefongestützter Programme, neben den traditionellen gecoachten Programmen geschaffen werden [36]. Eine rezente Metaanalyse ergab, dass durch technologiebasierte Präventionsprogramme signifikant Gewicht reduziert und auch die glykämische Kontrolle verbessert werden können [37].

Da bereits bei Prädiabetes häufig ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Komorbiditäten des Diabetes mellitus wie Dyslipidämie oder arterielle Hypertonie vorliegen, sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren regelmäßig kontrolliert werden [36] (siehe Leitlinien „Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes“ sowie „Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus“).

Ernährung

Die Ernährung sollte ausgewogen, ballaststoffreich und auf gesunder Mischkost basieren [36]. Eine Reduktion der Aufnahme von raffinierten Kohlenhydraten und Nahrungsmittel mit Zusatz von „Zucker“ (überwiegend Saccharose) wird empfohlen [36]. Kohlenhydrate sollten stattdessen vornehmlich aus Gemüse, Hülsenfrüchten, Obst, Milch und Vollkornprodukten bezogen werden. Vom Konsum von Getränken mit Zuckerzusatz („Softdrinks“) und prozessierten „low-fat“ Produkten mit hohem Anteil an raffiniertem Zucker wird abgeraten [36]. Die verringerte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Transfettsäuren wird empfohlen. Diese sollten durch ein- oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden. Eine Kalorienreduktion sollte jedenfalls angestrebt werden und um dies zu erreichen sollte eine individualisierte Ernährungsberatung stattfinden. Um eine kontinuierliche Gewichtsreduktion zu erreichen sollte der Tagesenergiebedarf bei derzeitigem Gewicht errechnet werden und davon 500 bis 1000 Kalorien abgezogen werden. Metaanalysen zeigen, dass eher die Qualität der aufgenommenen Lipide wichtig ist und nicht die Gesamtmenge an Fett. Mediterrane Ernährung (reichlich einfach gesättigte Fettsäuren), vegetarische oder DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diät sind mit einem niedrigeren Risiko für Entstehung eines Typ 2 Diabetes vergesellschaftet [36, 38–42]. Spezifische Nahrungsmittel (Nüsse [43, 44], Beeren [45], Joghurt [44, 46], Zimt [47], Kaffee [44]; Tee; [44]) sind in Studien mit niedrigerem Diabetesrisiko assoziiert, wohingegen rotes Fleisch und mit Saccharose angereicherte Getränke [44] das Diabetesrisiko erhöhen (für weitere Informationen siehe Leitlinie Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus).

Körperliche Aktivität

Regelmäßige moderate körperliche Aktivität (mind. 30 min/Tag, 5 ×/Woche bei moderater Intensität, 2 × muskelkräftigendes Training/Woche) werden bei erhöhtem Diabetesrisiko und manifestem Typ 2 Diabetes empfohlen. Durch moderate körperliche Aktivität verbessert sich die Insulinsensitivität und verringert sich das abdominale Fett. Durch Aktivitätsphasen unterbrochenes längeres Sitzen führte in Studien zu geringeren postprandialen Glukosewerten [36] (für weitere Informationen siehe Leitlinie Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus).

Medikamente

Bisher zeigten sich Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Orlistat, Thiazolidindione (Glitazone), Insulin Glargin, Glucagon-like Peptide 1 (GLP1)-Rezeptoragonisten und Testosteron effektiv in der Diabetesprävention (Tab. 5), wenngleich eine Lebensstilintervention langfristig immer noch effektiver war [36]. In zwei Metaanalysen wurde eine Reduktion des Diabetesrisikos durch ACE Hemmer und Sartane um circa 25 % und eine Steigerung des Risikos durch Statine um etwa 10 % beschrieben [48, 49]. Metformin ist das am besten untersuchte Medikament hinsichtlich Effektivität, Langzeitsicherheit und Kosteneffizienz. Bei Prädiabetes oder früherem Gestationsdiabetes, Adipositas mit BMI > 35 kg/m^2 und Alter < 60 Jahren sollte eine Verordnung von Metformin zur Senkung des Typ 2 Diabetes Progressionrisikos überlegt werden [36]. Aufgrund der Assoziation von längerer Einnahme von Metformin mit Vitamin B12 Mangel, sollte die Serumkonzentration von Vitamin B12 regelmäßig kontrolliert werden [36].

Ansätze zur Prävention des Typ 1 Diabetes

Die Prävention des Typ 1 Diabetes kann auf 3 verschiedenen Ebenen stattfinden: (i) primäre Prävention (in der frühen Kindheit) vor Immunaktivität gegen die Betazelle, (ii) sekundäre Prävention bei noch bestehender Normoglykämie aber humoralen oder metabolischen Parametern mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes und (iii) tertiäre Prävention mit dem Versuch der Verlängerung der Betazellfunktion bei bereits manifestem Typ 1 Diabetes. Etablierte Methoden sind derzeit noch nicht entwickelt, jedoch ist eine primäre Prävention durch Impfungen (GAD65, CVB1 basiert) oder mikrobiotainduzierte Immunregulation denkbar [64–66]. Einige internationale randomisierte multizentrische Studien zur primären Prävention von Typ 1 Diabetes waren nicht erfolgreich (DENIS, ENDIT, DIAMYD, DPT-1) [67]. Geringe orale Insulindosen konnten im einem RCT im Vergleich zu Plazebo die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes nicht verhindern [68]. Eine laufen-

Tab. 5 Ausgewählte Medikamente in der Prävention von Typ 2 Diabetes. Die Auswahl erfolgte nach Teilnehmerzahl (zumindest 100), Interventionsdauer (zumindest 2 Jahre) und Ethnizität (Schwerpunkt europäisch/kaukasisch) auf Basis von zwei Metaanalysen. (Nach [17, 18])

Arzneistoff	Studie	Studienarme	Teilnehmer	Beobachtungsdauer	Diabetesrisikoreduktion	Referenz
Metformin	US DPP	Lebensstil, Metformin, Plazebo	3234 Männer und Frauen mit IFG oder IGT	3 Jahre	31 %	[28]
Metformin	Indian DPP	Lebensstil, Metformin, Plazebo, Metformin und Lebensstil	531 Männer und Frauen mit IGT	3 Jahre	Metformin: 26,4 % Metformin und Lebensstil: 28,2 %	[31]
Metformin + Rosiglitazon	CANOE	Metformin und Rosiglitazon, Plazebo	207 Männer und Frauen mit IGT	Median 3,9 Jahre	66 %	[50]
Glimepirid	NANSY	Glimepirid, Plazebo	274 Männer und Frauen mit IGT	3,71 Jahre	Nicht signifikant	[51]
Pioglitazon	ACT NOW	Pioglitazon, Plazebo	602 Männer und Frauen mit IGT	Median 2,4 Jahre	72 %	[52]
Rosiglitazon	DREAM	Rosiglitazon, Ramipril, Plazebo, Rosiglitazon und Ramipril	5269 Männer und Frauen mit IFG/IGT	Median 3 Jahre	60 %	[53]
Ramipril	DREAM	Rosiglitazon, Ramipril, Plazebo, Rosiglitazon und Ramipril	5269 Männer und Frauen mit IFG/IGT	Median 3 Jahre	Nicht signifikant	[54]
Acarbose	STOP-NIDDM	Acarbose, Plazebo	714 Männer und Frauen mit IGT	3,3 Jahre	25 %	[55]
Voglibose	Kawamori et al	Voglibose, Plazebo	1780 Frauen und Männern mit IGT	4 Jahre	54 %	[56]
Nateglinid	NAVIGATOR	Nateglinid, Valsartan, Plazebo, Nateglinid und Valsartan	9306 Männer und Frauen mit IFG und mindestens 1 kardiovaskulärem Risikofaktor	Median 5 Jahre	Nicht signifikant	[57]
Valsartan	NAVIGATOR	Nateglinid, Valsartan, Plazebo, Nateglinid und Valsartan	9306 Männer und Frauen mit IFG und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor	Median 5 Jahre	14 %	[58]
Insulin Glargin	ORIGIN	Insulin Glargin, Standardversorgung	12,537 Frauen und Männer mit kardiovaskulären Risikofaktoren und IFG, IGT oder T2DM (1452 ohne Diabetes mellitus)	Median 6,2 Jahre	28 %	[59]
Orlistat	XENDOS	Orlistat, Plazebo	3305 Männer und Frauen mit BMI ≥ 30 kg/m^2	4 Jahre	37 %	[60]
Bezafibrat	BIP	Bezafibrat, Plazebo	339 adipöse Frauen und Männer	Median 6,3 Jahre	32 %	[61]
Liraglutid	SCALE	Liraglutid, Plazebo	2254 Frauen und Männer mit BMI ≥ 30 kg/m^2 oder ≥ 27 kg/m^2 mit Komorbiditäten	3 Jahre	79 %	[62]
Testosteron	T4DM	Testosteron undecanoate, Plazebo	1007 übergewichtige-Männer mit IGT oder neu diagnostiziertem T2DM	2 Jahre	41 %	[63]

de randomisiert kontrollierte Studie versucht dies nun bei Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für Typ 1 Diabetes zu untersuchen [69]. Daten aus Finnland weisen darauf hin, dass Kinder mit erhöhtem Risiko für Typ 1 Diabetes, die in den ersten drei Lebensmonaten mit Kuhmilch ernährt werden, ein erhöhtes Diabetesrisiko aufweisen, wohingegen Stillen in den ersten vier Lebensmonaten einen protektiven Einfluss haben könnte [70, 71]. Desweitern zeigten zwei Studien (DAISY und BABYDIAB) einen Zusammenhang zwischen Diabetes-assoziierten Autoantikörpern und diätetischer Gluten-Aufnahme, sodass in den ersten drei Lebensmonaten Gluten-haltige Nahrungsmittel nicht gefüttert werden sollten [72, 73].

Eine sekundäre Prävention könnte aus Kombinationstherapien aus immunmodulatorischen, antiinflammatorischen und Glukosestoffwechsel-verbessernden Medikamenten bestehen [64]. Ein monoklonaler anti-CD3-Antikörper (Teplizumab) zeigte bei Angehörigen von Menschen mit Typ 1 Diabetes eine Progressionsverzögerung im Vergleich zu Plazebo [74]. Teplizumab ist jedoch derzeit nicht für die Prävention bei Menschen mit Typ 1 Diabetes zugelassen.

Zur tertiären Prävention, also zur Vermeidung der Progression eines bereits manifestierten Typ 1 Diabetes durch Erhalt der Betazellmasse oder durch Verlängerung der klinischen Remission (Honeymoon-Phase), ist ebenso keine Therapie zugelassen. Auch in dieser Indikation werden Immuntherapeutika untersucht [75]. Solange der Mechanismus der Entstehung von Typ 1 Diabetes nicht ausreichend verstanden ist und das kostspielige Screening mittels Diabetes-assoziierter Autoantikörper nicht durch günstigere Alternativen abgelöst wird, ist es schwierig gezielte und langfristig effektive Präventionsstrategien zu entwickeln und etablieren. Derzeit kann ein allgemeines Screening mittels Autoantikörpern nicht empfohlen werden, da keine zugelassenen Interventionsmöglich-

keiten vorliegen [36]. Im Fall eines positiven Nachweises von Autoantikörpern wird allerdings empfohlen eine Beratung zu den Themen Diabetes, Symptome des Diabetes und Diabetische Ketoazidose durchzuführen [36].

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Harreiter gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Allergan, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead, Genentech, Intercept Pharma, Inventiva, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Pfizer, Poxel, Prosciento, sanofi-aventis, Target RWE.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10th edition. 2021. www.diabetesatlas.org. Zugegriffen: 27. März 2022.
2. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R, Hrsg. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017.
3. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;i5953:355.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S17–S38.
5. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. Diabetologe. 2021;17(4):404–10.
6. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361–9.
7. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):684–94.
8. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stockl Y, et al. Gestational diabetes mellitus (update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):91–102.
9. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(3):312–3.
10. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(Suppl 2):1–3.
11. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5 % cutoff perform? Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:477–91.
12. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(Suppl 27):7–19.
13. Hübl W, Haushofer A, Weitgasser R. Gemeinsame Empfehlungen der ÖGLMKC und der ÖDG zur Referenzierung der HBA1C Bestimmung nach dem IFCC Standard. 2011. www.oeglmkc.at/down/HbA1c_Empfehlung2011.pdf. Zugegriffen: 25. Apr. 2018.
14. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetologia. 2016;59(6):1121–40.
15. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00220.
16. Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, et al. Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes in the elderly population: The KORA S4/F5 cohort study. Eur J Epidemiol. 2010;25(6):393–402.
17. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2017;177(12):1808–17.
18. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2015;58(2):242–54.
19. Roberts S, Craig D, Adler A, McPherson K, Greenhalgh T. Economic evaluation of type 2 diabetes prevention programmes: Markov model of low- and high-intensity lifestyle programmes and metformin in participants with different categories of intermediate hyperglycaemia. BMC Med. 2018; https://doi.org/10.1186/s12916-017-0984-4.
20. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(6):474–80.
21. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):452–61.
22. Chen Y, Zhang P, Wang J, et al. Associations of progression to diabetes and regression to normal glucose tolerance with development of cardiovascular and microvascular disease among people with impaired glucose tolerance: a secondary analysis of the 30 year Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia. 2021;64(6):1279–87.
23. Perreault L, Pan Q, Schroeder EB, et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation and prevalence of microvascular disease in the Diabetes Preven-

tion Program Outcomes Study (DPPOS). Diabetes Care. 2019;42(9):1809–15.
24. Brath H, Kaser S, Tatschl C, Fasching P. Smoking, alcohol and diabetes (update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):67–70.
25. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. Sleep. 2011;34(3):371–7.
26. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: Do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. Ann Surg. 2015;261(3):459–67.
27. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43(20):1955–69.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
29. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343–50.
30. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing diabetes prevention study: A 20-year follow-up study. Lancet. 2008;371(9626):1783–9.
31. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and Metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. 2006;49(2):289–97.
32. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, et al. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. Diabet Med. 2008;25(5):597–605.
33. Penn L, White M, Oldroyd J, et al. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European diabetes prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. BMC Public Health. 2009;9:342.
34. Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2011;171(15):1352–60.
35. Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al. Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: Three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. BMC Public Health. 2011;11(1):40.
36. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S39–S45.
37. Bian RR, Piatt GA, Sen A, et al. The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: a meta-analysis. J Med Internet Res. 2017;19(3):e76.
38. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2019;11(11):2611.
39. Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. Mediterranean dietary pattern and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Nutr. 2022;61(4):1735–48.
40. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2019;179(10):1335–44.
41. Jannasch F, Kroger J, Schulze MB. Dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. J Nutr. 2017;147(6):1174–82.
42. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, et al. Preventive role of diet interventions and dietary factors in type 2 diabetes mellitus: an umbrella review. Nutrients. 2020;12(9):2722.
43. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;100(1):278–88.
44. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation. 2016;133(2):187–225.
45. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. Am J Clin Nutr. 2014;99(2):328–33.
46. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. BMC Med. 2014;12:215.
47. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26(12):3215–8.
48. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735–42.
49. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr.. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):821–6.
50. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with Rosiglitazone and Metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. Lancet. 2010;376(9735):103–11.
51. Lindblad U, Lindberg G, Mansson NO, et al. Can sulphonylurea addition to lifestyle changes help to delay diabetes development in subjects with impaired fasting glucose? The Nepi ANtidiabetes StudY (NANSY). Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):185–8.
52. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011;364(12):1104–15.
53. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Effect of Rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9541):1096–105.
54. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of Ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med. 2006;355(15):1551–62.
55. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290(4):486–94.
56. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Lancet. 2009;373(9675):1607–14.
57. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of Nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;362(16):1463–76.
58. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;362(16):1477–90.

59. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319–28.
60. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155–61.
61. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. Eur Heart J. 2005;26(19):2032–8.
62. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399–409.
63. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):32–45.
64. Insel R, Dunne JL. JDRF's vision and strategy for prevention of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2016;17(Suppl 22):87–92.
65. Hober D, Alidjinou EK. Diabetes: towards a coxsackievirus B-based vaccine to combat T1DM. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(3):131–2.
66. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. Nature. 2018;562(7728):589–94.
67. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter – S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. Berlin: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); 2015.
68. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Krischer JP, Schatz DA, et al. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(19):1891–902.
69. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. Bmj Open. 2019;9(e028578):6.
70. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, et al. Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. Diabetologia. 2002;45(4):531–4.
71. Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, et al. Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(1):51–4.
72. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA. 2003;290(13):1721–8.
73. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA. 2003;290(13):1713–20.
74. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):603–13.
75. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. Front Endocrinol (lausanne). 2020;11:248.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S18–S31
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02123-x

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2023)

Susanne Kaser · Sabine E. Hofer · Lili Kazemi-Shirazi · Andreas Festa · Yvonne Winhofer · Harald Sourij · Helmut Brath · Michaela Riedl · Michael Resl · Martin Clodi · Thomas Stulnig · Claudia Ress · Anton Luger

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Die unter der Kategorie „andere spezifische Diabetesformen“ zusammengefassten Störungen des Glukosestoffwechsels stellen pathophysiologisch und therapeutisch eine sehr heterogene Krankheitsgruppe dar. Umfasst werden Diabetesformen, die im Rahmen von anderen endokrinologischen Erkrankungen auftreten (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom), medikamentös induzierte Diabetesformen (z. B. Antipsychotikatherapie, Glukokortikoidtherapie, HAART, Checkpoint-Inhibitoren, genetische Formen (z. B. i. R. eines MODY, neonataler Diabetes, Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom), pankreoprive Formen (z. B. postoperativ, Pankreatitis, Pankreastumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), Infektionen (z. B. kongenitale Rötelninfektion) und seltene autoimmune Formen (z. B. Stiffman-Syndrom). Die Diagnose der spezifischen Diabetesform kann die therapeutischen Erwägungen beeinflussen. Nicht nur pankreoprive Formen, sondern auch Typ 1 oder langjähriger Typ 2 Diabetes mellitus sind häufig mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert.

Schlüsselwörter Spezifische Diabetesformen · Exokrine Pankreasinsuffizienz · Genetische Diabetesformen · Medikamentös-induzierte Diabetesformen · Diabetes im Rahmen anderer endokrinologischer Erkrankungen

Other specific types of diabetes and exocrine pancreatic insufficiency (update 2023)

Summary The heterogenous category “specific types of diabetes due to other causes” encompasses disturbances in glucose metabolism due to other endocrine

S. Kaser (✉) · C. Ress
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
susanne.kaser@i-med.ac.at

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

L. Kazemi-Shirazi
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. Festa
Abteilung für Innere Medizin I, LK Stockerau, Stockerau, Österreich

Y. Winhofer · M. Riedl · A. Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

H. Brath
Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Österreichische Gesundheitskasse, Wien, Österreich

M. Resl · M. Clodi
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

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

T. Stulnig
3. Medizinische Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

disorders such as acromegaly or hypercortisolism, drug-induced diabetes (e.g. antipsychotic medications, glucocorticoids, immunosuppressive agents, highly active antiretroviral therapy (HAART), checkpoint inhibitors), genetic forms of diabetes (e.g. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), neonatal diabetes, Down-, Klinefelter- and Turner Syndrome), pancreatogenic diabetes (e.g. postoperatively, pancreatitis, pancreatic cancer, haemochromatosis, cystic fibrosis), and some rare autoimmune or infectious forms of diabetes. Diagnosis of specific diabetes types might influence therapeutic considerations. Exocrine pancreatic insufficiency is not only found in patients with pancreatogenic diabetes but is also frequently seen in type 1 and long-standing type 2 diabetes.

Keywords Other specific diabetes types · Exocrine pancreatic insufficiency · Genetic diabetes forms · Drug induced diabetes · Diabetes due to other endocrine disorders

Diabetesformen im Rahmen anderer endokriner Erkrankungen

Endokrinologische Erkrankungen, die mit Glukosestoffwechselstörungen einhergehen und deren diagnostische Tests sind in Tab. 1 dargestellt.

Cushing-Syndrom

In der überwiegenden Mehrzahl ist ein Cushing-Syndrom auf eine vermehrte ACTH-Produktion zurückzuführen. Diese wiederum tritt am häufigsten bei ACTH-sezernierenden Hypophysenadenomen auf, seltener sind ektope ACTH-Quellen bei meist malignen Tumoren (z. B. Bronchialkarzinom, Thymuskarzinoid). Die häufigste Ursache für ACTH-unabhängige Cushing Syndrome sind Nebennierenadenome, seltener Nebennierenkarzinome oder mikro- oder makronoduläre adrenale Hyperplasien [3]. Die klinischen Symptome ähneln teils den diagnostischen Kriterien eines metabolischen Syndroms. Neben einer Gewichtszunahme, einer gestörten Glukosetoleranz bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie finden sich häufig osteoporotische Wirbelkörperfrakturen, ein Hypogonadismus und spezifische Hautveränderungen, insbesondere rote Striae (Striae rubrae), eine Myopathie und auch psychiatrische Auffälligkeiten [3]. Die Therapie erfolgt sofern möglich chirurgisch, je nach Ätiologie finden ansonsten Dopamin-Agonisten oder das Somatostatinanalogon Pasireotid (Hypophysenadenome) oder adrenostatisch bzw. adrenolytisch wirkende Medikamente (ektope oder adrenale Formen) bzw. strahlentherapeutische Verfahren Anwendung (hypophysäre Formen) [3]. Bezüglich therapeutischer Überlegungen in Zusammenhang mit der Glukosestoffwechselstörung s. medikamentös-induzierte Diabetesformen.

Tab. 1 Endokrinologische Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Glukosetoleranzstörung sowie empfohlene Screeninguntersuchungen bzw. diagnostische Tests. (Adaptiert nach [1, 2])

Erkrankung	Screening und Diagnostik
Cushing Syndrom	24 h Harn Cortisol, Serum oder Speichel Mitternachtscortisol, 1 mg Dexamethason Suppressionstest
Akromegalie	Serum IGF-1, 75 g OGTT: GH Nadir
Hyperthyreose	TSH, fT4, fT3
Phäochromozytom	Metanephrin und Normetanephrin im Serum oder 24 h Sammelharn
Primärer Hyperaldosteronismus	Renin/Aldosteron Ratio
Glukagonom	Plasma Glukagon
Somatostatinom	Plasma Somatostatin

IGF-1 Insulin like growth factor-1, *OGTT* oraler Glukosetoleranztest, *TSH* Thyreotropin

Akromegalie

Zum ganz überwiegenden Teil ist eine überschießende Sekretion von Wachstumshormon bei Hypophysenadenomen Ursache einer Akromegalie, nur sehr selten ist eine ektope GHRH-Sekretion für eine Akromegalie verantwortlich. Neben unspezifischen Symptomen wie Cephalea, Hyperhidrosis, Schlafapnoe, Hypertonie und Arthralgien sind akrales Wachstum und Makroglossie charakteristische Symptome einer Akromegalie. Begleitet werden diese von metabolischen Komplikationen in Form einer Glukosetoleranzstörung bzw. eines manifesten Diabetes mellitus sowie einer Dyslipidämie [4]. Die Serum IGF-1 Konzentration wird zum Screening herangezogen, wobei ein präexistenter Diabetes mellitus ebenso wie katabole Zustandsbilder oder eine eingeschränkte Leberfunktion zu falsch negativen Ergebnissen führen können. Bestätigt wird das Vorliegen einer Akromegalie mittels eines 75 g oralen Glukosetoleranztests (OGTT) (humanes Wachstumshormon (GH) Nadir > 0,4 ug/l). Bei unklaren diagnostischen Konstellationen kann bei Patient:innen mit diabetischer Stoffwechsellage ein dynamischer Test mit Galanin oder Thyreotropin-Releasing-Hormone erwogen werden [5].

Therapeutisch ist eine chirurgische Sanierung anzustreben, sollte diese nicht möglich bzw. nicht erfolgreich sein, kommen bei milden Formen Dopaminagonisten, üblicherweise jedoch Somatostatinanaloga oder der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant zum Einsatz, ggf. auch strahlentherapeutische Verfahren [4, 6].

Pathophysiologisch führt eine kontinuierliche exzessive Erhöhung der GH-Konzentration zu einer Störung im Insulinsignaltransduktionsweg klinisch einer Insulinresistenz entsprechend. Die Therapie eines Akromegalie-assoziierten Diabetes unterscheidet sich prinzipiell nicht von der eines Diabetes mellitus Typ 2 [5].

Andere mit DM-assoziierte Endokrinopathien

Ein primärer Hyperaldosteronismus, ebenso wie ein Phäochromozytom, eine manifeste Hyperthyreose oder die seltenen neuroendokrinen Neoplasien Glukagonom und Somatostatinom können mit Störungen des Glukosestoffwechsels einhergehen (Tab. 1).

Medikamentös-induzierte Diabetesformen

Zahlreiche Medikamente führen in unterschiedlicher Ausprägung zu einer Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels, wichtige Vertreter sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Neben Glukokortikoiden sind insbesondere verschiedene typische, aber auch atypische Antipsychotika – unter anderem bedingt durch eine gesteigerte Nahrungszufuhr und entsprechender Gewichtszunahme – mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden (siehe Kapitel Abrahamian et al., Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus) [17].

Jegliche systemische Glukokortikoidtherapie ist mit einer erhöhten Diabetesinzidenz verbunden. Eine nur kurzzeitige, meist hochdosierte Glukokortikoidtherapie kann zu einer transienten Hyperglykämie führen, während eine längerdauernde Glukokortikoidtherapie u. a. durch eine Gewichtszunahme auch zu einer persistierenden Hyperglykämie führen kann [18]. Das Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie ist vor allem bei >65-jährigen Patient:innen, zugrundeliegender Glukosestoffwechselstörung, reduzierter Nierenfunktion und rheumatologischen bzw. nephrologischen Patient:innen in Abhängigkeit von der Glukokortikoiddosis und Therapiedauer signifikant erhöht [19, 20]. Charakterisiert ist ein Glukokortikoid-induzierter Diabetes bei morgendlicher Glukokortikoidgabe durch eine meist normale Nüchternglukosekonzentration und eine ausgeprägte Hyperglykämie untertags. Infolgedessen sind postprandiale Glukosemessungen zum Screening und zur Monitorisierung besser geeignet als alleinige Nüchternglukosemessungen [21]. Der HbA1c Wert eignet sich nur bei längerfristiger chronischer Glukokortikoidtherapie zur Therapieüberwachung.

Die diabetogene Stoffwechsellage ist bei Hyperkortisolismus neben einer meist ausgeprägten Gewichtszunahme auch auf eine hepatische und periphere Insulinresistenz sowie eine verminderte Insulinsekretion zurückzuführen [22]. Die Behandlung unterscheidet sich nicht von der eines Diabetes mellitus Typ 2 [23]. Sie richtet sich nach Pharmakokinetik des verwendeten Glukokortikoidpräparates und dem daraus resultierenden Blutzuckertagesprofil sowie den Komorbiditäten der Patient:innen. Als Ziel, insbesondere im stationären Bereich, gilt es, einen Blutzucker von <180 mg/dl zu erreichen.

Eine besondere Diabetesform stellt der sogenannte Posttransplantationsdiabetes (NODAT: new onset of diabetes after transplantation) dar. Die Prävalenz wird abhängig von dem transplantierten Organ langfristig mit bis zu 40 % angegeben [24, 25]. Neben Glukokortikoiden weisen vor allem Calcineurin Inhibitoren (insbesondere Tacrolimus) ein diabetogenes Potenzial auf. Die Behandlung des NODAT unterscheidet sich zwar grundsätzlich nicht von der eines Diabetes mellitus Typ 2, die Therapieoptionen sind jedoch häufig aufgrund der Komorbiditäten eingeschränkt.

HAART (insbesondere Proteaseinhibitoren und Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)) kann gemeinsam mit der Inflammation einer chronischen HIV-Infektion diabetogen wirken. So zeigte eine rezente Arbeit an 522 österreichischen Patient:innen mit chronischer HIV-Infektion, dass 50 % der im Schnitt 42-jährigen Teilnehmer:innen insulinresistent waren [26]. Zusätzlich zeigte sie ein geringes Bewusstsein für metabolische Erkrankungen in der Therapie dieser vulnerablen Gruppen: 60 % der Diabetesfälle waren nicht diagnostiziert, nur 13 % der Patient:innen mit Dyslipidämie waren therapiert. Die Wahl metabolisch neutraler antiretroviraler Medikation, regelmäßige Kontrollen metabolischer Parameter und ggf. frühzeitige Therapie scheinen ratsam (s. bitte Absatz Insulin-Resistenz und Diabetes bei Lipodystrophie Syndromen).

Antikörper wie Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab, eingesetzt in der Tumortherapie, können zu einer β-Zell-Zerstörung in Form eines Autoimmundiabetes führen [7–9].

In der Gruppe der Antihypertensiva weisen vor allem Thiaziddiuretika und nicht-vasodilatierend wirkende Betablocker ein mildes diabetogenes Potenzial

Tab. 2 Medikamente, für die in unterschiedlicher Ausprägung eine Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels beschrieben wurde. (Adaptiert nach [1, 2, 7–16])

Antiinfektiva	Fluoroquinolone (Moxifloxacin)
	Antiretrovirale HIV-Therapie (Proteaseinhibitoren, NRTIs)
	Pentamidin
Antipsychotika	Erstgenerationsantipsychotika (Chlorpromazin, Perphenazin, andere Phenothiazine)
	Zweitgenerationsantipsychotika (Clozapin, Iloperidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon)
Anithypertensiva	Betablocker (Atenolol, Metoprolol, Propranolol)
	Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Chlorothiazid, Indapamid)
Vasopressoren	Epinephrin, Norepinephrin
Hormone	Glukokortikoide
	Orale Kontrazeptiva (Östrogen-Progestagen Kombinationspräparate, Progestin Monopräparate)
	Progestin (Megestrolacetat)
	Wachstumshormon, Tesamorelin
	Thyroxin
Lipidsenker	Nikotinsäurederivate, Statine
Immunsuppressiva	Tacrolimus, Cyclosporin A, Sirolimus
Antikörper	Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab
Andere	Somatostatinanaloga, Diazoxid, IFN-γ

auf [27]. Eine Statintherapie ist vor allem bei Hochrisikopatient:innen mit einer erhöhten Diabetesinzidenz verbunden, wobei der kardiovaskuläre Benefit dem metabolischen Risiko um ein Vielfaches überlegen ist [28]. Im Schnitt ist der HbA1c Wert bei Personen mit Diabetes um 0,14 % höher, der Effekt scheint bei Männern ausgeprägter zu sein als bei Frauen [29].

Insulin-Resistenz und Diabetes bei Lipodystrophie Syndromen

Die Lipodystrophie Syndrome umfassen eine heterogene Gruppe von seltenen kongenitalen und erworbenen Erkrankungen, die durch einen generalisierten oder partiellenVerlust von Fettgewebe charakterisiert sind, der nicht auf Mangelernährung zurückzuführen ist [30–32]. Sie sind mit einer Reihe von metabolischen Komplikationen wie Insulin-Resistenz, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie und Steatosis hepatis vergesellschaftet, häufig auch mit Akanthosis nigricans, polyzystischem Ovar-Syndrom und eruptiven Xanthomen. Die Ausprägung der Komorbiditäten variiert bei den verschiedenen Subtypen und ist zum Teil auf die infolge dysfuktioneller Fettzellen ektope Fettspeicherung in Leber, Muskeln und anderen Organen zurückzuführen. Hormone des Fettgewebes, allen voran Leptin, sind reduziert. Dies trägt zu den metabolischen Störungen und zur häufig assoziierten Hyperphagie bei.

Die zwei häufigsten genetischen Formen sind die autosomal rezessiv vererbte kongenitale generalisierte Lipodystrophie und die autosomal dominant vererbte familiäre partielle Lipodystrophie mit jeweils mehreren Subtypen [30–32]. Weitere Formen sind die erworbene generalisierte Lipodystrophie, die erworbene partielle Lipodystrophie und die Progeria assoziierte Lipodystrophie. Die Prävalenz von genetischen Lipodystrophien wird auf 1 pro Million Menschen geschätzt, die Zahl der undiagnostizierten Erkrankungen ist hoch [30]. Die durch die antiretrovirale Therapie mit Protease-Inhibitoren und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bei HIV-Patient:innen induzierte Lipodystrophie ist die häufigste Variante der erworbenen Lipodystrophien, tritt mit neuen Therapien aber nun seltener auf [33].

Die Therapie hat die Besserung bzw. Prävention der mit Lipodystrophie assoziierten Komorbiditäten zum Ziel. Neben der Lebenstil-Modifikation sind das in erster Linie Metformin und Fibrate, andere orale Antidiabetika und Insulin, Omega-3-Fettsäuren sowie das Leptin-Analogon Metreleptin [31, 32]. Darüber hinaus sind noch eine Reihe anderer Pharmaka insbesondere zur Reduktion der erhöhten Triglyzerid-Konzentrationen in klinischer Erprobung [32].

Genetische Diabetesformen

Unter genetischen Formen wird ein heterogenes Krankheitsbild zusammengefasst. Am häufigsten handelt es sich um erblich bedingte Diabetesformen, zurückzuführen auf eine β-Zell-Dysfunktion (MODY) oder aber eine Glukosestoffwechselstörung im Rahmen von anderen genetischen Erkrankungen (s. bitte auch Absatz Insulin-Resistenz und Diabetes bei Lipodystrophie Syndromen). Selten sind genetische Störungen der Insulinwirkung (Tab. 3).

Tab. 3 Übersicht über genetische Diabetesformen. (Adaptiert nach [1, 2])

Genetische Störungen der Betazellfunktion	MODY
	Transienter oder permanenter neonataler Diabetes
	Mitochondriale Diabetesformen
	Andere
Genetische Störungen der Insulinwirkung	Typ A Insulinresistenz
	Leprechaunismus
	Rabson-Mendenhall-Syndrom
	Lipoatropher Diabetes
	Andere
Mit Diabetes mellitus assoziierte andere genetische Erkrankungen	Down-Syndrom
	Klinefelter-Syndrom
	Turner-Syndrom
	Wolfram-Syndrom
	Friedreich-Ataxie
	Chorea Huntington
	Laurence-Moon-Biedl-Syndrom
	Dystrophia myotonica
	Porphyrie
	Prader-Willi-Syndrom
	Andere

MODY (Maturity-onset diabetes of the young)

Die durchaus nicht selbsterklärende Bezeichnung „Maturity-onset diabetes of the young“ erfordert den historischen Kontext; sie beruht auf der in den 1960-er Jahren strikt geltenden Annahme zweier Diabetesformen, einer im jungen Alter auftretenden Form, die der Insulintherapie bedarf (heute: Typ 1 Diabetes) und einer „milden“ Diabetesform, die typischerweise im Erwachsenenalter auftritt (heute: Typ 2 Diabetes) [34]. Im Jahre 1974 erfolgte anhand der Stammbäume dreier Familien in London die umfassende Beschreibung einer familiären, „milden“ Diabetesform mit dominantem Erbgang, die auch bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter zu diagnostizieren war [35].

Nach heutigem Wissen erscheint die Bezeichnung „monogenetischer“ Diabetes (gegenüber der historischen Bezeichnung „Maturity-onset diabetes of the young“) sinnvoll. Weiters rückt die aktuelle Literatur von der ursprünglichen numerischen Bezeichnung der MODY Subtypen ab; so wird etwa die vormals als MODY 3 bezeichnete Form heute – der zugrundeliegenden Mutation entsprechend – als HNF1A-MODY bezeichnet [36].

Epidemiologie

MODY gehört zu den seltenen Diabetesformen, eine häufig in der Literatur genannte Zahl beziffert die Prävalenz als <5% aller Diabetesfälle [36]. Die Literatur hierzu ist allerdings lückenhaft, so wurden etwa die meisten Studien bei weißen Europäer:innen durchgeführt, wonach ethnische Unterschiede, die anzunehmen sind, kaum erforscht sind. Die Prävalenz wird mit 1/23.000 bei Kindern und 1/10.000 bei jungen Erwachsenen angegeben [37–39]. Ungeachtet der tatsächlichen Prävalenz ist eine hohe Dunkelziffer im Sinne einer Unterdiagnose anzunehmen [37, 38, 40]. Studien aus UK legen nahe, dass mehr als 80% der Fälle nicht diagnostiziert werden [37]. Als Gründe hierfür werden mangelndes Bewusstsein und Kenntnis zu MODY und ungleichgewichtiger Zugang zu genetischer Testung genannt. Jeder/jede 8-te im jugendlichen Erwachsenenalter diagnostizierte Diabetesfall (13%) war nicht als klassischer Typ 1 oder Typ 2 Diabetes einzuordnen, demnach ein MODY anzunehmen [40]. Wird MODY nicht als solcher erkannt, resultiert häufig eine Fehlbehandlung [38].

Von den derzeit bekannten MODY Genen betrifft die überwiegende Mehrzahl (etwa 95%) aller Fälle Mutationen in lediglich drei Genen, nämlich HNF/hepatic nuclear factor 1A, HNF/hepatic nuclear factor 4A und Glukokinase (GCK) [36, 41]. Die Kenntnis des Vorgehens bei Vorliegen einer dieser drei Mutationen ist somit für klinische Belange überaus bedeutsam.

Präzisionsmedizin

Der MODY – monogenetische Diabetes hat in den letzten Jahren auch im Kontext der Präzisionsmedizin an Aufmerksamkeit gewonnen, verstanden als maßgeschneiderte, individuelle Therapie für Patient:innen mit Diabetes, möglichst basierend auf der dem Diabetes zugrundeliegenden Pathophysiologie [42]. Die häufigsten heute bekannten MODY Formen beruhen entweder auf Mutationen von B-Zell Transkriptionsfaktoren (HNF 1A und HNF 4A), wodurch die Insulinsekretion kompromittiert wird, oder auf einer Pathologie des die Freisetzung von Insulin auslösenden Glukoseschwellwertes (GCK). Aus den jeweiligen Mutationen resultierende Phänotypen sind klinisch ausreichend gut beschrieben und erlauben somit eine differential-therapeutische Zuordnung der Betroffenen [36]. Dies ist umso wichtiger, als die Möglichkeiten der Pharmakotherapie des Diabetes in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben, wodurch die individuelle Therapieentscheidung generell deutlich komplexer geworden ist.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose MODY erfolgt auf der Grundlage klinischer Kriterien (siehe Infobox „MODY/monogenetischer Diabetes: Klinische Charakteristika“). Aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges sind Diabetesfälle in der Familie zu erwarten, insbesondere bei erstgradigen Verwandten, die oft über mehrere Generationen rückverfolgbar sind. Die Diagnose erfolgt oft bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter. Eine Diabetesdiagnose vor Vollendung des 30. Lebensjahres ohne die Notwendigkeit einer Insulintherapie (Differentialdiagnose Typ 1 Diabetes), sollte an einen MODY Diabetes denken lassen. Phänotypisch handelt es sich in der Regel um normalgewichtige Patient:innen (Differentialdiagnose Typ 2 Diabetes).

Das differentialdiagnostische Prozedere umfasst die Bestimmung der bei Autoimmundiabetes nachweisbaren Antikörper. Der Nachweis von Autoantikörpern macht das Vorliegen eines MODY sehr unwahrscheinlich, wenngleich Fälle eines koexistenten Typ 1 Diabetes beschrieben sind [43]. Ein MODY *clinical risk calculator* (University of Exeter, UK) ist online verfügbar und errechnet die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines MODY unter Berücksichtigung klinischer Parameter zur Selektion von Patient:innen für die molekulargenetische Diagnostik [44].

MODY/monogenetischer Diabetes: Klinische Charakteristika. (Adaptiert nach [36])

- Nachweis einer transienten, neonatalen hyperinsulinämischen Hypoglykämie (HNF-4A)
- Familienanamnese, dem autosomal dominanten Erbgang entsprechend. Davon zu unterscheiden:
  - Der Typ 1 Diabetes tritt oft sporadisch auf; (lediglich) 2–6% der Betroffenen haben einen ebenso betroffenen Elternteil
  - Der Typ 2 Diabetes tritt zwar auch familiär gehäuft auf, was allerdings dem gemeinsamen Lebensstil als auch gemeinsamen Diabetes Risiko Allelen geschuldet ist
- Frühmanifestierter Diabetes (vor dem 35 Lebensjahr; vor dem 25 Lebensjahr mit höherer Wahrscheinlichkeit)
- Nicht typisch für einen Typ 1 Diabetes
  - Pankreatische Autoantikörper nicht nachweisbar
  - Bei Insulintherapie geringe Insulindosis (zB <0,5 IE/kgKG/d)
  - C-Peptid nachweisbar (>0,6 ng/ml) auch nach längerem Krankheitsverlauf (3–5 Jahre)
  - Keine Ketoazidose
- Nicht typisch für einen Typ 2 Diabetes
  - Normaler BMI (nicht übergewichtig oder adipös)
  - Keine Zeichen eines metabolischen Syndroms (normale Triglyceride, normales oder hohes HDL-Cholesterin)
  - Keine Zeichen einer *Acanthosis nigricans*
- Milde, stabile Hyperglykämie ohne Zeichen einer Progression (GCK)
- Gutes Ansprechen auf Sulfonlyharnstoffe

Die Diagnose MODY kann – gewissermaßen retrospektiv – auch nach langem Diabetesverlauf gestellt werden. Die korrekte Diabetes (Differential-)Diagnose kann einerseits für Betroffene klinisch und differentialtherapeutisch (insbesondere gegenüber dem „klassischen“ Typ 2 Diabetes) relevant sein, andererseits auch für die direkte Nachkommenschaft im Sinne des autosomal-dominanten Erbganges.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines MODY erfolgt die Diagnosesicherung mittels Genotypisierung. Diese erfolgt für klinische Belange unter Verwendung kommerziell verfügbarer NGS (new generation sequencing) Plattformen. Diese ermöglichen die simultane und demnach mittlerweile vergleichsweise kostengünstige DNA Analyse bekannter MODY-assoziierter Gene [45].

Therapie

Für praktische Belange empfiehlt sich die Unterscheidung zwischen MODY Formen, die einerseits Mutationen Beta-Zell-spezifischer Transkriptionsproteine (HNF) betreffen, sowie andererseits Mutationen im Glukokinase (GCK) Gen.

HNF Mutationen: Erstlinientherapie

Sulfonlyharnstoffe werden bei HNF MODY Formen generell als Erstlinientherapie empfohlen [34, 36, 41, 42].

HNF1A MODY

Bei Patient:innen mit HNF1A MODY war der Sulfonylharnstoff Gliclazid um den Faktor 5 wirksamer als Metformin, und um den Faktor 4 wirksamer als bei klassischem Typ 2 Diabetes [46]. Selbst bei Patient:innen, die bereits über lange Zeit (Median 20 Jahre) eine Insulintherapie erhalten hatten (in einer Dosierung von Median 0,5 IE/kgKG/d) erbrachte die Umstellung auf 80 mg/Tag Gliclazid eine HbA1c Reduktion von 0,8 % [47]. Aufgrund der erhöhten Sensibilität der Beta-Zellen auf die Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei erhaltener (hoher) Insulinsensitivität, wird eine kleine Startdosis empfohlen. Diese reicht oft aus um den gewünschten Therapieeffekt zu erzielen; das Risiko von Hypoglykämien ist vermutlich höher als beim klassischen Typ 2 Diabetes. Die Gabe eines Glinides führte zu abgeschwächten postprandialen Blutzuckerspitzen und zu einem geringeren Risiko von Hypoglykämien, verglichen mit Glibenclamid [48].

HNF4A MODY

Das Ansprechen auf Sulfonlyharnstoffe ist bei HNF4A Mutationen geringer ausgeprägt als bei HNF1A MODY, sodass hier eher mit einem Beta-Zellversagen und dann notwendiger Einleitung einer Insulintherapie zu rechnen ist [34].

HNF Mutationen: Zweitlinientherapie und experimentelle Ansätze

Bei langer Krankheitsdauer kann es auch bei MODY zur nachlassenden Wirksamkeit der Sulfonlyharnstoffe kommen. Es wird angenommen, dass die Glukose-induzierte pankreatische Insulinsekretion ungeachtet fortgesetzter Sulfonylharnstoff Gabe mit einer Rate zwischen 1 und 4 % pro Jahr abfällt [34, 36]. Bei vielen Patient:innen mit HNF MODY wird daher nach langem Verlauf die Einleitung einer Insulintherapie erforderlich sein, insbesondere bei HNF4A Mutationen.

Inkretin-basierte Therapien

Klinische Studien haben jüngst die Wirksamkeit von DPP-IV Hemmern und GLP-1 Rezeptoragonisten bei MODY (HNF1A) untersucht, mit dem Ziel die Beta-Zellfunktion über einen längeren Zeitraum zu erhalten [49, 50]. Die Gabe von Linagliptin zu Glimepirid verbesserte bei 19 Patient:innen mit MODY HNF1A gegenüber Placebo die Glukosevariabilität als auch den mittleren Blutzucker (HbA1c minus 0,5 % bei einem Ausgangswert von 7,4 %), ohne dabei das Risiko von Hypoglykämien zu erhöhen [51]. Weiters war bei 16 Patient:innen der GLP-1 Rezeptoragonist Liraglutid dem Sulfonlyharnstoff Glimeprid weitgehend ebenbürtig hinsichtlich glykämischer Kontrolle, bei geringerem Risiko von (milden) Hypoglykämien [52].

SGLT-2 Hemmer

Der Einsatz von SGLT-2 Hemmern wird bei MODY nicht empfohlen [36]; das Risiko von Komplikationen, wie höhergradige Dehydratation und DKA (diabetische Ketoazidose) [53] wird nach heutigem Wissensstand höher gewertet als der potenzielle Nutzen. Die kombinierte Gabe von Insulin mit SGLT-2 Hemmern wäre theoretisch denkbar, doch gibt es hierzu bislang keine Daten.

Glucokinase (GCK) Mutationen

Glucokinase Mutationen stellen mit einer Häufigkeit von 0,1 % in der Allgemeinbevölkerung die häufigste MODY Form dar [54]. Betroffene weisen typischerweise milde, stabile Erhöhungen des Nüchternblutzuckers auf. HbA1c Werte können erhöht sein, typischerweise im Bereich unter 7,5 % [41]. GCK MODY wird bei Erwachsenen oft fälschlicherweise als Typ 2 Diabetes klassifiziert, im jüngeren Lebensalter folgt die Diagnose Diabetes häufig einer aus anderen Gründen erfolgten Blutanalyse im Sinne eines Zufallsbefundes. Mit der weiteren Verbreitung von Diabetes Früherkennungsprogrammen (wie etwa die kürzlich in Österreich erfolgte Kostenerstattung der HbA1c Messung) ist damit zu rechnen, dass GCK Mutationen häufiger detektiert werden. Daher ist die Kenntnis des GCK MODY von großer Bedeutung; ebenso die korrekte differentialdiagnostische Zuordnung (in-

klusive Genotypisierung), einerseits um Betroffene entsprechend aufklären zu können (hinsichtlich Erbgang, Krankheitsverlauf, Implikationen für die medikamentöse Behandlung, Implikationen für etwaige Schwangerschaften), andererseits um unnotwendige Pharmakotherapien hintanzustellen.

Patient:innen mit GCK MODY bedürfen prinzipiell *keiner* spezifischen, Blutzucker-senkenden Therapie [34, 36, 41, 42, 55], es sei denn es liegt konkomitant ein Typ 1/Autoimmundiabetes [43] oder ein Typ 2 Diabetes vor, oder im Falle einer Schwangerschaft (s. unten). Diese Empfehlung beruht auf Langzeitstudien, wonach Betroffene – wohl aufgrund der persistierend lediglich milden Hyperglykämie – keine diabetes-typischen Komplikationen entwickeln [55–58].

Schwangerschaft bei GCK MODY

Bei Trägerinnen einer GCK Mutation kann bei Eintreten einer Schwangerschaft regelhaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert werden; sei es, weil ein GCK MODY bereits vorbekannt ist, sei es, weil ein durchgeführter Glukose Belastungstest (oGTT) eine Pathologie ausweist (etwa einen erhöhten Nüchtern-Blutzucker). Die Betreuung von Schwangeren mit GCK MODY, insbesondere die Notwendigkeit der Gabe von Insulin hängt davon ab, ob der Fetus ebenfalls Träger der Mutation ist oder nicht [36, 59, 60]. Dies ist aus praktischen Belangen am ehesten aus der fetalen Biometrie abzuleiten. Wenn die Variante beim Fetus nicht vorliegt (oder der Verlauf einen solchen Umstand nahelegt), besteht ein hohes Makrosomie Risiko, woraus sich die Indikation zur Insulintherapie ableiten kann. Dabei sind oft vergleichsweise hohe therapeutische Insulindosen erforderlich, um maternale Blutzuckerzielwerte zu erreichen.

Seltenere MODY Formen

Es sind derzeit Mutationen in mehr als 15 MODY Genen beschrieben [36], wobei die Liste eine ständige Erweiterung erfährt. Oft erleichtert auch bei diesen selteneren Formen die der Mutation folgende Pathologie die differentialtherapeutische Zuordnung; häufig ist (analog den HNF Mutationen) die Beta-Zelle betroffen und Sulfonlyharnstoffe gelten demnach als Therapie der ersten Wahl. Allerdings ist in der Interpretation von Molekulargenetischen-Befunden zu beachten, dass für manche (eben seltene) Mutationen, die im Zusammenhang mit MODY genannt werden, die tatsächliche, klinisch relevante Pathogenität noch der Klärung bedarf. Dies gilt etwa für Mutationen von BLK, KLF11, NEUROD1, PAX4, PDX1, die jeweils in der Allgemeinheit so häufig auftreten, dass der Zusammenhang mit MODY nicht gesichert ist [36]. Bei Diagnose einer dieser seltenen MODY Formen wird die Zuweisung an spezialisierte Zentren prinzipiell sinnvoll sein.

Mitochondriale Diabetesformen

Mitochondriale Diabetesformen sind – sofern es sich um keine Spontanmutation handelt – maternal vererbt und häufig mit neuromuskulären Symptomen sowie Hörstörungen verbunden, wobei letztere häufig der Diabetesmanifestation vorausgehen. Laut Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)-Register machen diese Formen weniger als 1 % aller Diabetesfälle im Erwachsenenalter aus [61]. Den beiden Syndromen „maternally inherited diabetes and deafness“ (MIDD) und „mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes“ (MELAS) liegt die gleiche Genmutation zugrunde [62], vermutlich aufgrund der verschieden ausgeprägten Heteroplasmie kommt es jedoch zu unterschiedlicher Symptomatik [63]. Das DIDMOAD- oder Wolfram-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten eines Diabetes insipidus, eines Diabetes mellitus, einer Optikusatrophie und Taubheit. Eine spezifische Therapie der mitochondrialen Diabetesformen existiert nicht, beim MELAS Syndrom werden L-Arginin und auch Carnitin bzw. Coenzym Q10 zur Therapie der neurologischen Symptomatik versuchsweise eingesetzt [64].

Neonataler Diabetes

Neonataler Diabetes ist definiert als Diabetesmanifestation vor dem 6. Lebensmonat, wobei transiente von permanenten Verläufen unterschieden werden. Ein Diabetes-Relaps bei transienten Verlaufsformen wird in bis zu 50 % der Fälle beschrieben [65]. In Österreich beläuft sich die Inzidenz auf 1/230.000 für transiente und 1/530.000 für permanente neonatale Diabetesformen [66]. Die Ursache ist meist monogenetisch, wobei 6q24 Abnormitäten (uniparentale Disomie, Duplikation, Methylierungsdefekte), Mutationen an Untereinheiten des ATP abhängigen Kalium-Kanals (*ABCC8, KCNJ11*) sowie Mutationen am Proinsulin codierenden *INS*-Gen, Glukokinase-Gen *GCK, HNF1β* ursächlich beschrieben wurden [67]. Neonataler Diabetes kann auch im Rahmen syndromaler Erkrankungen auftreten, wobei IPEX-Syndrom (*FOXP3*), Wolcott-Rallison-Syndrom (*EIF2AK3*), Pankreasagenesie (*PDX1, PTF1A*) ca. 10 % der neonatalen Diabetesfälle erklären. Die genetische Abklärung ist aufgrund therapeutischer Konsequenzen wichtig [68, 69]. Die initiale Behandlung mit Insulin unter Vermeidung von Hypoglykämien ist immer indiziert, wobei die Verwendung einer Insulinpumpe zur Applikation der geringen Insulinmengen bevorzugt Einsatz finden sollte. Eine sensorunterstütze Pumpentherapie ist bei ausreichend subkutanem Fettgewebe ab einem Körpergewicht von ca. 3 kg möglich. Eine orale Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ist indiziert, wenn Mutationen an den Untereinheiten SUR1 und Kir6.2 des ATP abhängigen Kaliumkanals als Ursache für den vorliegenden neonatalen Diabetes genetisch bestätigt wurden [70].

Hier stehen auch orale Suspensionen zur Therapie bei Säuglingen zur Verfügung [71].

Pankreopriver Diabetes

Generell kann jede Erkrankung, die zu einer diffusen Zerstörung des Pankreasgewebes führt, mit einem pankreopriven Diabetes einhergehen. In westlichen Ländern sind pankreoprive Ursachen für etwa 5–10 % aller Diabeteserkrankungen verantwortlich [72]. Ätiologisch kommen dafür traumatische oder infektiöse Ursachen ebenso wie Pankreasoperationen, Pankreasagenesie, Pankreaskarzinome oder Pankreatitiden in Frage. Letztere sind für etwa ¾ aller pankreopriven Diabetesformen verantwortlich [73]. Pankreaskarzinome stellen insofern eine Ausnahme dar, als sie auch bei lokalisiertem Vorliegen ohne diffuse Zerstörung des Pankreasgewebes zu einer diabetogenen Stoffwechsellage führen können, der Grund dafür ist bisher nicht klar [74]. Hereditäre Stoffwechselerkrankungen wie Zystische Fibrose und Hämochromatose können ebenso zu pankreoprivem Diabetes führen. Auch die seltene und primär in asiatischen Ländern vorkommende fibrokalkulöse Pankreatopathie (FCPP) kann sekundär einen Diabetes mellitus bedingen [1, 55].

Bei postoperativen Patient:innen ist das Risiko für die Entwicklung eines pankreopriven Diabetes abhängig von der Art der Operation. Naturgemäß beträgt das Risiko 100 % bei total pankreatektomierten Patient:innen, bei Patient:innen mit Whipple Operation (partielle Pankreatikoduodenektomie) wird das Risiko in älteren Studien mit 26 % beziffert, wobei ein beträchtlicher Teil der damals untersuchten Patient:innen schon präoperativ an einem Diabetes erkrankt war [75].

Diagnostische Kriterien eines pankreopriven Diabetes umfassen eine Betazelldysfunktion, das Fehlen von Autoimmunantikörper und das Vorliegen einer Erkrankung des exokrinen Pankreas (Diagnostik s. unten) [76, 77]. Die betroffenen Patient:innen weisen typischerweise eine hohe Insulinsensitivität auf, vorausgesetzt, dass dem pankreoprivem Diabetes kein Diabetes mellitus Typ 2 oder Prädiabetes mit Insulinresistenz vorausgegangen ist.

Eine zufriedenstellende glykämische Kontrolle ohne Auftreten von klinisch signifikanten Hypoglykämien kann sich bei pankreoprivem Diabetes als schwierig herausstellen. Ursache dafür sind das Fehlen der gegenregulatorisch wirkenden Hormone Somatostatin und Glukagon ebenso wie eine durch die Grundkrankheit bedingte Malabsorption. Hinzu können schlechte Compliance und Lifestyle-Problematik bei Patient:innen mit alkoholischer Pankreatitis kommen [76].

Die systemische Insulinsensitivität ist bei pankreoprivem Diabetes typischerweise normal oder sogar erhöht, die hepatische Insulinsensitivität kann auch vermindert sein. Zur Therapie des pankreopriven Diabetes liegen keine spezifischen internationalen Richtlinien vor. Eine Metformintherapie kann bei gleichzeitig bestehender Insulinresistenz zu einer Verbesserung der Glykämie führen, allerdings wird Metformin aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen von diesem Patient:innenkollektiv meist schlecht toleriert. Bei hoher Insulinsensitivität ist der Effekt auf die Glykämie zudem als begrenzt anzunehmen, allerdings belegen Studien ein deutlich vermindertes Pankreaskarzinomrisiko unter Metformintherapie [77]. Inkretin-basierte Therapien sollten aufgrund eines potenziell erhöhten Pankreatitisrisikos bis zur endgültigen Klärung der Sicherheit der Wirkstoffe primär nicht zur Therapie eines pankreopriven Diabetes herangezogen werden. Sulfonylharnstoffe oder Glinide sind grundsätzlich geeignet, die Insulinsekretion bei vorhandener Betazellrestfunktion zu steigern, der Einsatz von Sulfonylharnstoffen ist allerdings aufgrund des besonderen Hypoglykämierisikos dieser Patient:innen streng zu monitieren. SGLT-2-Hemmer sind aufgrund des vorliegenden absoluten Insulinmangels und des damit verbunden erhöhten Risikos einer euglykämischen Ketoazidose nicht zu empfehlen. Therapie der Wahl ist daher bei einem Großteil der betroffenen Patient:innen Insulin, optimalerweise in Form eines Basis-Bolus-Regimes.

Diabetes bei zystischer Fibrose (CFRD)

Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose (engl. cystic fibrosis related diabetes, CFRD) stellt die häufigste extra-pulmonale Komplikation bei Patient:innen mit zystischer Fibrose dar [78]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Patient:innenalter und liegt bei Erwachsenen bei ca. 50 % [78], bei Patient:innen nach Organtransplantation (Lungen- oder Lebertransplantation) vermutlich noch höher.

Pathophysiologisch steht vor allem die verminderte Insulinsekretion durch die krankheitsspezifische Pankreasfibrose im Vordergrund. Einige Autor:innen beschreiben zudem eine variable Insulinresistenz durch rezidivierende Infekte und wiederholte Glukokortikoidtherapie im Rahmen von Infektexazerbationen [78, 79]. Der CFRD ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, des Ernährungsstatus sowie letztendlich des Überlebens [80].

Als Screening-Methode wird die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests jährlich ab dem 10. Lebensjahr unter stabilen klinischen Bedingungen empfohlen [78, 81]. Zusätzlich wird ein Screening in bestimmten klinischen Situationen empfohlen: während eines stationären Aufenthalts aufgrund einer Infektexazerbation (Erstellung eines Glukoseprofils mit Nüchtern- und postprandialen Werten), bei enteraler Ernährung sowie bei Frauen mit Kinderwunsch vor der geplanten Schwangerschaft, zwischen der 11. und 14. sowie zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche, und 6–12 Wochen nach der Entbindung.

Als Grenzwerte für die Diagnose eines CFRD gelten die allgemeinen Grenzwerte zur Diabetes-Diagnose. Zudem wurde wiederholt ein erhöhter 1-Stunden postprandialer Wert >200 mg/dl mit einer klinischen Verschlechterung in Zusammenhang gebracht, weswegen bei Patient:innen mit dieser Form der Glukoseintoleranz (indeterminate glucose tolerance (INDET)) in Situationen klinischer Verschlechterung eine vorübergehende Insulintherapie in Erwägung gezogen werden sollte.

$HbA1_C$ mit einem Cut-Off von 5,5 %, das kontinuierliche Glukosemonitoringsystems (CGMS) oder der HOMA-B-Index werden aktuell in Studien evaluiert, können derzeit als Screeningmethoden jedoch noch nicht empfohlen werden [55]. Der Einsatz des CGMS wurde in einigen Studien empfohlen, ist aber als generelle Screening-Methode noch nicht etabliert. Sie sollte jedoch bei Patient:innen mit klinischer Verschlechterung und Hinweis auf CFRD, jedoch normalem OGTT, eingesetzt werden.

Die Therapie der Wahl ist jegliche Insulintherapie, wobei sämtliche Therapieformen in Frage kommen: Der Insulinbedarf ist meist niedriger als bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes und wird mit etwa 0,4 IE/kg/Tag bei Jugendlichen, 0,5 IE/kg/Tag bei Erwachsenen und 0,6 IE/kg/Tag bei Patient:innen nach Organtransplantation angegeben [82, 83]. Studien mit oralen Antidiabetika, insbesondere Sulfonylharnstoffen, konnten nur einen vorübergehenden Effekt zeigen und werden derzeit nicht empfohlen. Ziel der Insulintherapie ist vor allem das Erreichen eines anabolen Stoffwechsels um die Versorgung mit Makronährstoffen und Aufrechterhaltung des Körpergewichts zu sichern [55]. Hinsichtlich diätischer Empfehlungen unterscheidet sich der CFRD wesentlich von anderen Diabetesformen, da sowohl von einer Kalorien-, Kohlenhydrat-, und Protein-reduzierten Diät abgeraten und eine Protein- und Salz-reiche Ernährung sogar empfohlen wird [81]. Lediglich „Softdrinks“ sollen in der Ernährung weggelassen werden, da sie zu teils schwer beherrschbaren Blutzuckeranstiegen führen [84].

Die Verlaufskontrolle unterscheidet sich wesentlich von anderen Diabetesformen. Als primärer Parameter gilt der Gewichtsverlauf. Jeder ungewollte Gewichtsverlust bei Patient:innen mit CFRD soll Anlass für eine Therapiekontrolle geben. Ergänzend kann das HbA1C herangezogen werden, wobei ein $HbA1_C$ im Normbereich, also <6 %, zumindest <6,5 %, angestrebt werden sollte.

Neben den bereits beschriebenen Komplikationen des CFRD (Gewichtsverlust, Verschlechterung des Ernährungszustandes und der Lungenfunktion) spielen von den klassischen diabetischen Spätkomplikationen vor allem mikroangio- und neuropathische Komplikationen eine Rolle, die aufgrund der in den letzten Jahrzehnten deutlich gesteigerten Lebenserwartung bei CF zunehmen werden. Deshalb wird ein jährliches Screening beginnend 5 Jahre nach Diabetes-Manifestation empfohlen. Akutkomplikationen wie Hypoglykämien und diabetische Ketoazidose werden beim CFRD relativ selten beobachtet, letztere kommt aufgrund des meist nur relativen Insulinmangels so gut wie nie vor.

Andere Diabetesformen

Diese seltenen Erkrankungen umfassen infektiöse Formen (kongenitale Röteln) oder auch das Stiffman-Syndrom (auch Stiff-Person-Syndrom genannt). Beim letzteren handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit neurologischer Symptomatik, die spontan oder paraneoplastisch auftreten kann.

Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI)

Prävalenz und Pathogenese

In der Literatur werden EPI-Prävalenzen zwischen 10 und 56 % bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes angegeben [85–89]. Eine schwere EPI, die sich definiert durch eine Elastase-1-Konzentration im Stuhl <100 µg/g, wurde dabei bei 10–30 % der Patient:innen festgestellt. Eine EPI ist bei jedem dritten Patienten/jeder dritten Patientin mit Typ 2 Diabetes beschrieben, wobei mehr als die Hälfte eine schwere Form aufweist [85, 86, 89–91]. Ursächlich findet sich bei DM1 eine verminderte Dichte an parasympathischen Axonen im exokrinen Pankreas [92], zudem kommt es im Rahmen der Entzündung auch zu einer Störung der Betazellregeneration, was aufgrund des gemeinsamen Ursprungs von exokrinen und endokrinen pankreatischen Vorläuferzellen ebenso zur exokrinen Insuffizienz beiträgt [93–95]. Die Pathophysiologie von EPI bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes ist nicht vollständig geklärt, inkludiert aber Inflammation, Fibrose und Steatose des exokrinen Pankreas und Störungen in der Insel-Azinar-Achse [96].

In einer rezenten Studie bei Patient:innen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes wurde eine EPI, definiert als eine fäkale Elastase 1 Konzentration <200 µg/g, bei 13 % nachgewiesen [97]. In dieser Studie war EPI häufiger bei Typ 1 vs Typ 2 DM und die Diabetesdauer ein Risikofaktor für EPI. In anderen Studien wurde keine Assoziation zwischen Diabetesdauer und EPI gefunden [87]. In einer Metanalyse von 17 Studien mit 3662 Menschen mit Diabetes war eine EPI, definiert als fäkale Elastase 1 <200 µg/g ebenfalls häufiger bei Typ 1 (38,62 %) als Typ 2 DM (28,12 %) [98].

Die chronische Pankreatitis ist die häufigste Ursache der EPI bei Erwachsenen [99, 100]. EPI ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei chronischer Pankreatitis [101]. Etwa 85 % der Neugeborenen mit cystischer Fibrose (CF) sind pankreatisch insuffizient (PI) [102]. Neben Pankreasresektionen [103] können auch Magen- oder Dünndarmresektionen durch den Verlust der Sekretin- und Cholecystokinin Synthese bzw. rascher Magenentleerung mit EPI assoziiert sein,

woran auch bei Patient:innen nach bariatrischer Chirurgie gedacht werden sollte [104]. Eine altersbedingte Pankreasatrophie (5 % ab >70 Jahren, 10 % >80 Jahren) kann ebenfalls mit EPI einhergehen [105]. Andere seltene Ursachen einer EPI sind die hereditäre Hämochromatose, Gastrinome (Inaktivierung von Pankreasenzymen durch Magensäure) und die Zöliakie.

Klinische Manifestationen bei EPI

Patient:innen mit milder EPI können asymptomatisch sein oder über leichtes abdominelles Unbehagen und Blähungen mit normalem Stuhlgang berichten. Bei schwerer EPI kann es infolge von Fett- und Protein-Maldigestion zu Gewichtsverlust kommen. Eine offenkundige Steatorrhoe tritt erst bei Verlust von ca. 90 % der glandulären Funktion auf und geht mit übelriechenden, fettigen Stühlen mit reduzierter Konsistenz, die sich schwer wegspülen lassen, einher. Weitere Symptome sind Blähungen, abdominelle Krämpfe, Flatulenz. Obwohl klinisch symptomatische Vitaminmangelzustände mit metabolischer Knochenerkrankung oder gestörter Nachtsicht selten sind, sollte ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (ADEK) ausgeschlossen werden [100, 106–108]. Seltener liegt ein Vitamin B12 Mangel vor (reduzierter intestinaler pH).

Screening und Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Wegweisend ist hierzu die Anamnese. EPI sollte bei Patient:innen mit chronischer Diarrhoe/Steatorrhoe und chronischen Abdominalschmerzen, aber auch bei Patient:innen mit milderen Symptomen wie Blähungen und typischer Bildgebung für chronische Pankreatitis (z. B. Kalzifikationen und/oder Pankreasgangdilatationen und/oder Pseudozysten im Ultraschall, CT oder MRT) oder Pankreasatrophie suspiziert werden.

Bei entsprechender Symptomatik folgt zur weiteren Diagnostik meist ein indirekter (einfach, günstig) oder direkter Pankreas-Funktionstest (Stimulation des Pankreas durch hormonelle Sekretagoga mit nachfolgender Entnahme und Analyse von Duodenalflüssigkeit, z. B. Sekretin Test: aufwendig, invasiv, schlechte Patiententoleranz). Die Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl mittels Immunassay (indirekter Test) gilt als Standardtest mit einer Sensitivität von etwa 65 % bei milder und bis zu 100 % bei schwerer Form [109]. Eine fäkale Elastase-1 < 200 µg/g gilt als pathologisch, eine fäkale Elastase-1 < 100 µg/g gilt als schwere EPI.

Aufgrund der relativ hohen Prävalenz der EPI ist bei gastrointestinaler Beschwerdesymptomatik ein Screening bei Patient:innen mit Diabetes sinnvoll [110–113].

Die differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen ergeben sich aus der genannten Symptomatik der EPI und umfassen insbesondere die zahlreichen anderen Ursachen einer chronischen Diarrhoe. Speziell sind eine autonome Neuropathie des Magen-Darm-Traktes sowie gastrointestinale Nebenwirkungen oraler Antidiabetika (Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga) zu erwägen. Auch Zuckeraustauschstoffe, wie die häufig verwendete Fruktose oder Sorbit, können bei Unverträglichkeit vergleichbare Symptome verursachen. Differentialdiagnostisch kommt auch eine häufig bei Menschen mit Diabetes vorliegende bakterielle Fehlbesiedlung im Dünndarm in Betracht [114].

Speziell bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes sollte an eine Zöliakie gedacht und diese mittels serologischer Diagnostik (endomysiale Antikörper [EMA], Antikörper gegen Gewebstransglutaminase [tTG] oder deamidiertes Gliadin Peptid [DGP]) ausgeschlossen werden. Ein normales Stuhl Calprotectin ist bei der Unterscheidung zwischen organischen/entzündlichen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) und funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Reizdarm, funktionelle Dyspepsie) hilfreich. Zusätzlich ist der Ausschluss eines Pankreaskarzinoms (mittels CT/MRT und/oder Endosonographie) wichtig, welches bei Diabetes im Vergleich zur nicht diabetischen Bevölkerung häufiger auftritt [74].

Therapie

Die Therapie der EPI besteht in einer dem Ausmaß der EPI sowie der Ernährung angepassten, ausreichenden Substitution von Pankreasenzymen. Bei schwerer Pankreasinsuffizienz sind pro Gramm Fett 2000 bis 4000 Einheiten Lipase nötig. Die Dosisfindung richtet sich nach den klinischen Beschwerden des Patient:innen mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit. Eine Ernährungsberatung zum möglichst guten Einschätzen der Fettmenge in der Nahrung und zur Vorbeugung von Mangelzuständen sollte zusätzlich erfolgen. Die Evidenz für die Behandlung der Malabsorption durch mangelnde Pankreasenzymsekretion ist sehr gut [107, 108, 110, 115–120]. Fettlösliche Vitamine sollten zusammen mit Pankreasenzymen eingenommen werden. Von Nikotinkonsum sollte unbedingt abgeraten werden, da Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für EPI sogar bei Patient:innen ohne vorhergehende Pankreaserkrankung zu sein scheint [121].

Funding Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Interessenkonflikt S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die zT auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Viatris. S.E. Hofer hat in den letzten 3 Jahren von folgenden Unternehmen, die auch förderndes Mitglied der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Insulet, Dexcom und Ypsomed. L. Kazemi-Shirazi hat Vortragshonorare von MSD, AbbVie, Ferring, MerckSerono/Dr Falk, Chiesi, Novartis, Roche, Abbott, Phadia Austria/Thermo Fisher Scientific, CSL-Behring, Janssen-Cilag Pharma, Labors.at GmbH, Ver-

tex, ENML Laborbetriebs GmbH und Kongressunterstützungen von: Mylan, Abbott, MSD, Gilead, MerckSerono/Dr Falk, Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag Pharma, Chiesi, Shire, Abbvie, Takeda, Vertex erhalten. Konsulent/Berater-Tätigkeit: MSD, Takeda. Y. Winhofer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Sanofi Aventis, AstraZeneca, Novartis, Eli Lilly. H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Novartis, sanofi-aventis. H. Brath hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MedMedia, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sandoz, Sanofi, Servier. M. Riedl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Medronic, sanofi-aventis und Takeda sowie vom Bürgermeisterfond der Stadt Wien Proj.Nr.: 9073. M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Viatris, Amgen. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Roche. T. Stulnig hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. C. Ress hat von folgenden Unternehmen, die zT auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind Kongressunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, NovoNordisk, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Amrypt, Sanofi. A. Festa und A. Luger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care. 2014;37(1):S14–80.
2. Kaser S, Winhofer-Stockl Y, Kazemi-Shirazi L, et al. Other specific types of diabetes and exocrine pancreatic insufficiency (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):16–26.
3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015;386(9996):913–27.
4. Katznelson L, Laws ER Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933–51.
5. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(7):470–83.
6. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):552–61.
7. Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, Koelblinger P. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2017;27(5):524–5.
8. Cheema A, Makadia B, Karwadia T, Bajwa R, Hossain M. Autoimmune diabetes associated with pembrolizumab: a review of published case reports. World J Oncol. 2018;9(1):1–4.
9. Lee S, Morgan A, Shah S, Ebeling PR. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018; https://doi.org/10.1530/EDM-18-0021.
10. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. QJM. 2006;99(7):431–6.
11. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA. 2001;286(16):1945–8.
12. Thomas Z, Bandali F, McCowen K, Malhotra A. Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. Crit Care Med. 2010;38(6):S219–30.
13. Fuhrmann A, Lopes P, Sereno J, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of cyclosporin A and sirolimus on glucose and lipid metabolism in liver, skeletal muscle and adipose tissue in an in vivo rat model. Biochem Pharmacol. 2014;88(2):216–28.
14. Verges B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. Diabetes Metab. 2017;43(5):411–5.
15. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol. 2010;53(1):199–206.
16. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(2):114–26.
17. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Riessland-Seifert A, et al. Mental disorders and diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(2):S170–8.
18. Elena C, Chiara M, Angelica B, et al. Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations. Curr Pharm Biotechnol. 2018;19(15):1210–20.
19. Breakey S, Sharp SJ, Adler AI, Challis BG. Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016;18(12):1274–8.
20. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015;108(2):273–9.
21. Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. Diabetes Metab. 2006;32(5):539–46.
22. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest. 2009;39(2):81–93.

23. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A practical guide for the management of steroid induced hyperglycaemia in the hospital. J Clin Med. 2021;10(10):2154. https://doi.org/10.3390/jcm10102154.
24. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. Diabetes Care. 2013;36(9):2763–71.
25. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the organ procurement and transplant network/united network for organ sharing database. Transplantation. 2010;89(9):1134–40.
26. Schulte-Hermann K, Schalk H, Haider B, et al. Impaired lipid profile and insulin resistance in a cohort of Austrian HIV patients. J Infect Chemother. 2016;22(4):248–53.
27. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007;369(9557):201–7.
28. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735–42.
29. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the collaborative atorvastatin in diabetes trial (CARDS). Diabetologia. 2016;59(2):299–306.
30. Garg A. Clinical review#: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3313–25.
31. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4500–11.
32. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy syndromes: presentation and treatment. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., Hrsg. Endotext. South Dartmouth. 2000.
33. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS. 2003;17(7):971–9.
34. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care. 2011;34(8):1878–84.
35. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. Q J Med. 1974;43(170):339–57.
36. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):237–50.
37. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504–8.
38. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4055–62.
39. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. Diabetes Care. 2016;39(11):1879–88.
40. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. Diabetologia. 2011;54(5):1261–3.
41. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. Diabetes Ther. 2020;11(8):1667–85.
42. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017;60(5):769–77.
43. Urbanova J, Rypackova B, Prochazkova Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. Diabet Med. 2014;31(4):466–71.
44. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012;55(5):1265–72.
45. Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. Diabetes Care. 2014;37(1):202–9.
46. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet. 2003;362(9392):1275–81.
47. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. Diabetes Care. 2003;26(11):3191–2.
48. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. Diabetes Care. 2006;29(2):189–94.
49. Docena MK, Faiman C, Stanley CM, Pantalone KM. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. Endocr Pract. 2014;20(2):107–11.
50. Christensen AS, Haedersdal S, Storgaard H, et al. GIP and GLP-1 potentiate sulfonylurea-induced insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1alpha mutation carriers. Diabetes. 2020;69(9):1989–2002.
51. Christensen AS, Haedersdal S, Stoy J, et al. Efficacy and safety of glimepiride with or without linagliptin treatment in patients with HNF1A diabetes (maturity-onset diabetes of the young type 3): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial (GLIMLINA). Diabetes Care. 2020;43(9):2025–33.
52. Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. Diabetes Care. 2014;37(7):1797–805.
53. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? Diabetes Care. 2013;36(9):2573–4.
54. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the atlantic diabetes in pregnancy cohort. Diabetes Care. 2014;37(5):1230–6.
55. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S17–S38.
56. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because

of a heterozygous glucokinase mutation. Diabetes Care. 2015;38(7):1383–92.
57. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. Diabetologia. 1997;40(2):217–24.
58. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. JAMA. 2014;311(3):279–86.
59. Timsit J, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C. Pregnancy in women with monogenic diabetes due to pathogenic variants of the glucokinase gene: lessons and challenges. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:802423.
60. Bacon S, Schmid J, McCarthy A, et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(2):236.e1–236.e7.
61. Reinauer C, Meissner T, Roden M, et al. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry. Eur J Pediatr. 2016;175(5):613–22.
62. de Wit HM, Westeneng HJ, van Engelen BG, Mudde AH. MIDD or MELAS : that's not the question MIDD evolving into MELAS : a severe phenotype of the m.3243A>G mutation due to paternal co-inheritance of type 2 diabetes and a high heteroplasmy level. Neth J Med. 2012;70(10):460–2.
63. Tuomi T, Miettinen PJ, Hakaste L, Groop L. Atypical forms of diabetes. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., Hrsg. Endotext. South Dartmouth. 2000.
64. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab. 2015;116(1–2):4–12.
65. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(3):199–204.
66. Wiedemann B, Schober E, Waldhoer T, et al. Incidence of neonatal diabetes in Austria-calculation based on the Austrian diabetes register. Pediatr Diabetes. 2010;11(1):18–23.
67. Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. Curr Diab Rep. 2011;11(6):519–32.
68. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. Clin Perinatol. 2018;45(1):41–59.
69. Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, et al. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. Eur J Endocrinol. 2021;184(4):575–85.
70. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med. 2006;355(5):456–66.
71. Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, et al. Glibenclamide oral suspension: suitable and effective in patients with neonatal diabetes. Pediatr Diabetes. 2019;20(3):246–54.
72. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology. 2011;11(3):279–94.
73. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(4):338–42.
74. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. Diabetes. 2017;66(5):1103–10.
75. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. World J Surg. 2001;25(4):452–60.
76. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7276–81.
77. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? Eur J Intern Med. 2013;24(3):203–6.
78. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. J Cyst Fibros. 2019;18(2):S3–S9.
79. Alves C, Della-Manna T, Albuquerque CTM. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(7):835–43.
80. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: nutrition and growth considerations. J Cyst Fibros. 2019;18(2):S32–S7.
81. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American diabetes association and a clinical practice guideline of the cystic fibrosis foundation, endorsed by the pediatric endocrine society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697–708.
82. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: medical management. J Cyst Fibros. 2019;18(2):S10–S8.
83. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. Pediatr Diabetes. 2013;14(4):295–8.
84. Balzer BW, Graham CL, Craig ME, et al. Low glycaemic index dietary interventions in youth with cystic fibrosis: a systematic review and discussion of the clinical implications. Nutrients. 2012;4(4):286–96.
85. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klor HU. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pancreatology. 2002;2(1):30–3.
86. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. Dig Dis Sci. 2003;48(9):1688–92.
87. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. Z Gastroenterol. 2001;39(10):823–30.
88. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. Digestion. 1982;25(3):211–6.
89. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. Int J Endocrinol. 2015;2015:595649.
90. Bretzke G. Diabetes mellitus and exocrine pancreas function. Z Gesamte Inn Med. 1984;39(16):388–90.
91. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. Scand J Gastroenterol. 2001;36(10):1056–61.
92. Lundberg M, Lindqvist A, Wierup N, Krogvold L, Dahl-Jorgensen K, Skog O. The density of parasympathetic axons is reduced in the exocrine pancreas of individuals recently diagnosed with type 1 diabetes. PLoS ONE. 2017;12(6):e179911.
93. Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. Antioxid Redox Signal. 2011;15(10):2711–22.
94. Hayden MR, Patel K, Habibi J, et al. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes:

pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. J Cardiometab Syndr. 2008;3(4):234–43.
95. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. Pancreas. 2011;40(7):1006–11.
96. Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2020;20(6):18.
97. Softeland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus—prevalence and characteristics. Eur J Intern Med. 2019;68:18–22.
98. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. Pancreas. 2016;45(8):1104–10.
99. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. Am J Gastroenterol. 2017;112(9):1457–65.
100. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (hapanEU). United European Gastroenterol j. 2017;5(2):153–99.
101. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, Lopez-Lopez A, Nieto L, Dominguez-Munoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2018;52(8):e63–e72. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000917.
102. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(1):61–4.
103. Roeyen G, Jansen M, Hartman V, et al. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: a prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. Pancreatology. 2017;17(6):974–82.
104. Vujasinovic M, Valente R, Thorell A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. Nutrients. 2017;9(11):1241. https://doi.org/10.3390/nu9111241.
105. Lohr JM, Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. J Intern Med. 2018;283(5):446–60.
106. Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. Am J Gastroenterol. 1997;92(5):867–71.
107. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2013;13(3):238–42.
108. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian pancreatic club recommendations. Med J Aust. 2010;193(8):461–7.
109. Loser C, Mollgaard A, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. 13C-starch breath test—comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. Z Gastroenterol. 1997;35(3):187–94.
110. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. Diabetologia. 1980;19(3):198–204.
111. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. Eur J Med Res. 2009;14(3):118–22.
112. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. Pancreatology. 2003;3(5):395–402.
113. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2672–5.
114. Feng X, Li XQ. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY). 2022;14(2):975–88.
115. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(7):405–15.
116. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? Adv Med Sci. 2011;56(1):1–5.
117. Dominguez-Munoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(7):541–6.
118. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(10):1152–61.
119. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):337–47.
120. de la Iglesia-Garcia D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Gut. 2017;66(8):1354–5.
121. Raphael KL, Chawla S, Kim S, et al. Pancreatic insufficiency secondary to tobacco exposure: a controlled cross-sectional evaluation. Pancreas. 2017;46(2):237–43.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02186-4

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023)

Martin Clodi · Heidemarie Abrahamian · Helmut Brath · Guntram Schernthaner · Johann Brix · Bernhard Ludvik · Heinz Drexel · Christoph H. Saely · Peter Fasching · Gersina Rega-Kaun · Bernhard Föger · Claudia Francesconi · Elke Fröhlich-Reiterer · Alexandra Kautzky-Willer · Jürgen Harreiter · Anton Luger · Michael Resl · Michaela Riedl · Yvonne Winhofer · Sabine E. Hofer · Friedrich Hoppichler · Joakim Huber · Susanne Kaser · Claudia Ress · Monika Lechleitner · Felix Aberer · Julia K. Mader · Harald Sourij · Hermann Toplak · Bernhard Paulweber · Lars Stechemesser · Thomas Pieber · Rudolf Prager · Harald Stingl · Thomas Stulnig · Birgit Rami-Merhar · Heinz Drexel · Michael Roden · Christian Schelkshorn · Thomas C. Wascher · Raimund Weitgasser · Sandra Zlamal-Fortunat

Angenommen: 1. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

M. Clodi (✉) · M. Resl
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz JKU Linz, Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich

Abteilung für Innere Medizin mit Diabetologie, Gastroenterologie und Hepatologie, Rheumatologie und Intensivmedizin, , Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

H. Abrahamian
Privates Institut für Medizin & NLP, Wissenschaftliches Institut gemäß BundesstatistikG 2008 ÖNACE-CODE: 72.19-0, Wien, Österreich

H. Brath
Sigmund Freud Privatuniversität Medizin, Campus Prater, Wien, Österreich

Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz, Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Wien, Österreich

G. Schernthaner
Universität Wien, Wien, Österreich

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

H. Drexel · C. H. Saely
Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

C. H. Saely
Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

P. Fasching · G. Rega-Kaun
5. Medizinische Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

B. Föger
Abteilung für Allgemein Innere Medizin, Rottal Inn Kliniken, Pfarrkirchen, Deutschland

C. Francesconi
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

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

A. Kautzky-Willer · J. Harreiter · A. Luger · M. Riedl · Y. Winhofer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

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

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

J. Huber
Interne Abteilung mit Akutgeriatrie und Palliativmedizin, Franziskus Spital, Standort Landstraße, Wien, Österreich

S. Kaser · C. Ress
Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

S. Kaser
Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung Die Hyperglykämie ist wesentlich an der Entstehung der Spätkomplikationen bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten/Patientinnen beteiligt. Während Lebensstilmaßnahmen die Eckpfeiler jeder Diabetestherapie bleiben, benötigen im Verlauf die meisten Patienten/Patientinnen mit Typ 2 Diabetes eine medikamentöse Therapie. Bei der Definition individueller Behandlungsziele stellen die Therapiesicherheit, die Effektivität sowie substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte der Therapie die wichtigsten Faktoren dar. In dieser Leitlinie haben wir die rezenten evidenzbasierten Daten für die klinische Praxis zusammengestellt.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus Typ 2 · Therapie Blutzuckersenkung

Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2023)

Summary Hyperglycemia significantly contributes to complications in patients with diabetes mellitus. While lifestyle interventions remain cornerstones of disease prevention and treatment, most patients with type 2 diabetes will eventually require pharmacotherapy for glycemic control. The definition of individual targets regarding optimal therapeutic efficacy and safety as well as cardiovascular effects is of great importance. In this guideline we present the most current evidence-based best clinical practice data for healthcare professionals.

Keywords Diabetes mellitus Type 2 · Therapy Glucose lowering

Einleitung

Die Hyperglykämie der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patient:innen trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei, ist Cofaktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen und ist ursächlich für direkte zelluläre Schädigungen.

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

M. Lechleitner
Avomed – Arbeitskreis für Vorsorgemedizin zbd Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

F. Aberer · J. K. Mader · H. Sourij · H. Toplak
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

B. Paulweber · L. Stechemesser
Universitätsklinik für Innere Medizin I, mit Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

T. Pieber
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

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

R. Prager · H. Stingl
Karl-Landsteiner-Universität für Gesundheitswissenschaften, Krems, Österreich

H. Stingl
Abteilung für Innere Medizin, Landeskliniken Baden–Mödling, Standort Baden, Baden, Österreich

T. Stulnig
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing Wien, Wien, Österreich

B. Rami-Merhar
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

H. Drexel
Chair der ESC-Working Group „Cardiovascular Pharmacotherapy“, Sophia Antipolis, Frankreich

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

ESC-Working Group „Cardiovascular Pharmacotherapy“, Sophia Antipolis, Frankreich

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein

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

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, DZD e. V., München-Neuherberg, Deutschland

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

C. Schelkshorn
1. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Stockerau, Stockerau, Österreich

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Mein Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

S. Zlamal-Fortunat
Abteilung für Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

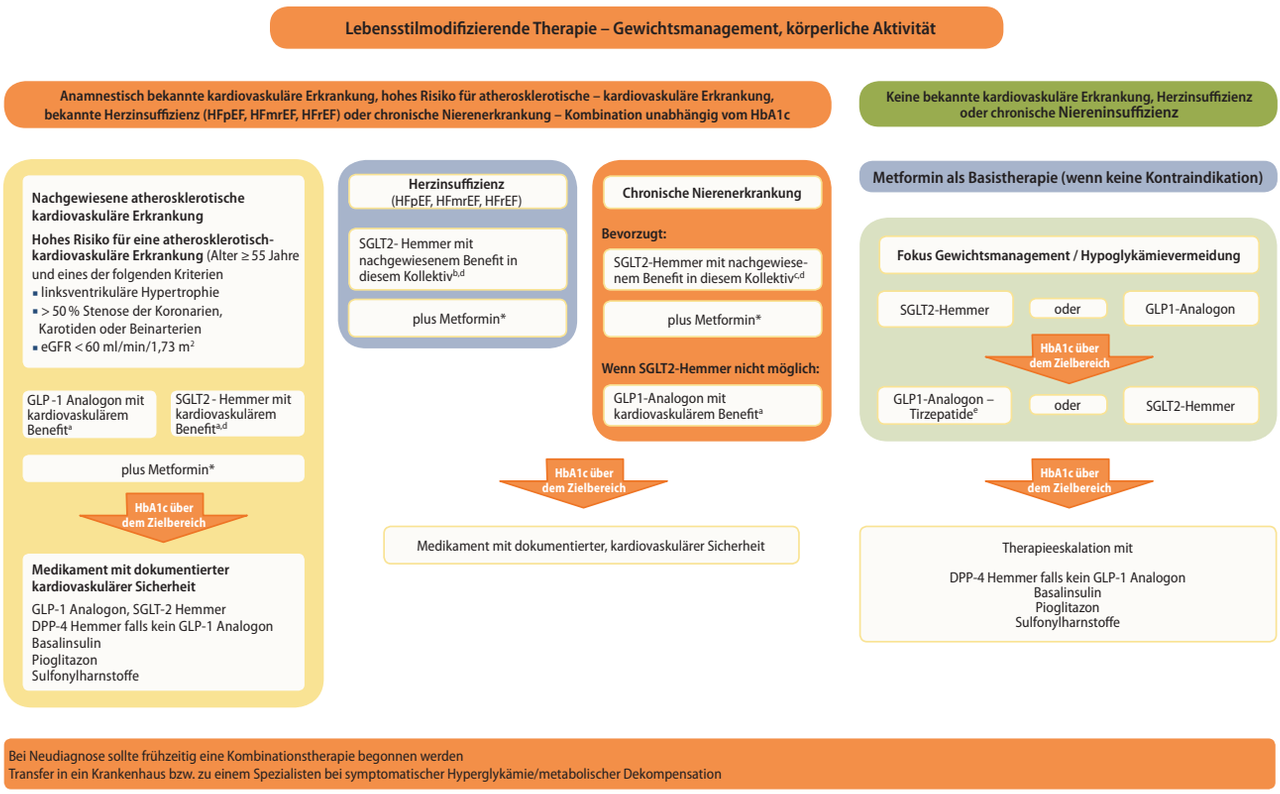


Abb. 1 Lebensstil modifizierende Therapie. [a] Entsprechend der Darstellung in Tab. 2, [b] entsprechend der Darstellung in Tab. 3, [c] entsprechend Darstellung in Tab. 4, [d] laut Zulassung der Medikation, [e] Tirzepatide ist von der EMA bereits zugelassen, aber in Österreich vorerst noch nicht verfügbar; *HFpEF* Heart failure with preserved ejection fraction, *HFmrEF* Heart failure with mildly reduced ejection fraction, *HFrEF* Heart failure with reduced ejection fraction. * Metformin ist neben SGLT-2-Hemmern/GLP-1 Analoga erste Wahl und sollte bestmöglich bereits als initiale Kombinationstherapie gegeben werden

zellulärer und vaskulärer Komplikationen. Des Weiteren stellen Symptomfreiheit, der Erhalt der Lebensqualität, sowie Komaprophylaxe wesentliche Therapieziele dar.

Der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Mikroangiopathie ist im Vergleich zur Makroangiopathie stärker ausgeprägt und 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 Folgekomplikationen,
- Symptomfreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität.

Bei *Prädiabetes* wird basierend auf der aktuell verfügbaren Datenlage die Umsetzung lebensstilmodifizierender Maßnahmen mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion und des Muskelaufbaus empfohlen. Eine medikamentöse Therapie kann in Erwägung gezogen werden (z. B. Metformin).

Für die antihyperglykämische Therapie gelten unten angeführte Zielwerte. Als Mittel der ersten Wahl bei Patient:innen ohne Komorbidität sollte Metformin eingesetzt werden. Bei Patient:innen mit kardiorenalen Komorbiditäten sind neben Metformin SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga die Mittel der ersten Wahl.

Bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin muss je nach individuellen Erfordernissen des Patienten ein anderes der verfügbaren Präparate angewandt werden.

Sollte bei einer Monotherapie mit einem Medikament der Zielwert nicht erreicht werden, muss eine Therapiemodifikation durchgeführt werden. Möglichkeiten hierfür sind in der Abb. 1 zum Teil in Analogie zu den aktuell gültigen Leitlinien der Europäischen bzw. Amerikanischen Diabetesgesellschaft dargestellt. Weiterhin existieren nur wenige Daten mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen zur Auswahl der Medikamente bei Mehrfachkombinationen.

Große, randomisiert kontrollierte Studien konnten substanzspezifische kardiovaskuläre Effekte bei SGLT-2-Hemmern (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin) wie auch bei GLP-1-Analoga (Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid) dokumentieren.

Basierend auf den Daten der Gliflozine bezüglich Herzinsuffizienz (erhaltene HFpEF oder reduzierte Linksventrikelfunktion HFrEF) und chronische Nie-

Tab. 1 Bewertung oraler Antidiabetika und von Insulin

Klasse	HbA_{1c}	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2 %	Nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen
SGLT-2-Hemmer	0,5–1 %	Nein	Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse, positive Daten bei HFpEF und HFrEF, Gewichtsreduktion	Genitale Infekte, sehr selten Auslöser normoglykämischer Ketoazidosen, Hinweise auf erhöhtes Amputationsrisiko (für Canagliflozin)
GLP-1-Rezeptor-Agonisten	1–2 %	Nein	Gewichtsreduktion, Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid	Nausea, subkutane Injektion
GLP-1-GIP-Agonisten	2–2,3 %	Nein	Ausgeprägte Gewichtsreduktion	Nausea, subkutane Injektion
Pioglitazon	1–2 %	Nein	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
DPP-4-Hemmer	0,5 –1 %	Nein	Gewichtsneutral	Moderate Wirksamkeit
Sulfonylharnstoffe	1–2 %	Ja	Rasche Blutzuckersenkung	Mögliche Gewichtszunahme, Hypoglykämien
Glinide	1–2 %	Ja	Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle	Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	–1,0 %	Nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
Insulin	2 %	Ja	Keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme, Hypoglykämie

reninsuffizienz müssen diese Diagnosen bezüglich der weiteren Therapieentscheidung unabhängig vom HbA_{1c} zusätzlich berücksichtigt werden.

Wird unter Metformin der individuell festgelegte HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, so wird bei der erforderlichen Therapieeskalation die Berücksichtigung kardiovaskulärer Komorbiditäten empfohlen.

Das HbA_{1c} stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar. Postprandiale Glukose und Nüchternglukose stellen weitere Richtgrößen dar.

FACT-Box

- Basis jeder Diabetestherapie ist eine lebenslange Lebensstilmodifikation (Gewichtsreduktion/Bewegung).
- Bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung wird ein HbA_{1c}-Zielwert ≤ 6,5 % empfohlen, sofern das ohne relevante Nebenwirkungen der Therapie erreicht werden kann.
- Ein HbA_{1c}-Ziel < 7,0 % ist für einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz notwendig.
- Metformin, SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten nehmen eine zentrale Rolle in der Behandlung ein.
- Derzeit gibt es für Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Pioglitazon (sekundärer Endpunkt) positive, substanzspezifische kardiovaskuläre Daten aus placebokontrollierten, randomisierten prospektiven Studien (RCT).
- Bei Herzinsuffizienz (mit erhaltener HFpEF oder reduzierter Linksventrikelfunktion HFrEF) sollte unabhängig vom HbA_{1c} ein Gliflozin (Dapagliflozin oder Empagliflozin) verabreicht werden.
- Bei chronischer Niereninsuffizienz sollte ebenfalls unabhängig vom HbA_{1c} ein Gliflozin zusätzlich etabliert werden.

Generell ist für die meisten Patient:innen ein HbA_{1c} < 7,0 % für einen ausreichenden mikrovaskulären, makrovaskulären und zellulären Schutz notwendig.

Bei Patient:innen mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keiner relevanten kardiovaskulären Komorbidität ist ein HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % sinnvoll.

Kann dieses Therapieziel nicht komplikationslos und ohne große Gefahr für Hypoglykämien erreicht werden, so ist auch ein HbA_{1c}-Zielwert ≤ 7,0 % ausreichend. Die Reduktion von mikrovaskulären sowie auch makrovaskulären Spätkomplikationen wurde mittlerweile nachgewiesen.

Bei Patient:innen mit mehreren, schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie multiplen Spätkomplikationen kann ein HbA_{1c}-Zielwert bis zu 8,0 % als ausreichend erachtet werden.

Neben dem HbA_{1c} stellen die Nüchtern- und die postprandiale Glukose sekundäre Richtgrößen dar. Dementsprechend sollte die Nüchternglukose unter 130 mg/dl (ideal < 110 mg/dl) liegen bzw. die postprandiale Glukose (2 h nach einer Mahlzeit) maximal 180 mg/dl betragen.

Im Vergleich zur Version aus dem Jahr 2019 empfehlen wir aufgrund der neuen Studiendaten in Anlehnung an den EASD/ADA Konsensus neben der etablierten kardiovaskulären Erkrankung auch das hohe Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung als Indikation für eine Therapie mit GLP1-Rezeptoragonisten oder SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit (Tab. 1) anzu-

Tab. 2 Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien bei Patientinnen mit T2DM

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		Sekundärer Endpunkt[a]						
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt Mortalität	CV-Mortalität	Myokardinfarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte[b]
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓(3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓(3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓(kardiovaskulärer Tod und HHI)	=	=	=	=	=	↓	↓
VERTIS-CV, Ertugliflozin	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	↓	**=**
ELIXA, Lixisenatid	=(4-MACE)	=	=	=	=	=	=	**n.b.**
EXCSEL, Exenatid	=(3-MACE)	=	↓	=	=	=	=	**n.b.**
LEADER, Liraglutid	↓(3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=	↓
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓(3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
REWIND, Dulaglutid	↓(3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutid oral	=(3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	**n.b.**
SAVOR TIMI, Saxagliptin	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	**=**
EXAMINE, Alogliptin	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	=	**=**
TECOS, Sitagliptin	=(4-MACE)	=	=	=	=	=	=	**=**
CARMELINA, Linagliptin	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	=	**=**
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓(komb. Endpunkt)[c]	n.b.	↓	=	↓	=	=	**=**
PROACTIVE, Pioglitazon	=(komb. Endpunkt)[d]	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	=(3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

CVOT cardiovascular outcomes trial, *n.b.* nicht berichtet
[a] Hypothesengenerierend
[b] Wie in der Hauptpublikation definiert
[c] Jegliche Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortaltität
[d] Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt, (einschließlich stummer Infarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention der Koronarien oder Beinarterien, Amputation über dem Knöchel

Tab. 3 Endpunktstudien bei Patientinnen mit Herzinsuffizienz

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		Sekundäre Endpunkte			
	Prim. Endpunkt	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Hosp. wg Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte
DAPA-HF, Dapagliflozin	↓Kardiovaskulärer Tod, ungeplante Hospitalisierung oder ungeplanter, ambulanter Kontakt mit intravenöser Therapie	↓	↓	↓	=[a]
EMPEROR reduced, Empagliflozin	↓Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	↓[b]
EMPEROR preserved, Empagliflozin	↓Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	=
DELIVER Dapagliflozin	↓Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung oder ambulanter Kontakt wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	

[a] Kombinierter Endpunkt aus: > 50 % Reduktion der eGFR für zumindest 28 Tage, ESKD oder renaler Tod
[b] Kombinierter Endpunkt aus: anhaltender Reduktion der eGFR um 40 %, anhaltende eGFR von < 15 ml/min/1,73 m^2 bei einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 oder anhaltende < 10 ml/min/1,73 m^2 bei einer Baseline eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, chronische Dialyse oder renale Transplantation

sehen. Diese Therapie sollte unabhängig vom HbA_{1c} initiiert werden.

(Alter ≥ 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien):

- linksventrikuläre Hypertrophie
- > 50 % Stenose der Koronarien, Carotiden oder Beinarterien
- eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2
- Albuminurie

Orale Antidiabetika

Metformin

Metformin wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)-Glukoseproduktion, nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität ein. In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA_{1c}-Reduktion von ca. 1,5 % bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit zweimal 500–850 mg pro Tag begonnen und sollte langsam (1–2 wöchentlich) bis zu 2000 mg um jeweils 500 mg/Woche gesteigert werden. Generell ist auch bei übergewichtigen, geriatrischen Patient:innen eine initiale Therapie mit Metformin zu empfehlen. Der appetithemmende und damit gewichtsreduzierende Effekt von Metformin kann aber gerade beim geriatrischen Patienten aufgrund der Gefahr einer Malnutrition unerwünscht sein (siehe Geriatrieleitlinie). Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion, dekompensierte Lebererkrankungen, akute Pankreatitis, Alkoholismus, Malnutrition, eine dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder andere hypoxische Situationen. Metformin darf bei Patient:innen mit eGFR-Werten zwischen 30–45 ml/min/1,73 m^2 bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktatazidosen in einer Dosierung von 1000 mg, täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, angewandt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte mit Hilfe einer entsprechenden Formel (z. B. CKD-EPI oder MDRD) evaluiert, zumindest alle 3–6 Monate kontrolliert werden. Falls die eGFR unter 30 ml/min/1,73 m^2 abfällt, muss Metformin abgesetzt werden. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie auch bei Diarrhoe und Exsikkose und der Applikation von Kontrastmittel sollte Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden. Da es unter einer Therapie mit Metformin zu einem Vitamin B12-Mangel kommen kann, wird empfohlen, die Vitamin B12-Spiegel jährlich im Rahmen der regelmäßigen Blutabnahmen zu kontrollieren.

SGLT2-Inhibitoren

Der Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glukose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Die SGLT-2-Inhibitoren bewirken daher eine kontrollierte Glukosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Die Wirkung der SGLT-2-Hemmer ist unabhängig von Insulin. Die in Österreich aktuell verfügbaren Substanzen sind Dapagliflozin, Empagliflozin und Canagliflozin. Prinzipiell können SGLT-2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden. Neben der Blutzuckersenkung (das HbA_{1c} sinkt um 0,5–1 %) kommt es zu einer Senkung des Blutdruckes (2–4/1–2 mm Hg) und zu einer Gewichtsabnahme (–2 bis –3 kg), wobei das LDL-Cholesterin gering ansteigt (etwa 5 %). Aufgrund der glukosurischen Wirkung dieser Medikamentenklasse ergibt sich auch ein diuretischer Effekt. Das diskret erhöhte Risiko für Beinamputationen in der CANVAS-Studie, wurde in der CREDENCE-Studie nicht bestätigt.

Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin bewirken eine signifikante Reduktion sowohl kardiovaskulärer als auch renaler Endpunkte. Darüber hinaus konnte sowohl für Dapagliflozin als auch für Empagliflozin bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz (erhaltene HFpEF – oder reduzierte Linksventrikelfunktion HFrEF) eine signifikante Reduktion der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert werden.

Tab. 4 Endpunktstudie bei Patientinnen mit chronischer Nierenerkrankung

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)	Sekundäre Endpunkte			
	Prim. renaler Endpunkt	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Kardiovask. Tod oder Hosp. wegen Herzinsuffizienz
DAPA-CKD, Dapagliflozin	↓[a]	↓	=	↓
CREDENCE, Canagliflozin	↓[b]	=	=	↓
EMPA – KIDNEY, Empagliflozin	↓[c]	=	=	=

[a] Kombinierter Endpunkt aus: Abfall der eGFR um zumindest 50 %, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod
[b] Kombinierter Endpunkt aus: anhaltende Verdopplung des Serumkreatinins, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod
[c] Kombinierter Endpunkt aus: Abfall der eGFR < 10 ml pro Minute pro 1,73 m^2, Abfall der eGFR > 40 % vom Ausgangswert, renaler Tod

Daten aus der DAPA–CKD Studie (Dapagliflozin), der EMPA-Kidney als auch aus der CREDENCE-Studie (Canagliflozin) unterstützen die Empfehlung, dass bei chronischer Niereninsuffizienz, SGLT-2-Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz eingesetzt werden sollen. Empagliflozin und Canagliflozin müssen erst ab einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 und Dapagliflozin ab einer eGFR < 25 ml/min/1,73 m^2 abgesetzt werden.

Unter Therapie mit Gliflozinen wurde das Auftreten von euglykämischen Ketoazidosen vereinzelt berichtet. Folgende, mögliche Risikofaktoren sind bisweilen bekannt: Infektionen, „Low-Carbohydrate Diet“, Reduktion/Absetzen einer laufenden Insulintherapie, Absetzen von oralen Insulinsekretagoga, Diabetes mellitus Typ 1 und Alkoholmissbrauch. Entsprechend einer Warnung der EMA sollten zur Risikominimierung des Auftretens einer seltenen, aber möglichen Ketoazidose unter den Gliflozinen generell einige Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Bei Verordnung des Medikamentes müssen die Patient:innen über die Symptome der Ketoazidose (Polyurie, Polydipsie, Lethargie, unklare Gewichtsabnahme, Bauchschmerzen) aufgeklärt werden. Sollte sich eine Ketoazidose bestätigen, müssen die SGLT-2-Hemmer sofort abgesetzt und eine stationäre Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Ketoazidose (geringe Insulinsekretionsreserve, Erkrankungen, welche die Nahrungsmitteleinnahme reduzieren, schwere Dehydratation, plötzliche Insulinreduktionen, Operationen oder Alkoholabusus) sollten die Gliflozine vorsichtig eingesetzt werden. Generell sollen Gliflozine bei Operationen und/oder schweren Erkrankungen pausiert werden.

Der aktuell in Österreich nicht verfügbare duale SGLT-1- und SGLT-2-Hemmer Sotagliflozin konnte in der SOLOIST-WHF-Studie und der SCORED-Studie eine signifikante Reduktion des Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation oder akuter ambulanter Besuch wegen Herzinsuffizienz) bewirken [1, 2].

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Liraglutid, Semaglutid, Lixisenatid, Dulaglutid) führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung sowie Auslösung eines Sättigungsgefühls durch Stimulation des Sättigungszentrums im Gehirn. Sie müssen subkutan in Intervallen von einmal täglich bis einmal wöchentlich je nach Substanz verabreicht werden. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieneigung und eine, in Studien beobachtete Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo. Im Rahmen der LEADER-Studie bewirkte Liraglutid eine signifikante Senkung des präspezifizierten kardiovaskulären Endpunktes, wobei dies maßgeblich auf einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle basiert. Auch Semaglutid konnte in der SUSTAIN-6-Studie eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) erreichen. In der REWIND-Studie konnte der primäre Endpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um relative 12 %, signifikant reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79–0,99).

In der ELIXA-Studie (Lixisenatid) und in der EXCSEL-Studie (Exenatid 1 × wöchentlich) wurde die kardiovaskuläre Sicherheit für diese Substanzen belegt, allerdings konnte kein substanzspezifischer kardiovaskulärer Zusatznutzen gezeigt werden.

Duale Agonisten GLP-1/GIP

In rezent publizierten Studien konnte der Vorteil einer Therapieerweitung mit dem (in Österreich derzeit noch nicht verfügbaren) dualen Wirkstoff Tirzepatide, einer Kombination eines Glucose-dependent insulinotropic Peptides (GIP) mit einem GLP1-RA, gegenüber eine Therpieerweiterung mit Insulin Degludec aufgezeigt werden. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Metformin-Vortherapie fand sich unter Tirzepatide eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, eine Reduktion des Körpergewichts und ein niedrigeres Hypoglykämierisiko [3]. Tirzepatide ist von der EMA bereits zugelassen worden, zum aktuellen Zeitpunkt in Österreich aber noch nicht verfügbar.

Gliptine

Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieneigung und sind gewichtsneutral. Sie werden in der Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin (primär), anderen OADs oder aber in Tripelkombination eingesetzt. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeigene HbA_{1c}-Senkung von ca. 0,8 % beobachtet.

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

Pioglitazon

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR-ϒ, über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu. In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA_{1c}-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA_{1c}-Wert um etwa 1,5 %. Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz (wegen Flüssigkeitsretention durch erhöhte Natrium-Rückresorption) und Leberfunktionsstörungen. Pioglitazon selbst hat keine direkten negativen, kardialen Effekte. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet. In der PROACTIVE-Studie hat Pioglitazon den sekundären Endpunkt (MACE) signifikant gesenkt. Pioglitazon hat auch signifikante Effekte auf die Reduktion von cerebralen Ereignissen bei Menschen mit Prädiabetes gezeigt (IRIS Studie).

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Diese Substanzklasse (aktuell in Österreich nur über die internationale Apotheke verfügbar), deren wichtigster Vertreter Acarbose ist, bewirkt über eine Hemmung der intestinalen Kohlenhydratverdauung eine Reduktion vor allem der postprandialen Blutzuckerwerte um 50–60 mg/dl und des HbA_{1c}-Werts um 0,7 %. Acarbose kann sowohl als Monotherapie als auch als Therapieergänzung eingesetzt werden. Nebenwirkungen dieser Therapie (Blähungen und Bauchschmerzen) können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden. Im Rahmen der ACE-Studie konnte kein direkter, substanzspezifischer, kardiovaskulärer Zusatznutzen nachgewiesen werden [4].

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA_{1c}-Reduktion um 1,5 %. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählt das erhöhte Hypoglykämierisiko. Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen. Eine Gliclazid-basierte große randomisierte Outcome-Studie konnte eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse zeigen (ADVANCE). In den letzten Jahren wurden Sulfonylharnstoffe in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht, welches in Metaanalysen für die angeführten Sulfonylharnstoffe nicht bestätigt werden konnte. Die Resultate der Metaanalysen konnten in der randomisiert, kontrollierten CAROLINA-Studie bestätigt werden, letztlich wurde bei der Verabreichung von Glimepirid kein Signal für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beobachtet.

Glinide

Glinide (Repaglinid) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzer dauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Analog zu den Sulfonylharnstoffen besteht jedoch auch ein Hypoglykämierisiko. Die HbA_{1c}-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0 %. Diese Präparate sind unmittelbar präprandial einzunehmen. Positive, kardiovaskuläre Endpunktstudien liegen für die Glinide nicht vor.

Eine tabellarische Auflistung der einzelnen Medikamentenklassen finden Sie in Tab. 1.

Insuline

Nach Ausschöpfung der nicht insulinbasierten, blutzuckersenkenden Therapieprinzipien stellt die Basalinsulintherapie eine einfache und gleichzeitig auch sichere Möglichkeit für den Einstieg in eine Insulintherapie dar. Kann unter dieser Therapie das individuell festgelegte Therapieziel nicht erreicht werden, so sollte je nach Wünschen und Bedürfnissen des Patienten eine Intensivierung der Therapie mithilfe eines zusätzlich verabreichten, prandialen Insulins oder

mittels Mischinsulin erfolgen (siehe Leitlinie Insulintherapie, Tab. 1).

Evidenzlage

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

Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensivierte Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät im Hinblick auf Komplikationen überlegen ist, wobei eine Verbesserung des HbA_{1c} um 0,9 % erreicht wurde [5].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als Therapie der 1. Wahl bei übergewichtigen Patienten dar [6]. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population legt nahe, dass durch intensivierte Therapie langfristig die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [6]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses" bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe. Ähnliche Resultate wurden auch bei der EASD Konferenz (2022) für die 44 Jahre Follow Up Daten gezeigt.

UKPDS [6], ADVANCE [7], ACCORD [8, 9] legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle durch intensivierte Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung, erreicht und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrechterhalten werden sollte. Langzeitbeobachtungen der Studien haben gezeigt, dass eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von ca. 20 % erreicht werden kann [10]. In diesen Studien hatten die Patientengruppen mit den tiefsten HbA_{1c}-Werten auch die niedrigste Mortalitätsrate pro Jahr.

Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Die EMPA-REG-Outcome-Studie [11] zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Insult) durch Empagliflozin verglichen mit Placebo (HR 0,86; CI 0,74–0,99, $p = 0{,}04$). Kardiovaskulärer Tod (HR 0,62; CI 0,49–0,77, $p < 0{,}001$) und Gesamtmortalität (HR 0,68; 0,57–0,82; $p < 0{,}001$) wurden bei den, in der Studie eingeschlossenen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK 75 %, Herzinfarkt 43 %, Schlaganfall 26 %, PAVK 23 %, Herzinsuffizienz 10 %) unter Empagliflozin signifikant im Vergleich zu Placebo gesenkt. Auch die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz sank unter Empagliflozin um ein Drittel (HR 065; 0,50–0,85; $p = 0{,}002$), das Auftreten von nicht-tödlichem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris und nicht-tödlichem Schlaganfall wurden hingegen nicht signifikant beeinflusst.

Die substanzspezifische, kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin wurde in der DECLARE-TIMI-58-Studie an 17.160 Patienten untersucht, wobei 10.186 Patienten am Beginn der Studie keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Im Rahmen der primären Ergebnisanalyse konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; 0,73–0,95; $p = 0{,}005$). Dieser Effekt war hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz getrieben. Bemerkenswert ist, dass dieser Effekt auch in der Gruppe mit multiplen Risikofaktoren ohne vorhergehende kardiovaskuläre Erkrankung nachzuweisen war [12]. Dies unterstreicht die Relevanz von Dapagliflozin auch im Sinne eines Primärpräventionssettings.

Die Substanz Canagliflozin wurde mit Hilfe des CANVAS-Programmes untersucht. Mit Daten von 10.142 Patienten (2/3 der Patienten hatte eine bekannte koronare Herzkrankheit) konnte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (HR 0,86; CI 0,75–0,97) gezeigt werden [13].

Im Rahmen der VERTIS CV Studie wurden kardiovaskuläre Effekte von Ertugliflozin bei 8246 Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerotischer kardiovaskulärer Vorerkrankung untersucht. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren konnte im primären Endpunkt (3-Punkt-Mace) die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Placebo signifikant dokumentiert werden (HR 0,97; 05 % CI: 0,85–1,11 $p < 0{,}001$). Der fehlende Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Placebo, insbesondere im kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist doch recht überraschend, da man basierend auf den Daten der anderen SGLT-2-Hemmer eigentlich von einem Klasseneffekt ausgegangen wäre [14].

Hinsichtlich der GLP-1-Analoga, liegen für Liraglutid positive Daten aus einer kardiovaskulären Endpunktstudie vor. In der LEADER-Studie bewirkte Liraglutid eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und weiterführend eine Reduktion des präspezifizierten Endpunktes (HR 0,87; 0,78–0,97; $p = 0{,}01$ für superiority). Weiters konnte ein präspezifizierter, kombinierter renaler Endpunkt ebenso signifikant reduziert werden. Am Beginn der Studie hatten 81 % der Patient:innen eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung [15]. Nur bei diesen Patient:innen konnte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Liraglutid gezeigt werden.

Die „Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)" Studie, untersuchte den GLP-1-Rezeptoragonisten Dulaglutid. Diese Studie rekrutierte Patient:innen über ein breites kardiovaskuläres Risikospektrum, beginnend mit Menschen mit Typ 2 Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren bis hin zu Personen mit Typ 2 Diabetes und

manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Interessant ist auch das Faktum, dass in der REWIND-Studie mit 9,5 % (<81 mmol/mol) zwar eine obere HbA_{1c} Einschlussgrenze gesetzt wurde, jedoch keine untere. Das mediane HbA_{1c} der Gesamtstudienpopulation lag bei Studienbeginn bei 7,2 % (IQR 6,6–8,1 %).

In der im Median 5,4 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit konnte der primäre Endpunkt, nämlich der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um relative 12 % reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79–0,99). Es zeigte sich kein Unterschied in der Effektgröße zwischen jenen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung und jenen ohne. Die Reduktion in der Gesamtmortalität erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,90 (0,80–1,01)). Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} in der Studie [16].

Für Semaglutid bestätigt die SUSTAIN-6-Studie ebenfalls positive kardiovaskuläre Effekte. Der primäre Endpunkt trat in der Semaglutid-Gruppe signifikant geringer auf (HR 0,74; 0,58–0,95 $p<0{,}001$ für Non-Inferiority), wobei nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutidgruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; 0,38–0,99; $p=0{,}04$) Entgegen den positiven kardiovaskulären Effekten kam es unter Semaglutid zu gehäuften Manifestationen der diabetischen Retinopathie (Glaskörperblutung, Erblindung, intravitreale Injektionen oder Photokoagulation) HR 1,76, 1,11–2,78, $p=0{,}02$ [17]. Das Risiko für Augenkomplikationen wird durch die sehr rasche Blutzuckersenkung mit dieser Substanz erklärt und trat vor allem bei Menschen mit hohen HbA_{1c}-Ausgangswerten auf. Die PIONEER-6-Studie zeigte die kardiovaskuläre Sicherheit von oralem Semaglutid bezüglich des primären Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) in einem kardiovaskulärem Hochrisikokollektiv (85 % hatten eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung). Eine statistisch signifikante Reduktion des 3-Punkt MACE wurde aber verfehlt (HR 0,79 (0,57–1,11)) [18].

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention ebenso positiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine positive Endpunktstudie [19], die hinsichtlich des sekundären Endpunktes schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und besonders für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt [20] oder Schlaganfall [21] deutliche Vorteile zeigt. Dieser sekundäre Endpunkt war gleich wie der primäre Endpunkt in den rezenten Cardiovascular Outcome Trials. Der primäre Endpunkt der PROACTIVE Studie, der auch weniger harte kardiovaskuläre Ereignisse wie Amputationen einschloss wurde nicht signifikant reduziert. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt die möglichen, kardiovaskulär präventiven Eigenschaften [22]. In der IRIS Studie, welche bei Patient:innen mit rezentem Insult und Insulinresistenz allerdings ohne manifestem Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wurde, bewirkte eine Therapie mit Pioglitazon eine signifikante Reduktion des Auftretens von erneuten ischämischen Insulten und Myokardinfarkt (HR 0,76; 0,62–0,93; $p=0{,}007$) [23].

Unter einer Basalinsulintherapie mit Glargin konnte in der ORIGIN Studie bei rezent an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt werden. Interessanterweise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme zwar signifikant erhöht aber nur gering ausgeprägt [24]. Für Glargin und Degludec konnte die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt werden ([25]; siehe Tab. 2).

Herzinsuffizienz

Sowohl Dapagliflozin, Empagliflozin, als auch Canagliflozin haben in den jeweiligen Endpunktstudien deutliche Reduktionen in der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz gezeigt.

In der DAPA-HF-Studie wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion eingeschlossen (ejection fraction <40 % und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II–IV und erhöhten N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Spiegel). Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozin-therapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenösen Herzinsuffizienztherapie – oder kardiovaskulärer Tod) (HR 0,74; 95 % CI 0,65–0,85; $p<0{,}01$). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorbestehend war, oder nicht [26]. Neben der DAPA-HF-Studie liegen auch die Resultate der EMPEROR-Reduced-Studie, welche mit Empagliflozin durchgeführt wurde, vor. Insgesamt wurden 3730 Patient:innen, die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II–IV erkrankt waren und eine linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤40 % hatten untersucht. Im Rahmen dieser, randomisiert kontrollierten Studie wurde Empagliflozin 10 mg mit Placebo zusätzlich zur etablierten, leitliniengerechten Therapie untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 16 Monaten, die Prävalenz des Diabetes mellitus lag bei 49,8 %. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte der primäre Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Empagliflozin signifikant gesenkt werden (HR 0,75; 95 % CI: 0,65–0,86; $p<0{,}001$) [27]. Entgegen den Resultaten von DAPA-HF konnte in der EMPEROR-Studie keine signifikante Reduktion

on des kardiovaskulären Todes alleine dokumentiert werden. Im direkten Vergleich lag die Ereignisrate für den primären Endpunkt in der EMPEROR-Studie höher als in DAPA-HF, was sich letztlich auch durch die Tatsache erklären lässt, dass die Patient:innen in der EMPEROR-Studie durchwegs fortgeschrittenere Stadien der Herzinsuffizienz aufwiesen.

Die Emperor-Preserved Studie untersuchte 5988 Patient:innen, deren linksventrikuläre Auswurffraktion >40 % war und stellt die erste Studie eines Gliflozins in diesem Kollektiv dar. Letztlich bewirkte Empagliflozin eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz) um 21 % (HR 0,79, 95 % CI 0,69–0,90) [28].

Beinahe analog zur EMPEROR-Preserved-Studie zeigte sich für Dapagliflozin in der DELIVER-Studie ebenfalls ein positiver Effekt bei Patient:innen mit einer LVEF >40 %. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2,3 Jahren konnte der primäre Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) signifikant reduziert werden (HR 0,82 CI 0,73–0,92; $p<0{,}001$) [29].

Diese Daten ergänzen und verstärken die Empfehlung, dass bei vorbestehender Herzinsuffizienz ein SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz (siehe Abb 1 und Tab. 3), unabhängig vom HbA_{1c} eingesetzt werden sollte.

Nephropathie

Die „Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)“ Studie war die erste renale Studie eines SGLT-2-Hemmers, der den primären, kombinierten Endpunkt von Dialysepflichtigkeit, eGFR <15 ml/min/1,73 m², Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte. Es wurden Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz auf maximal tolerierter Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers mit einer Harn Albumin/Kreatinin-Ratio von 300–5000 mg/g und einer eGFR von 30–90 ml/min/1,73 m² untersucht. Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70; 95 % CI 0,59–0,82; $p<0{,}001$) [30].

In der DAPA-CKD-Studie wurden 4304 Patient:innen mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² und einer Albumin – Kreatinin – Ratio von 200–5000 mg/g untersucht. Die Prävalenz des Diabetes lag bei 67,5 %. Die Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren aufgrund der positiven Effekte von Dapagliflozin gestoppt. Die Gabe von Dapagliflozin konnte den primären Endpunkt (Abnahme der eGFR um mindestens 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären oder renalen Ursache) signifikant reduzieren (HR 0,61; 95 % CI: 0,51–0,72; $p<0{,}001$). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die positiven Effekte von Dapagliflozin hinsichtlich der gewählten Endpunkte [31].

Die EMPA-Kidney Studie untersuchte 6609 Patient:innen mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR 20–45 ml/min/1,73 m² oder 45–90 ml/min/1,73 m² und einer Albumin – Kreatinin Ratio von mindestes 200 mg/g). Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wurde durch die Gabe von Empagliflozin der Endpunkt (Progression der Niereninsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) signifikant gesenkt (HR 0,72; 95 % CI: 0,6–0,82; $p<0{,}01$) [32].

Diese Daten unterstützen die Empfehlung, dass bei chronischer Niereninsuffizienz, SGLT-2-Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz unabhängig von der aktuellen Blutzuckersituation eingesetzt werden sollen (siehe Abb. 1 und Tab. 4).

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt H. Abrahamian hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier. Zusätzlich gibt H. Abrahamian an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. F. Aberer erhielt Honorare für Vorträge von AMGEN, Sanofi, Novo Nordisk, Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim und Forschungsgelder von Sanofi. H. Brath hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MedMedia, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sandoz, Sanofi, Servier. J. Brix erhielt Honorare für Advisory Boards und Vorträge von Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. H. Drexel gibt an, dass ein Interessenskonflikt besteht. P. Fasching erhielt Vortragshonorare und Honorare für Consulting bzw. Fortbildungsförderung (Kongressunterstützung) von: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Viatris. Teilnahme an Klinischen Studien: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra-Zeneca, Böhringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi. C. Francesconi: Leitlinien, Adboard und VTs Böhringer und Novo Nordisk. E. Fröhlich-Reiterer hat von folgenden Firmen Vortragshonorare, Forschungsgelder und Honorare für Beratungstätigkeit erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi und Merck. J. Harreiter: Forschungsförderung und Vortragshonorare bzw. Fortbildungsförderung (Kongressunterstützung): Astra Zeneca, Novo Nordisk, Böhringer Ingelheim. S. Hofer hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, Insulet, Dexcom, Ypsomed, Medtronic. F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhal-

ten: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Aventis. J. Huber hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Fortbildungsunterstützung und/oder Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Daiichi-Sankyo, Viatris. Zusätzlich gibt J. Huber gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die z. T. auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Viatris. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, sanofi-aventis. M. Lechleitner: Vortragstätigkeit und Teilnahme an Advisory Boards: Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo Austria, Sanofi, Novo Nordisk. B. Ludvik erhielt Honorare für Vorträge, die Teilnahme an Advisory Boards und Forschungsunterstützung von: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi A. Luger: Keine Interessenskonflikte. J. K. Mader erhielt Vortragshonorare von: AstraZeneca, Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Medtrust AG, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Nintamed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, Servier, Viatris und Ypsomed. Advisory Board: Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, embecta, Medtronic Minimed, Novo Nordisk, Pharmasense, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, Viatris. Gesellschafterin decide Clinical Software GmbH. Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, B. Braun, Metronom Health, Novo Nordisk, Profusa Inc., Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. B. Paulweber hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis. Th. Pieber: Direktor des Institutes für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften (HEALTH) von JOANNEUM RESEARCH. Wissenschaftlicher Vorstand von CBmed (Zentrum für Biomarkerforschung) erhielt Vortragshonorare von: Novo Nordisk. Mitglied von Advisory Boards von: Arecor, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Adocia. R. Prager: klinische Studien Novo Nordisk. B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Insulet, Abbott, Sanofi. G. Rega-Kaun legt offen, dass sie von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit bzw. Fortbildungsunterstützung erhalten hat: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Aventis. Zusätzlich gibt G. Rega-Kaun an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit bzw. Fortbildungsunterstützung erhalten: Boehringer Ingelheim, Mylan, Dexcom, Abbott. C. Ress received speaker's honoraria and congress support from AstraZeneca, Novo Nordisk, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Amryt and Sanofi. M. Riedl: Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Allergan, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead, Genentech, Intercept Pharma, Inventiva, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Pfizer, Poxel, Prosciento, sanofi-aventis, Target RWE. Ch. Saely: Astra Zeneca, Böhringer Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Sanofi-Aventis. Ch. Schelkshorn: Kongress Einladungen, Vorträge, sowie Adboards von Böhringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca. G. Schernthaner: Keine Interessenskonflikte. H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch tlw. fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis. L. Stechemesser: Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Medtrust, MSD, Mylan, Novartis, NovoNordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi Aventis. Th. Stulnig hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda. H. Stingl legt offen, dass er von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen (Einladung zu Kongressen) erhalten hat: Abbott, Amgen, AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Viatris. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. H. Toplak hat Honorare für Vorträge und Beratung von Amgen, Böhringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, MSD, Novonordisk, Novartis, Pfizer, Sanofi und Viatris erhalten. Er hat darüber hinaus Forschungsunterstützungen von Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis und Pfizer erhalten. T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. Y. Winhofer, R. Weitgasser und S. Zlamal-Fortunat geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117–28.

2. Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2021;384(2):129–39.
3. Ludvik B, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10300):583–98.
4. Holman RR, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):877–86.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837–53.
6. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577–89.
7. Group AC, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–72.
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–59.
9. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129–39.
10. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Eur Heart J. 2015;36(34):2288–96.
11. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.
12. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57.
13. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–57.
14. Cannon CP, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425–35.
15. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
16. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121–30.
17. Marso SP, Holst AG, Vilsboll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;376(9):891–2.
18. Husain M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841–51.
19. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279–89.
20. Erdmann E, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study. J Am Coll Cardiol. 2007;49(17):1772–80.
21. Wilcox R, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38(3):865–73.
22. Lincoff AM, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298(10):1180–8.
23. Kernan WN, et al. Pioglitazone after Ischemic stroke or transient Ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374(14):1321–31.
24. Investigators OT, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319–28.
25. Marso SP, Buse JB. Safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(20):1995–6.
26. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
27. Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–24.
28. Anker SD, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038
29. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286
30. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295–306.
31. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.
32. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2022; https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02171-x

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023)

Monika Lechleitner für Ausschuss Leitlinien · Michael Roden für Ausschuss Leitlinien · Raimund Weitgasser für Ausschuss Leitlinien · Bernhard Ludvik für Ausschuss Leitlinien · Peter Fasching für Ausschuss Leitlinien · Friedrich Hoppichler für Ausschuss Leitlinien · Alexandra Kautzky-Willer für Ausschuss Leitlinien · Guntram Schernthaner für Ausschuss Leitlinien · Rudolf Prager für Ausschuss Leitlinien · Susanne Kaser für Ausschuss Leitlinien · T. C. Wascher für Ausschuss Leitlinien

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Die vorliegende Leitlinie nimmt Bezug auf die Indikation und praktische Umsetzung der Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes.

Schlüsselwörter Injektionstherapie bei Typ 2 Diabetes

Injection therapy of diabetes

Summary The present article is a recommendation of the Austrian Diabetes Association for the practical use of injection therapy (GLP1-receptor agonists and insulin) in type 2 diabetes

Keywords Injection therapy and type 2 diabetes mellitus

Indikationen zur Injektionstherapie

Eine Indikation zur Therapie mit GLP1-Rezeptor Agonisten (GLP1-RA) oder Insulin besteht, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel in der Glukosekontrolle

M. Lechleitner
Avomed-Arbeitskreis für Vorsorgemedizin und Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

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

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

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), München-Neuherberg, Deutschland

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

B. Ludvik
Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

P. Fasching
Medizinische Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

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

A. Kautzky-Willer (✉)
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Spitalgasse 23, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

G. Schernthaner
Department of Internal Medicine II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

R. Prager
Stoffwechselzentrum im Rudolfinerhaus, Rudolfinerhaus Privatklinik, Wien, Österreich

S. Kaser
Department für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

T. C. Wascher
Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Tab. 1 GLP-1-Rezeptor Agonisten in der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus. (Nach [7])

GLP-1-Rezeptor Agonist	Eliminationshalbwertszeit	Dosierungsintervalle	Administration
KURZE WIRKDAUER			
Exenatid (Byetta)	3,3–4,0 h	2 × täglich	Subcutane Injektion
Lixisenatid (Lyxumia)	2,6 h	1 × täglich	Subcutan Injektion
INTERMEDIÄRE WIRKDAUER			
Liraglutid (Victoza)	12,6–14,3 h	1 × täglich	Subcutane Injektion
Semaglutid (Rybelsus)	5,7–6,7 Tage	1 × täglich	Orale Gabe
LANGE WIRKDAUER			
Dulaglutid (Trulicity)	4,7–5,5 Tage	1 × wöchentlich	Subcutane Injektion
Semaglutid (Ozempic)	5,7–6,7 Tage	1 × wöchentlich	Subcutane Injektion

nicht erreicht wird. Falls möglich, wird vorrangig eine Therapieerweiterung mit einem **GLP1-RA** empfohlen [1, 2] und erst in einem weiteren Schritt die Insulingabe. Klinische Studien und Meta-Analysen beschreiben für GLP1-RA im Vergleich zu Insulin eine ähnliche oder größere Effektivität hinsichtlich der Verbesserung der Glukosekontrolle [3–5].

Unabhängig von der glykämischen Kontrolle besteht eine Indikation für eine GLP1-RA Therapie bei Patient:innen mit kardiovaskulärer oder renaler Vorerkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko, sofern keine SGLT-2 Inhibitor Therapie vorliegt. Bei Vorliegen einer Kombinationstherapie aus Metformin und SGLT-2 Inhibitoren bei kardiovaskulär/renal Vorerkrankten bzw. Patient:innen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko wird bei Nichterreichen des HbA1c Zielwertes der Beginn einer GLP1-RA Therapie mit nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit empfohlen (Tab. 1 und 2).

Das Sekundärversagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika stellt in der klinischen Praxis die häufigste Indikation für die **Insulintherapie** bei Typ 2 Diabetes mellitus dar (Abb. 1). Auch Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika oder GLP1-RA, sowie schwere Allgemeinerkrankungen oder die perioperative Situation, können eine Insulintherapie vorübergehend oder dauerhaft erforderlich machen [1]. Eine Indikation zur Insulintherapie besteht auch bei hyperglykämischen Entgleisungen mit Glukosewerten über 300 mg/dL, insbesondere bei klinischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsreduktion) und/oder einem HbA_{1c}-Wert über 10 % (85,79 mmol) [1].

Eine Therapieerweiterung durch eine **Kombination eines GLP1-RA mit Insulin** wird bei Nicht-Erreichen der glykämischen Zielwerte unter oraler Kombinationstherapie (2 oder 3 orale Antidiabetika) und einem HbA_{1c}-Wert über 10 % bzw. 2 % über dem angestrebten Zielwert empfohlen [1, 2, 6].

Das Therapieregime sollte in regelmäßigen Intervallen (3–6 Monate) überprüft und an die Qualität der Blutzuckerkontrolle angepasst werden [1].

GLP1-RA

GLP1-RA weisen bei einer effektiven Verbesserung der glykämischen Kontrolle ein niedriges Hypoglykämierisiko und vorteilhafte Gewichtseffekte auf [1, 7]. Die Wirkdauer bzw. das Dosierungsintervall für die in der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus zur Verfügung stehenden GLP1-RA sind in Tab. 1 dargestellt [7]. In einer Reihe von klinischen Studien konnten für GLP1-RA günstige kardiovaskuläre Effekte aufgezeigt werden (Tab. 2; [8]). (Siehe auch Medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus).

Initiale Injektionstherapie: GLP1-Rezeptor Agonist oder Insulin

Im ADA-EASD Consensus-Report 2019 wird der initialen Injektionstherapie den GLP-1 RA gegenüber Insulin der Vorzug gegeben [6]. Die Argumente für diese Therapieempfehlung sind in der Tab. 3 zusammengefasst [2, 4]. Die glykämische Kontrolle ist mit GLP1-RA gleich gut oder sogar besser als mit Insulin, der Blutzucker wird zusätzlich auch postprandial gesenkt, während Basalinsuline (Glargin, Degludec) nur den Nüchternblutzucker senken. In klinischen Studien wurde unter GLP1-RA eine Gewichtsabnahme von 1,5–6 kg beobachtet, während unter einer Insulintherapie Gewichtszunahmen von 3–9 kg innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn beobachtet wurden [2]. Aufgrund des weitgehend fehlenden Risikos von Hypoglykämien sind im Gegensatz zur Insulintherapie häufig notwendige kostenintensive Blutzuckermessungen kaum notwendig. Im Gegensatz zur Insulintherapie fanden sich in zahlreichen Outcome-Studien mit GLP1-RA eindrucksvolle Senkungen der kardiovaskulären Komplikationen [7].

In rezent publizierten Studien konnte der Vorteil einer Therapieerweitung mit dem dualen Wirkstoff Tirzepatid, einer Kombination eines glucose-dependent insulinotropic Peptides (GIP) mit einem GLP1-RA, gegenüber eine Therpieerweiterung mit Insulin Degludec aufgezeigt werden. Bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und Metformin-Vortherapie fand sich unter Tirzepatid eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes, eine Reduktion des Körpergewichts und ein niedriges

Tab. 2 GLP-1-Rezeptor Agonisten – Studienüberblick. (Nach [8])

	ELIXA ($n=6068$)	LEADER ($n=9340$)	SUSTAIN ($n=3297$)	EXSCEL ($n=14.752$)	REWIND ($n=9901$)	PIONEER-6 ($n=3183$)
Intervention	Lixisenatid/ Placebo	Liraglutid/Placebo	Semaglutid sc/Placebo	Exenatid QW/ Placebo	Dulaglutid/Placebo	Semaglutid oral/Placebo
Einschlusskriterien	Typ 2 DM und Anamnese ACS (<180 Tage)	Typ 2 DM und vorbekannte CV-Erkrankung, CKD, oder Herzinsuff mit >50 Jahren oder CV-Risikoerhöhung im Alter >60 Jahren	Typ 2 DM und vorbekannte CV-Erkrankung, Herzinsuffizienz, oder CKD im Alter >50 Jahren oder CV-Risikoerhöhung im Alter >60 Jahren	Typ 2 DM mit oder ohne vorbekannte CV-Erkrankung	Typ 2 DM und CV-Ereignis oder erhöhte Risikofaktoren	Typ 2 DM mit hohem CV-Risiko (Alter über 50 Jahre mit manifester CV-Erkrankung oder CKD, oder Alter >60 Jahre mit CV-Risikofaktoren)
Alter (Jahre)/% Männer	60,3/69,3	64,3/64,3	64,6/60,7	62/62	66,2/53,7	66/68,4
Diabetesdauer (Jahre)	9,3	12,8	13,9	12	10,5	14,9
HbA1c (%) (Einschlusskriterien)	5,5–11	>7,0	>7,0	6,5–10,0	<9,5	Keine
Mediane Beobachtungszeit (Jahre)	2,1	3,8	2,1	3,2	5,4	1,3
Metformin-Therapie (%)	66	76	73	77	81	77,4
HbA1c-Gruppen Unterschied am Ende der Therapie	–0,3	–0,4	–0,7 oder –1,0	–0,53	–0,61	–0,7
Primärer Endpunkt	4-Punkt MACE 1,02	3-Punkt MACE 0,87	3-Punkt MACE 0,74	3-Punkt MACE 0,91	3-Punkt MACE 0,88	3-Punkt MACE 0,79
CV-Mortalität	0,98 (0,78–1,22)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,88 (0,76–1,02)	0,91 (0,78–1,06)	0,49 (0,27–0,92)
Myokardinfarkt	1,03 (0,87–1,22)	0,86 (0,73–1,00)	0,74 (0,51–1,08)	0,97 (0,85–1,10)	0,96 (0,79–1,15)	1,18 (0,73–1,90)
Schlaganfall	1,12 (0,79–1,58)	0,86 (0,71–1,06)	0,61 (0,38–0,99)	0,85 (0,70–1,03)	0,76 (0,61–0,95)	0,74 (0,35–1,57)
Hospitalisierung bei HI	0,96 (0,75–1,23)	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,94 (0,78–1,13)	0,93 (0,77–1,12)	0,86 (0,48–1,55)
Gesamtmortalität	0,94 (0,78–1,13)	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,86 (0,77–0,97)	0,90 (0,80–1,01)	0,51 (0,31–0,84)
Verschlechterung der Nephropathie	–	0,78 (0,67–0,92)	0,64 (0,46–0,88)	–	0,85 (0,77–0,93)	–

Hypoglykämierisiko [9]. Das Sicherheitsprofil von Tirzepatid entspricht jenem der GLP-1 RA [10]. Die Europäische Arzneimittelbehörde hat im September 2022 Tirzepatid zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen zugelassen.

Insuline

Zur Insulintherapie stehen kurzwirksame und langwirksame Insuline und Insulinanaloga, sowie Mischinsuline aus NPH-Insulin mit Normalinsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga zur Verfügung [1]. Als Basalinsulinanaloga der zweiten Generation werden die ultralangwirksamen Insuline Glargin U 300 und Degludec bezeichnet (siehe Abschnitt Typ 1 Diabetes) [11–13]. Ultrakurzwirksame Insulinanaloga sind Ultra Rapid Lispro [14] und Faster Aspart [15]. Als Nebenwirkungen der Insulintherapie müssen das erhöhte Hypoglykämierisiko, insbesondere bei der Verwendung kurzwirksamer Insuline, Spritzstellenveränderungen und das Potenzial zur Gewichtszunahme beachtet werden [1]. Ultra Rapid Lispro kann gelegentlich zu brennenden Missempfindungen an der Injektionsstelle führen, insbesondere bei der kontinuierlichen Verabreichung im Rahmen einer Pumpentherapie. Zu den Vorteilen der ultrakurzwirksamen Insulinanaloga zählen aufgrund des raschen Wirkeintritts und der kürzeren Wirkdauer die günstigere Wirkkinetik in Bezug auf die postprandialen Blutzuckerspitzen und ein niedrigeres Hypoglykämierisiko.

Die Entwicklung **langwirksamer Insulinanaloga** hatte zum Ziel, eine gegenüber NPH-Insulin flachere Wirkkurve und längere Wirkdauer zu erzielen. Langwirksame Insulinanaloga zeigten in klinischen Studien gegenüber NPH-Insulin eine Reduktion vor allem nächtlicher Hypoglykämien bei vergleichbarer Effektivität hinsichtlich der Erreichung der Blutzuckerzielwerte [16, 17]. Von Vorteil in der klinischen Praxis und Handhabung ist auch das Vorliegen der langwirksamen Insulinanaloga in Form einer klaren Lösung, während bei Applikation von NPH-Insulin eine vorausgehende Suspension des Insulins durch Schwenken erforderlich ist.

Als **ultralangwirksame Insulinanaloga** gelten Insulin **Glargin U 300** und Insulin **Degludec** [13]. Beide ultralangwirksamen Insuline stellen keine neuen molekulare Strukturen dar, sondern beruhen auf che-

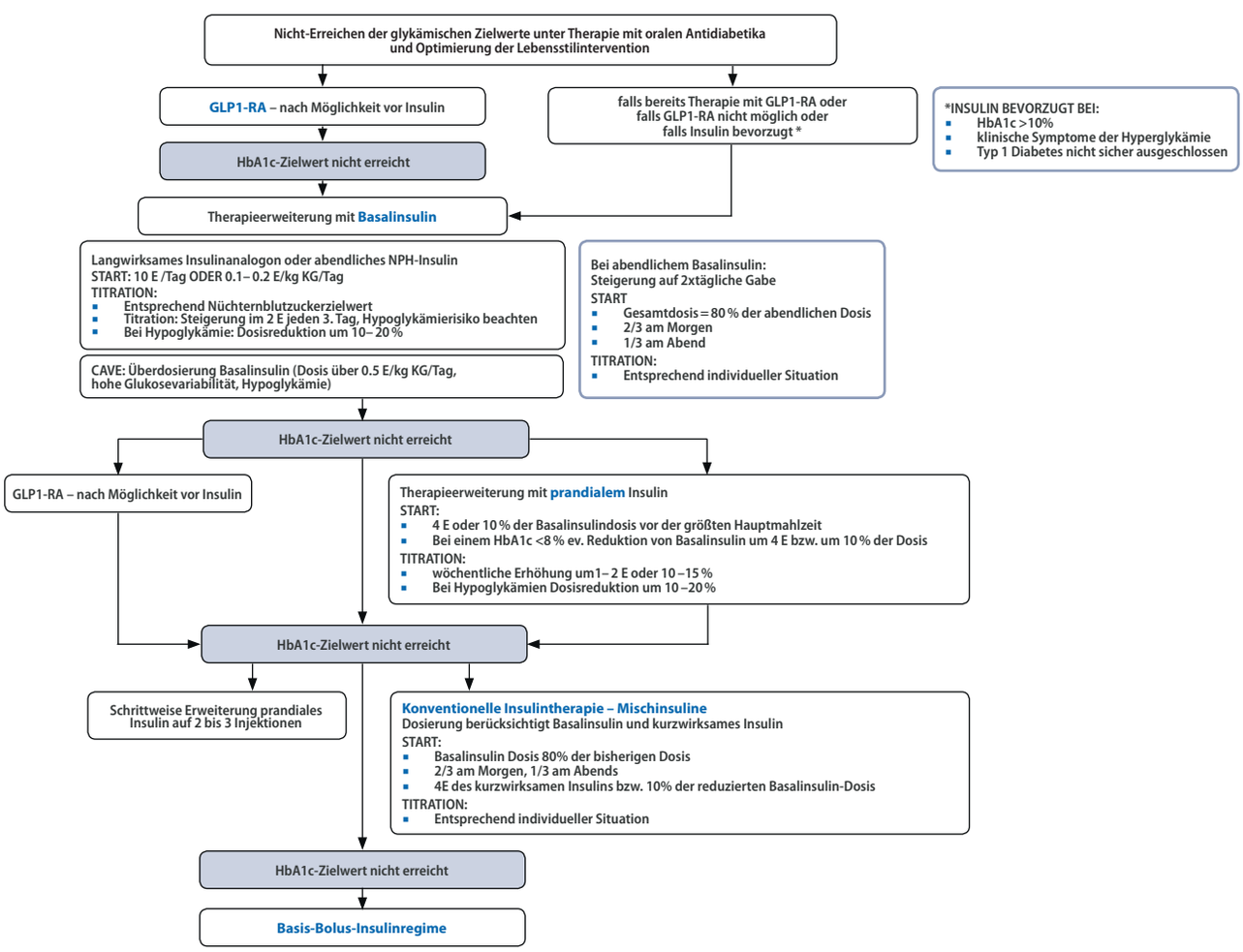


Abb. 1 Injektionstherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus. (Nach American Diabetes Association; Diabetes Care 2023)

mischen Modifikationen von Insulin Glargin U 100 und Insulin Detemir. Die Wirkdauer von Insulin Glargin U 300 beträgt über 30 h (Halbwertszeit 18–19 h), die Wirkdauer von Insulin Degludec rund 42 h (Halbwertszeit 25 h). Der Steady State wird bei täglicher Gabe bei beiden ultralangwirksamen Insulinen nach rund 4 Tagen erreicht [18].

Die lange Wirkdauer und flache Wirkkurve der ultralangwirksamen Insulinanaloga ermöglicht eine Reduktion der Injektionshäufigkeit des basalen Insulins – üblicherweise auf einmal täglich – und größere Flexibilität in der Wahl des Injektionszeitpunktes. In klinischen Studien wurde für die ultralangwirksamen Insuline insgesamt eine gegenüber Insulin Glargin U 100 geringere Hypoglykämierate und geringere Variabilität der Blutzuckerschwankungen beschrieben [19–22]. Für beide ultralangwirksamen Insulinpräparate liegen Studienreihen zum Einsatz bei Patient:innen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus vor.

Die Wirkeffektivität von **Insulin Glargin U 300** wurde in der EDITION-Studienreihe untersucht, die Teilstudien 1–3 inkludierten dabei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes [21]. Als klinisch wichtiger Aspekt zeigt sich in einer Meta-Analyse das unter Insulin Glargin U 300 gegenüber Glargin 100 deutlich niedrigere Hypoglykämierisiko, vor allem für schwere Hypoglykämien [21].

Die Wirkeffektivität von **Insulin Degludec** wurde in der BEGIN- und in der DEVOTE-Studienreihe untersucht [22–24]. In der DEVOTE-Studie war bei einer Studienpopulation von kardiovaskulären Hochrisikopatient:innen die Inzidenz von schweren und nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin Degludec gegenüber Insulin Glargin U 100 deutlich vermindert [23–25].

Kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Lispro, Glulisin) und ultrakurzwirksame Insulinanaloga (Ultra Rapid Lispro, ultrakurzwirksames Insulin Aspart) weisen gegenüber Normalinsulin eine verbesserte Nachbildung des physiologische Insulinpeaks auf [1, 14, 15]. Aufgrund des raschen Wirkeintritts kann in der Regel auf einen Spritz-Essabstand verzichtet werden (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus“).

Formen der Insulintherapie

Für die Insulintherapie bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes stehen unterschiedliche Behandlungsvarianten zur Verfügung. Die Therapiewahl sollte Bezug auf die individuelle Situation der Patient:innen nehmen mit Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos, der Gewichtseffekte und der Umsetzbarkeit im Alltag.

Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika

Die **Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)** mit einer Erweiterung der Therapie mit oralen Antidiabetika durch ein langwirksames Basalinsulin (NPH-Insulin, langwirksames Insulinanalogon, Insulinanalogon der zweiten Generation) gilt als einfache und in der Praxis erprobte Möglichkeit zur initialen Insulinisierung bei Nichterreichen des HbA_{1c}-Zielwertes [1]. Als Startdosis werden 0,1 E/kg Körpergewicht bzw. 6–10 E Basalinsulin empfohlen, die Titration der Insulindosierung erfolgt anhand der Nüchternglukosewerte (Abb. 1).

Einzelstudien und Meta-Analysen konnten zeigen, dass die Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika bei Menschen mit Typ 2 Diabetes zu einer bis zu 40 %igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt [26, 27]. Zur Reduktion der Insulinresistenz und wegen der günstigen Gewichtseffekte wird ein Beibehalten von **Metformin** bei jeder Form der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes empfohlen [28]. Die Kombination eines Insulins mit einem **Sulfonylharnstoffderivat** ist mit einem erhöhten Hypoglykämierisikos assoziiert, die Kombination von Insulin mit **Pioglitazon** mit einer Neigung zu Flüssigkeitsretention und Ödementwicklung [1].

Günstige Gewichtseffekte wurden in klinischen Studien für die Kombination von Insulin mit **SGLT-2 Inhibitoren** und Metformin beschrieben [29, 30]. Im Hinblick auf die vorteilhaften kardiovaskulären und renalen Effekte der SGLT-2-Hemmer sollte diese Substanzklasse auch im Rahmen der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes fortgeführt werden, sofern keine Kontraindikation besteht. In den klinischen Studien über die Sicherheit und Effektivität der SGLT2-Hemmer war ein Teil der Patient:innen, in der EMPA-REG-Studie 40 %, auch mit Insulin behandelt [31]. Als seltene Komplikation einer Therapie mit SGLT-2 Inhibitoren, vor allem bei prädisponierenden Faktoren wie Insulinmangel und akuten Erkrankungen (insbesondere akuten Infekten), gilt die euglykämische Ketoazidose [32].

Auch für unterschiedliche **DPP-4 Hemmer** liegen klinische Studien über die Effektivität und Sicherheit einer Kombination mit Basalinsulin vor [33].

Bei Nichterreichen der Glukosezielwerte unter Basalinsulin-unterstützer oraler Therapie wird eine Therapieerweiterung bzw. Therapieumstellung empfohlen (Abb. 1).

Kombination von Insulin mit GLP1-RA

Für die Kombination eines langwirksamen Basalinsulins mit einem GLP1-RA konnte in klinischen Studien eine effektive und anhaltende Verbesserung der Glukosekontrolle aufgezeigt werden [1, 2, 34, 35]. Diese Therapieform stellt eine Alternative zu einer Erweiterung der Basalinsulingabe durch ein prandiales Insulin, zu einer Basis-Bolus-Insulintherapie bzw. einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen dar. Vorteilhaft ist die Kombination eines Basalinsulins mit einem GLP1-RA hinsichtlich des Hypoglykämierisikos, sowie der günstigen Gewichtseffekte bei übergewichtigen und adipösen Patient:innen [36].

Für die Umsetzbarkeit einer Injektionstherapie bei Patient:innen, die Fremdhilfe benötigen, kann die

Tab. 3 Vergleich GLP-1-Rezeptor Agonisten und Insulin. (Nach [4])

	Insulin	GLP-1-RA
Glykämische Kontrolle	Sehr effektiv	Sehr effektiv bei voller Dosis
Köpergewicht	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme
Hypoglykämierisiko	JA	NEIN, aber Zunahme des Risikos in Kombination mit Insulin und Insulinsekretagoga
Kardiovaskuläre Vorteile	Neutral	Vorteile bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen
Administration	1–4 mal tägliche Gabe	1–2 mal täglich und bei einigen Präparaten 1 mal wöchentlich
Monitoring	Glukosekontrolle ist essentiell	Blutzuckerselbstkontrolle vor allem wichtig bei Kombination mit Insulin und Insulinsekretagoga (Hypoglykämierisiko)
Nebenwirkungen	Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind selten	Gastrointestinale Beschwerden, innerhalb der Klassen unterschiedliches Risiko für Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
Sicherheitsrisiken	Hypoglykämierisiko	Cholecystolithiasis assoziierte Ereignisse, aber keine Zunahme des lithogenen Pancreatitisrisikos

Kombination eines einmal wöchentlich zu verabreichenden GLP1-RA mit einem langwirksamen, einmal täglich applizierbaren Basalinsulin vorteilhaft sein [1].

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 Mischinsuline eingesetzt, deren Verabreichung meist 2- bis 3-mal täglich erfolgt. Bei Typ 2 Diabetes beträgt die durchschnittliche Insulintagesdosis 0,5–1,0 E/kg Körpergewicht. Bei zweimal täglicher Gabe am Morgen und am Abend erfolgt die Aufteilung der Insulintagesdosis in einem Verhältnis von 2:1 bis 1:1. Mischinsuline von NPH-Insulin mit kurzwirksamen Insulinanaloga ermöglichen ein Weglassen des Spritz-Ess-Abstandes (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus“). Titrationsschemata erleichtern die Anpassung der Insulindosis an die aktuellen Blutzuckerwerte [1, 37, 38]. Die konventionelle Insulintherapie findet aufgrund der geringen Flexibilität vor allem bei Patient:innen mit regelmäßigem Tagesablauf Anwendung.

Die Therapie des Mischinsulins aus 70 % Insulin Degludec und 30 % Insulin Aspart erfolgt als 1- oder 2-mal tägliche Verabreichung zur Hauptmahlzeit. Klinische Studien weisen auf eine im Vergleich zur Fixmischung aus 70 % NPH-Insulin und 30 % Insulin Aspart ähnliche Wirkeffektivität bei geringerem Hypoglykämierisiko hin [39].

Getrennte Verabreichung von Basal- und Bolusinsulin

Eine Therapie mit getrennter Verabreichung von Basal- und Bolusinsulin kommt vor allem bei Patient:innen mit flexiblem Tagesablauf und Bereitschaft zu häufigeren Glukosekontrollen (Glukosesensormessungen) zum Einsatz. Eine Zwischenvariante stellt die Erweiterung der Basalinsulintherapie mit zunächst einmaliger Gabe eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons zur Hauptmahlzeit dar („BOT-plus-Therapievariante“) dar (Abb. 1; [40]). Sulfonylharnstoffderivate sollten wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos abgesetzt werden [1].

In der Folge kann die Insulintherapie dann schrittweise durch bedarfsgerechte Zugabe eines Bolusinsulin zu den weiteren Mahlzeiten intensiviert werden (Basis-Bolus-Therapie).

Im Rahmen der funktionellen Insulintherapie erfolgt die getrennte Substitution des basalen und prandialen Insulinbedarfs mit einer Anpassung der Insulindosierung durch die Patient:innen selbst (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus“). Zur erfolgreichen Umsetzung der funktionellen Insulintherapie sind entsprechende Schulungsmaßnahmen sowie die Fähigkeit und Bereitschaft zur Übernahme der Entscheidungskompetenz durch die Patient:innen besonders wichtig [41].

Die Insulinpumpentherapie und hybrid Closed Loop Therapie stellen Varianten der funktionellen Insulintherapie dar (siehe Abschnitt Insulinpumpentherapie), die bei Menschen mit Typ 2 Diabetes nur bei besonderen Gegebenheiten in Erwägung gezogen werden sollte (ausgeprägtes Dawn Phänomen, Schwangerschaft – siehe Leitlinien „Technische Diabetestherapie“) [42].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt P. Fasching: Vortragshonorare und Honorare für Consulting bzw. Fortbildungsförderung (Kongressunterstützung): Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Viatris. Teilnahme an Klinischen Studien: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Aventis. S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die zT auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Viatris. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Am-

gen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, sanofi-aventis. M. Lechleitner: Vortragstätigkeit und Teilnahme an Advisory Boards: Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo Austria, Sanofi, Novo Nordisk. B. Ludvik erhielt Honorare für Vorträge, die Teilnahme an Advisory Boards und Forschungsunterstützung von: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. R. Prager: klinische Studien Novo Nordisk. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Allergan, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead, Genentech, Intercept Pharma, Inventiva, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Pfizer, Poxel, Prosciento, sanofi-aventis, Target RWE. G. Schernthaner: Keine Interessenskonflikte. T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S140–S57.
2. Singh S, Wright EE jr., Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19:228–38.
3. Frias JP. Prioritising injectable therapies in the management of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:505–8.
4. Alexopoulos A, Buse JB. Initial injectable therapy in type 2 diabetes: key considerations when chosing between glucagon-like pepetide 1 receptor agonists and insulin. Metabolism. 2019;98:104–11.
5. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. Meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1-receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2017;19:216–27.
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43:487–93.
7. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:1–26.
8. American Diabetes Association (2023) Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2023. Diabetes Care.2023, 46(Suppl 1):S158–S90.
9. Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. Drugs. 2016;76:363–74.
10. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Lando LF, Brown K, Bray R, Rodriguez A. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021;398:583–98.
11. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2022;65:1251–61.
12. Thuillier P, Alavi Z, Kerlan V. Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2015;8:483–93.
13. Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec: a review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogies. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36:e3329.
14. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized crossover study. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1789–98.
15. Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet. 2019;58:421–30.
16. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold Horvath AK. (Ultra)long—acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):CD5613.
17. Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, et al. Severe hypoglycemia risk with long-acting insulin analogue vs. neutral protamine Hagedorn insulin. JAMA Intern Med. 2021;181:598–607.
18. Lamos EM, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:389–400.
19. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1 year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20:541–8.
20. Rodacki M, Carvalho RM, Zajdenverg L. The potential effect of ultra-long insulin degludec on glycaemic variability. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:92–103.
21. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1,2 and 3 studies: glycemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml

versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17:859–67.
22. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1489–97.
23. Garber AJ, King AB, Del Prato St, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open label, treat-to target non inferiority trial. Lancet. 2012;379:1498–507.
24. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:723–32.
25. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). Diabetologia. 2018;61:48–57.
26. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrbach JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated outcomes after initiation of insulin therapy. Endocr Pract. 2011;17:563–7.
27. Cheng CN, Wang CY, Lin HW, Cahng TY, Lin HJ, Cou C, Lin FJ. Clinical outcomes of basal insulin and oral antidiabetic agents as an add-on to dual therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Sci Rep. 2020;10:5746–57.
28. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012;344:e1771.
29. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study Group.. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab. 2014;16:124–36.
30. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17:936–48.
31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcome and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–28.
32. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015;75:33–59.
33. Gautier JF, Monguillon P, Verier-Mine O, Valensi P, Fiquet B, Dejager S, Charbonnel B. Which oral antidiabetic drug to combine with metformin to minimize the risk of hypoglycemia when initiating basal insulin? A randomized controlled trial of DPP-4 inhibitors versus insulin secretagogues. Diabetes Res Clin Pract. 2016;116:26–32.
34. Rhinehart AS. Adding GLP-1 receptor agonist therapy to basal insulin for postprandial glucose control. Clin Diabetes. 2015;33:73–5.
35. Gomez-Peralta F, Al-Ozairi E, Jude EB, Li X, Rosenstock J. Titrable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like pepetide-1-receptor agonist: a novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1445–52.
36. Naing S, Ramesh G, Garcha J, Poliyedath A, Khandelwal S, Mills PK. Is the stepping-down approach a better option than multiple daily injection in obese patients with poorly controlled type 2 diabetes on advanced insulin therapy? Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4:e204.
37. Downie M, Kilou G, Wong J. Initiation and intensification strategies in type 2 diabetes management: a comparison of basal plus and premix regimens. Diabetes Ther. 2016;7:641–57.
38. Meece J. Basal insulin intensification in patients with type 2 diabetes: a review. Diabetes Ther. 2018;9:877–90.
39. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, Niskanen LK. BOOST: Intensity Premix I Investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3 a, randomized, treat-to-target trial. Diabetes Care. 2014;37:2084–90.
40. Siegmund T, Pfohl M, Forst T, et al. Titration of basal insulin or immediate addition of rapid acting insulin in patients not at target using basal insulin supported oral antidiabetic treatment—a prospective observational study in 2202 patients. Diabetes Metab Syndr. 2017;11:51–7.
41. Pfeiffer KM, Basse A, Lee XY, Waldmann LT. Diabetes management and healthcare resource use when intensifying from basal insulin to basal-bolus: a survey of type 2 diabetes patients. Diabetes Ther. 2018;9:1931–44.
42. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Kulzer B, Schnell O, Gelchsheimer U, Ziegler R, Heinemann L. Insulin pump therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: evidence, current barriers, and new technologies. J Diabetes Sci Technol. 2021;15:901–15.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S53–S61
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02165-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetestechnologie (Update 2023)

Ingrid Schütz-Fuhrmann · Birgit Rami-Merhar · Elke Fröhlich-Reiterer · Sabine E. Hofer · Martin Tauschmann · Julia K. Mader · Michael Resl · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer-Stöckl · Markus Laimer · Sandra Zlamal-Fortunat · Raimund Weitgasser

Angenommen: 16. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Diese Leitlinie repräsentiert die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur Nutzung von Diabetes-Technologie (Insulinpumpentherapie; kontinuierliche Glukosemesssysteme, CGM; Hybrid Closed Loop Systeme, HCL; Automated Insulin Delivery Systeme, AID, Diabetes-Apps) und den Zugang zu diesen technologischen Innovationen für Menschen mit Diabetes mellitus. Die Leitlinie wurde basierend auf aktueller wissenschaftlicher Evidenz erstellt.

Schlüsselwörter Diabetes Technologie · Insulinpumpentherapie · Kontinuierliche Glukose Messung · Automatisierte Insulin Abgabe Systeme · Closed-Loop · Künstliches Pankreas · Mobile Apps · Telemedizin

Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring

Summary This Guideline represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association (ÖDG) on the use of diabetes technology (insulin pump therapy; continuous glucose monitoring, CGM; hybrid closed-loop systems, HCL; diabetes apps) and access to these technological innovations for people with diabetes mellitus based on current scientific evidence.

Keywords Diabetes technology · Insulin pump therapy · CGM · Threshold-suspension · AID · Closed-loop · Artificial pancreas · Mobile apps · Telemedicine

I. Schütz-Fuhrmann
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Karl Landsteiner Institut für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

Univ.-Prof. Dr. B. Rami-Merhar (✉) · M. Tauschmann
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
Birgit.Rami@meduniwien.ac.at

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

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

J. K. Mader
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

M. Resl
Abteilung für Innere Medizin I, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

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

M. Laimer
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus (UDEM), Universitätsspital Bern, Inselspital, Bern, Schweiz

S. Zlamal-Fortunat
Abteilung für Innere Medizin und Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Nephrologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

R. Weitgasser
Kompetenzzentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle Diakonissen, Salzburg, Österreich

Grundlagen

Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosemessung

Einleitung

Neben der Entwicklung von neuen Insulinen mit vorteilhaften Wirkprofilen und innovativen Medikamenten haben Menschen mit Diabetes mellitus über die letzten drei Jahrzehnte vor allem auch von Fortschritten und Innovationen im Bereich der Diabetestechnologie profitiert. Insulinpumpen zur kontinuierlichen Insulinabgabe und Sensoren zur Glukosemessung haben sich sowohl im pädiatrischen Bereich als auch in der Betreuung von Erwachsenen im Vergleich zur Basis-Bolus-Therapie mittels Insulin-Pens und kapillären Blutzuckermessungen als zielführend und effektiv erwiesen [1–7].

Therapieziele werden auf Technologie ausgerichtet

Der etablierten Messgröße HbA1c liegt ein Glukose-Mittelwert über zwei bis drei Monate zugrunde und gilt als gutes Maß für die Hyperglykämie, nicht jedoch für Hypoglykämien und Glukoseschwankungen. Letztere werden in Analogie zur Hyperglykämie ursächlich für mikrovaskuläre Spätkomplikationen gesehen. Durch die immer größere Verbreitung von CGM-Systemen sowohl bei Benutzer:innen von Insulin-Pumpen als auch Insulin-Pens stehen deutlich mehr Daten zur Verfügung als bei der herkömmlichen kapillären Blutzuckermessung. Der Begriff „Time In Range“ (TIR = Zeit im Zielbereich), d. h. der Prozentsatz an Zeit mit Sensorglukosewerten im Bereich zwischen 70–180 mg/dl, hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist zu einer neuen Messgröße zusätzlich zum HbA1c geworden [8, 9]. Mehr als 70 % eines Tages sollten im Zielbereich verbracht werden [8]. Eine TIR von 70 % entspricht dabei einem HbA1c-Wert von 7,0 % (53 mmol/mol) oder knapp darunter [8]. Hinsichtlich Vermeidung von Hypoglykämien wurde das Ziel weniger als 4 % des Tages unter 70 mg/dl und weniger als 1 % unter 54 mg/dl zu verbringen in Konsensus-Guidelines formuliert (Abb. 1; [8]). Die Zeit im Zielbereich korreliert mit dem HbA1c-Wert hinsichtlich des Folgeerkrankungsrisiko ([10]; Abb. 2).

1. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)

Unter kontinuierlicher Glukosemessung (continuous glucose monitoring, CGM) versteht man die Messung der Glukose im Subkutan-Gewebe alle 1–15 min mittels eines trans- oder subkutanen Sensors. Die Zeitverzögerung zum Blutzucker (Echtzeitglukose) beträgt je nach Messsystem ca. 10–20 min, wird aber durch die aktuelle Sensor-Messtechnologie nahezu ausgeglichen, sodass Sensormessungen neben Blutzuckermessungen immer häufiger direkt herangezogen werden können, um Therapieentscheidungen zu treffen. Die Messwerte werden mittels eines Empfängergerätes erfasst und gespeichert und die Daten mithilfe spezieller Softwareprogramme ausgewertet. CGM gilt als Methode der Wahl für die Glukosemessung bei Menschen mit Typ 1 Diabetes [11]. Dabei kann zwischen real time CGM (rtCGM) und intermittently scanned CGM (isCGM, Flash Glucose Monitoring) unterschieden werden. Neben der therapeutischen Anwendung von CGM kann diese professionell genutzt werden, um Glukoseverläufe retrospektiv zu analysieren und Therapieempfehlungen damit ermöglichen.

1.1. Real-Time-Monitoring CGM (rtCGM)

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Anzeige der Werte gemeinsam mit einer Verlaufskurve der letzten Stunden auf einem Display am Lesegerät/Smartphone. Zusätzlich werden Trends mit Richtungspfeilen angezeigt. Alarme warnen bei Über- oder Unterschreiten definierter Grenzwerte. Die zugehö-

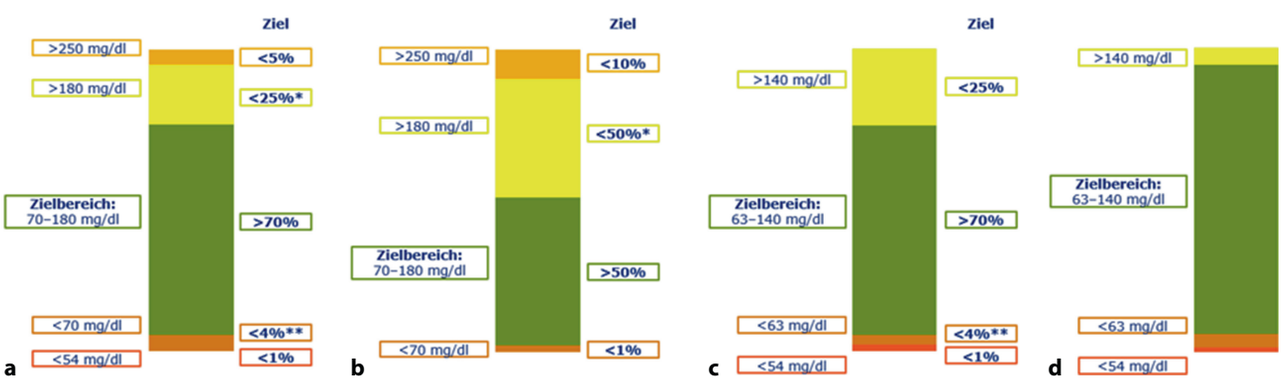


Abb. 1 Zeit im Zielbereich für einzelne Patient:innengruppen. (Modifiziert nach Battelino et al. [8]. *GDM* Gestationsdiabetes, *T1D* Typ 1 Diabetes, *T2D* Typ 2 Diabetes. *Beinhaltet Prozent der Werte >250 mg/dl; **Beinhaltet Prozent der Werte <54 mg/dl; †Bei Personen <25 Jahren falls das HbA_{1c}-Ziel bei 7,5 % (58 mmol/mol) liegt, dann sollte die TIR bei ~60 % gelegen sein; ‡Prozent der Zeiten in den einzelnen Bereichen basieren auf geringer Datenlage; §Keine Prozentangaben möglich aufgrund zu geringer Datenlage; es wird angenommen, dass so viel Zeit wie möglich im Zielbereich mit möglichst wenig Zeit über dem Zielbereich angestrebt werden soll)

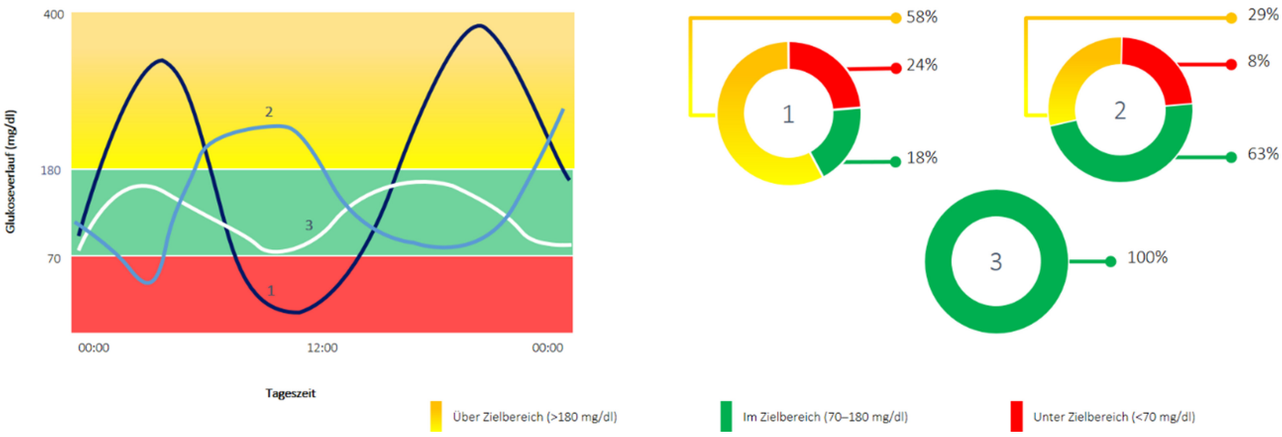


Abb. 2 Ein definierter HbA1c-Wert kann mit ganz unterschiedlichen Glukoseverläufen einhergehen. Das CGM zeigt die glykämische Variabilität bei Personen mit Diabetes mellitus und demselben HbA1c. CGM ermöglicht somit eine Quantifizierung der Unterschiede unter Nutzung von TAR (Time Above Range), TIR (Time In Range) und TBR (Time Below Range) um bessere klinische Entscheidungen zu treffen

rige Computer-App gibt statistische und graphische Auswertungen zum Glukoseverlauf über Tage bis Monate.

1.2. Intermittently scanned CGM (isCGM)

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung, wobei der/die Anwender:in nur Wert und Trend erhält, wenn er/sie einen Scan des Sensors mit dem Lesegerät/Smartphone durchführt. Es besteht dabei die Möglichkeit zur retrospektiven Analyse des Glukoseverlaufes sowie die aktuelle Trendangabe mittels Pfeilsystem, die aktuell zu erwartende Glukoseexkursion betreffend. Ein zweites System mit der Möglichkeit zur Alarmsetzung steht zur Verfügung. Auch dazu liefert die zugehörige Computer-App statistische und graphische Auswertungen zum Glukoseverlauf über Tage bis Monate.

2. Insulinpumpentherapie

Bei der Insulinpumpentherapie (oder continuous subcutaneous insulin infusion therapy, CSII) handelt es sich um eine Basis-Bolus-Therapie, bei der das Insulin subkutan mittels eines Katheters appliziert wird; sowohl kontinuierlich als sogenannte Basalrate (ersetzt das langwirksame Basalinsulin (-Analogon)) und als Bolus (zum Essen und zur Korrektur) mittels eines schnellwirksamen Insulins (-Analogon).

Sowohl die Vorteile der Insulinpumpentherapie (Dosierbarkeit 20-fach feiner als bei Pens, kontinuierliche Abgabe einer bis zu halbstündlich einstellbaren Basalrate, Unterstützung durch integrierten Bolurechner) als auch die Vorteile von Glukosesensoren (kein oder nur selten notwendiges blutiges Messen, „immer“ aktuelle Glukosewerte, Alarmfunktionen, Trendanzeige) prädestinieren beide Systeme für den Einsatz bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Personen mit anderen Diabetesformen, die eine komplexe Insulintherapie durchführen. Insbesondere im Kindes- und Jugendalter ist die Verwendung von Insulinpumpen und CGM-Systemen sehr weit verbreitet, und die Nutzungsrate beträgt bei Kleinkindern für Insulinpumpen und CGM-Systemen in Ländern mit optimaler Kostenerstattung >90 % [12].

Durch die Verwendung von Insulinpumpen und Glukosesensoren kann es häufiger gelingen HbA1c-Werte und TIR weiter in den Normbereich zu verschieben, ohne dabei das Hypoglykämie-Risiko zu erhöhen [13].

2.1. Sensor-unterstützte Pumpentherapie (SUP), automatische prädiktive Hypoglykämie Abschaltung (PLGS)

In der Anwendung werden CGM-Systeme oft mit Insulinpumpen im Sinne einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie kombiniert. Die vorausschauende automatische Abschaltung der Insulinzufuhr bei drohender Hypoglykämie durch eine Pumpen-Sensor-Kombination ist in Österreich seit einigen Jahren verfügbar und hat sich vor allem in der Verringerung der Hypoglykämie-Häufigkeit und -Dauer bewährt [10, 14, 15].

2.2. Automated Insulin Delivery (AID) Systeme/ Hybrid Closed Loop (HCL) Systeme

Diese Systeme verbinden derzeit die am weitesten fortgeschrittene Technologie. Bei komplexeren automatisierten Insulinpumpen/CGM-Systemen, auch als „Künstliche Bauchspeicheldrüse“, „Automated Insulin Delivery“ (AID) Systeme, „Hybrid-Closed-Loop-Systeme“ (HCL) bezeichnet, reguliert ein Algorithmus alle paar Minuten automatisch die Insulinzufuhr über die Pumpe unter Berücksichtigung der aktuellen und vergangenen sensor-generierten Glukoseverläufe. Im Vergleich zur Standardtherapie (Pumpe/Pen mit

Tab. 1 CE-zertifizierte HCL-Systeme. (Adaptiert von Biester et al. [28])

	CamAPS FX	Diabeloop DBLG1/DBL4T	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2 mit Control IQ
Insulinpumpe	Dana R/S, Dana-i od. Mylife YpsoPump	AccuChek Insight	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2
Glukosensor	DexCom G6	DexCom G6	Guardian 3	Guardian 3	Guardian 4	DexCom G6
Sensor-Funktionsdauer	10 Tage	10 Tage	7 Tage	7 Tage	7 Tage	10 Tage
Nötige Blutzucker-Kontrollen	Keine	Keine	Mindestens 4–6 ×/d	Mindestens 4–6 ×/d	Keine	Keine
Art des Algorithmus	MPC	MPC	PID	PID	PID mit Fuzzy Logic und MPC Anteil	MPC
Plattform des Algorithmus	Android Smartphone	Handgerät	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe
Altersbeschränkung	>1 Jahr (auch für Schwangere)	12–18 Jahre (DBL4T) >18 Jahre (DBLG1)	>7 Jahre	>7 Jahre	>7 Jahre	>6 Jahre
Glukoseziel (mg/dl)	80–200	100–180	120	120	100, 110 oder 120	110
Automatische Korrekturbolusgabe	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Möglichkeit der Datenverfügbarkeit	Automatisch, Diasend	Download, Diasend (Sensordaten Clarity)	Download, CareLink	Automatisch, CareLink	Automatisch, CareLink	Download, Diasend (Sensordaten Clarity)
Sonstiges	„Boost-Modus“	Variable „Aggressivität“	–	Per Handy anzusehen	Per Handy anzusehen	Nachtmodus
Temporäres Ziel erhöhen	„Ease off“/ Aktivitätsmodus	Zen-Modus (20–40 mg/dl höher als aktuelles Ziel)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Aktivitätsmodus
Verfügbar in Österreich (08/22)	Ja (mit mylife YpsoPump)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

PID „proportional integral derivative“, *MPC* „model predictive control“

CGM), ist der Einsatz von AID-Systemen verbunden mit einer erhöhten TIR, sowie reduzierter Hyperglykämie und Hypoglykämie-Häufigkeit bei gleichzeitig moderater Reduktion der HbA1c-Werte [16, 17].

Eine Übersicht über die CE-zertifizierten Systeme [18–21] in der EU gibt Tab. 1. In Österreich sind aktuell (Stand 7/2022) nur Systeme der Firma Medtronic sowie eine Kombination aus Ypsopump, Dexcom 6 und CamAPS verfügbar bzw. durch Kostenübernahme der Krankenkassen gedeckt. Bei allen angeführten Systemen handelt es sich um Hybridlösungen, d. h. die basale Insulinabgabe wird durch den Algorithmus automatisch moduliert, den Mahlzeitenbolus gibt man manuell per Knopfdruck ab.

Unterschiede bestehen in den Komponenten: je nach System kann es sein, dass trotz eines Glukosesensors zusätzlich zur Kalibrierung auch einzelne präprandiale kapilläre Glukosewerte nötig sind. Andere Sensoren kommen laut Herstellerangabe ohne kapilläre Glukosewerte aus. Manche Systeme können Glukosewerte per Bluetooth-Verbindung auf ein Smartphone übermitteln. Es gibt auch Systeme, bei denen der Steuerungsalgorithmus nicht in der Pumpe eingebaut ist, sondern sich auf einem externen Gerät bzw. als App auf einem Mobiltelefon befindet (Tab. 1).

Einsatz von Diabetes Technologie in der Schwangerschaft

Einige RCTs haben demonstriert, dass die Verwendung von rtCGM während der Schwangerschaft die glykämische Kontrolle und das neonatale Outcome verbessern [22, 24]. Die Verwendung von isCGM bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mit guter Einstellung unter MDI (multiple daily injection) zeigte eine signifikante Reduktion der TBR bei unveränderten HbA1c Werten [25]. In einer sekundären Analyse der CONCEPTT Studie hatten Kinder von Pumpen-Userinnen im Vergleich zu MDI-Userinnen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf einer Intensivstation aufgenommen zu werden und eine neonatale Hypoglykämie, welche mit Glukose behandelt werden muss, zu erleiden. Die Lebensqualität wurde dagegen als besser beschrieben. Es zeigte sich im ersten Trimester kein HbA1c-Unterschied zwischen den Gruppen, wohl aber in der 34. SSW. Entscheidend für dieses Ergebnis war, dass Pumpen-Userinnen in der 24. SSW um 5 % weniger TIR (63 bis 140 mg/dl) verbrachten als MDI-Userinnen trotz vergleichbarer Ergebnisse im ersten und dritten Schwangerschaftsdrittel [23]. Eine weitere Analyse fand keinen Unterschied im Essverhalten zu den MDI-Userinnen. Es blieb die Tatsache, dass die Insulindosis nicht adäquat angepasst wurde [23] bzw. die unterschiedliche Kinetik des schnell-wirksamen Insulins in der Schwangerschaft berücksichtigt werden muss. Eine große Kohortenstudie berichtet über

eine signifikante Verbesserung der täglichen Glukoseprofile, geringere Glukosevariabilität und geringere durchschnittliche Glukosewerte mit rtCGM verglichen mit der Blutzuckermessung bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes. Die durchschnittlichen Glukosewerte waren signifikant mit dem Geburtsgewicht assoziiert und waren ein unabhängiger Risikofaktor für Präeklamsie und neonatales Outcome [26]. Rezentere Studien konnten keinen eindeutigen Vorteil von CGM zeigen, wobei in den Studien nicht zwischen Insulin behandelten und nicht Insulin behandelten Frauen unterschieden wurde [27, 29].

Einsatz von Technologie im Kindes- und Jugendalter

Die Insulinpumpentherapie sollte allen Kindern und Jugendlichen jeglichen Alters empfohlen werden; bei den folgenden Indikationen aber jedenfalls eingesetzt werden [30, 31]:

- Kleinkinder (auch Säuglinge),
- Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Dawn-Phänomen,
- Risiko für Hypoglykämien, rezidivierende Hypoglykämien, fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, nächtliche Hypoglykämien,
- Nadelphobie,
- hohe glykämische Variabilität unabhängig vom HbA_{1c},
- bei Vorliegen von diabetischen Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie),
- schwangere Jugendliche.

Alle derzeit erhältlichen und im Kindesalter zugelassenen Systeme (ab 1. Lebensjahr CamDiab, ab 7. Lj Medtronic 780G) sind Hybrid Closed Loop Systeme, das bedeutet, dass für die Mahlzeiten Boli abgegeben werden müssen. Die Anwendung dieser Systeme geht mit einer Steigerung der Zeit im Zielbereich, einer Reduktion der HbA1c Werte einher, ohne Steigerung von Hypoglykämien einher [32].

Eine gute metabolische Einstellung von Beginn an ist prognostisch essentiell [33–35] daher ist es notwendig, eine individualisierte, alters-adäquate Therapie anzuwenden, um eine hohe Therapiezufriedenheit und Compliance zu erreichen.

Einsatz von Diabetestechnologie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes

Aufgrund des progressiven Betazellversagens kann bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Insulintherapie notwendig werden. Üblicherweise wird die Insulintherapie mit einer basal unterstützen oralen Therapie (BOT) begonnen. In einer RCT konnte eine signifikante HbA1c-Reduktion bei Menschen mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unter Einsatz von rtCGM gezeigt werden [36]. Obwohl in großen klinischen Studien mit isCGM nur minimale HbA1c-Verbesserungen in Populationen mit Typ 2 Diabetes auch mit einer intensiven Insulintherapie erreicht werden konnten, war die Anwendung von isCGM mit einer signifikanten Reduktion von Hypoglykämien sowie einer verbesserten Lebensqualität vergesellschaftet [37–40]. Eine verbesserte glykämische Kontrolle, eine verbesserte Gewichtskontrolle wie eine Änderung des Verhaltens konnte in einer limitierten Anzahl von Studien von großer Heterogenität für die Anwendung von CGM bei Menschen, die keine komplexe Insulintherapie durchführen, gezeigt werden [41, 42].

Die Insulinpumpentherapie kann bei Menschen mit Typ 2 Diabetes die HbA1c-Werte signifikant erniedrigen, wobei vor allem jene mit der schlechtesten glykämischen Kontrolle und den höchsten Insulindosen profitieren. Unter 8 % (64 mmol/mol) HbA1c ist der Effekt gering, wenn auch die Menschen persönlich zufriedener sind [43]. Seit dem Abschluss der OpT2mise Studie, einer RCT für Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sind viele neue medikamentöse Möglichkeiten entwickelt worden. Direkte Vergleiche oder Kombinationen von Pumpentherapie mit neuen Medikamenten finden sich in der Literatur nicht.

Einsatz von Diabetestechnologie bei Menschen mit „anderen spezifischen Diabetesformen“

Die unter der Kategorie „andere spezifische Diabetesformen“ zusammengefassten Erkrankungen stellen pathophysiologisch und therapeutisch eine sehr heterogene Krankheitsgruppe dar. Die genauere Beschreibung der einzelnen Formen sowie deren Therapiemöglichkeiten werden in den ÖDG-Diabetesleitlinien an anderer Stelle beschrieben.

Grundsätzlich gibt es nur eine geringe Anzahl an wissenschaftlich relevanten Arbeiten, die den Einsatz von Technologien auch bei den häufigeren Formen wie z. B. dem pankreopriven Diabetes bisher untersucht haben. Es ist aber davon auszugehen, dass insbesondere absolut insulinabhängige Diabetesformen wie z. B. Menschen nach totaler Pankreatektomie auf Grund der instabilen Stoffwechsellage mit einer deutlich erhöhten Neigung zu Hypoglykämien besonders von der Nutzung der neuen Diabetestechnologien (CGM und AID Systemen) profitieren. Sofern der an Diabetes erkrankte Mensch die zur Nutzung dieser Technologien notwendigen Voraussetzungen erfüllt, soll der Einsatz dieser aus oben genannten Gründen großzügig erfolgen.

Für den Posttransplantations-Diabetestyp gibt es eine Studie mit geringer Fallzahl, die einen Vorteil für den Einsatz der Insulinpumpentherapie bei Nierentransplantierten Patienten im Vergleich zur Injektionstherapie zeigt [44].

Für den Diabetes im Rahmen einer zystischen Fibrose konnte in einem rezenten Review trotz dem Vorliegen von zumindest 14 Studien keine ausreichende

Evidenz für die Nutzung von CGM Systemen nachgewiesen werden. Laut Autoren gibt es aber auch keine potenziellen negativen Effekte beim Einsatz dieser Technologien [45–47].

Technologie als Grundlage für telemedizinische Betreuung

Alle Insulinpumpen, CGM-Systeme und HCL-Systeme können über Cloudbasierte Software ausgelesen werden bzw. werden automatisch in die entsprechende Cloud hochgeladen. Damit besteht die ideale technische Grundlage für eine telemedizinische Betreuung, die vor allem während der Sars-Cov-2 Pandemie in vielen Diabetes-Zentren zu einer neuen Realität geworden ist [48, 49]. Auch über die Pandemie hinaus birgt die Telemedizin großes Potenzial in der Langzeitbetreuung von Menschen mit Diabetes mellitus. Um Telemedizin in die Versorgungsstruktur implementieren zu können bedarf es allerdings einer soliden Planung und Umsetzung unter Berücksichtigung rechtlicher und datenschutzrechtlicher Grundlagen.

Vermittlung von Theorie und Praxis

Die Implementierung und Verwendung von Diabetes-Technologie muss fundiert vermittelt und trainiert werden [50]. Strukturierte formale Schulungsprogramme haben sich als effektiv im Sinne von verbesserter glykämischer Kontrolle, Akzeptanz und Zufriedenheit der Anwender:innen erwiesen [51–52]. Vor allem die standardisierte CGM-Analyse mittels AGP (Ambulantes Glukoseprofil) sollte von medizinischen Fachkräften im Diabetesbereich beherrscht und die Daten in Analogie zu Laborparametern (z. B. HbA1c) zur Verlaufskontrolle dokumentiert werden. Das multidisziplinäre Schulungs-Team sollte (pädiatrische) Diabetolog:innen, Diabetesberater:innen, Diätolog:innen, Psycholog:innen sowie Sozialarbeiter:innen umfassen. Um eine qualitativ hochwertige Versorgung zu gewährleisten sind kontinuierliche Fortbildungen der Diabetesteams unverzichtbarer Teil eines erfolgreichen Qualitätsmanagements.

Therapie-Empfehlung der ÖDG für den Einsatz von Diabetestechnologie (CSII; CGM; HCL, Apps) inkl. Option zur Telemedizin bei Menschen mit Diabetes mellitus

Evidenzklassen (EK)

- Ia: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
- Ib: randomisierte vergleichende klinische Studien
- IIa: systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb
- IIb: prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien
- III: retrospektive Studien
- IV: Evidenz außerhalb von Studien (Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen, Einzelfallberichte)

1. *Der Routineeinsatz von CGM wird empfohlen bei*
   - allen Menschen mit Diabetes, die eine intensive Insulintherapie durchführen, definiert als 3 oder mehr Insulininjektionen am Tag oder eine Insulinpumpe nutzen (Ia).
   - neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 (IV).
   - allen Menschen mit problematischen Hypoglykämien (häufige/schwere Hypoglykämien, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung) (Ia).
   - allen schwangeren Frauen mit Diabetes, die eine komplexe Insulintherapie durchführen, unabhängig vom Diabetestyp. Weiters Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, die eine Insulintherapie durchführen (Ib).
   - rtCGM bzw. isCGM Systeme, die Alarme abgeben, sollen allen Menschen mit problematischen Hypoglykämien (häufige/schwere, nächtliche Hypoglykämien, Wahrnehmungsstörungen) empfohlen werden (Ia).
2. *Der Routineeinsatz von CGM kann empfohlen werden bei*
   - Frauen, mit Schwangerschaftsdiabetes, welche keine Insulintherapie durchführen (IIb)
   - Menschen mit Typ 2 Diabetes, die keine oder keine komplexe Insulintherapie durchführen (Ib).
3. *Der professionelle Einsatz von CGM zur Therapiefindung soll eingesetzt werden bei*
   - neu diagnostiziertem Diabetes mellitus (IV).
   - Menschen mit Diabetes und einer komplexen Insulintherapie, die CGM noch nicht nutzen (IV.)
   - Menschen, mit problematischen Hypoglykämien, die CGM aber nicht in der Routine nutzen (IV).
   - Menschen mit Typ 2 Diabetes ohne Insulin, welche dies als Schulungstool episodisch nutzen können (IV).
4. *Insulinpumpentherapie ohne CGM soll allen Menschen mit komplexer Insulintherapie zur Verfügung stehen, die aufgrund von Hautproblemen oder psychischer Überforderung (z. B. durch die CGM Daten) kein CGM nutzen können. Dabei soll der Blutzucker zumindest 4 mal täglich kontrolliert werden (Ib).*
5. *Die Insulinpumpentherapie kann bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mit schlechter glykämischer Kontrolle und hohen Insulindosen eingesetzt werden (Ia).*
6. *Insulinpumpentherapie mit CGM oder SAP wird allen Menschen mit Diabetes, die eine komplexe Insulintherapie durchführen empfohlen, die sich aktiv dafür entscheiden oder ihre Therapieziele mit einer MDI nicht erreichen (Ia).*
7. *Insulinpumpentherapie mit PLGS wird Menschen mit Diabetes mit problematischen Hypoglykämien empfohlen (Ib).*

8. *„Automated Insulin Delivery“ (AID) Systeme (AID) „Hybrid Closed Loop“ (HCL) werden allen Menschen mit Typ 1 Diabetes empfohlen, um ihre TIR zu erhöhen, Hyper- und Hypoglykämien zu verhindern und ihre Lebensqualität zu erhöhen und sind bevorzugt einzusetzen. (Ib).*

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt I. Schütz-Fuhrmann erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbott Diabetes Care, Medtronic, Dexcom, Insulet. B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Insulet, Abbott, Sanofi. E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche. S.E. Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: E. Lilly, Medtronic, Insulet, Dexcom und Ypsomed. M. Tauschmann hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Vortrags- bzw. Beratungshonorare erhalten: Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Medtronic. J.K. Mader erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca, Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Menarini, Merck Sharp Dohme, Nintamed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, Servier, Wellion, Ypsomed. Advisory Board: Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. Gesellschafterin decide Clinical Software GmbH. Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, B. Braun, Metronom Health, Novo Nordisk, Profusa Inc., Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. M. Resl hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis, Novo Nordisk, Dexcom. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, El Lilly, Merck Sharp Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp Dohme, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. S. Zlamal-Fortunat hat in den letzten 36 Monaten Hororare für Vorträge und Advisory Boards von Novo Nordisk, Elli Lilly, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic, MSD, Daiicchi Sankyo und Novartis erhalten. R. Weitgasser erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Medtrust, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi. M. Laimer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med. 2008;25(7):765–74.
2. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(5):336–47.
3. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2008;51(6):941–51.
4. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):729–40.
5. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Pediatr Diabetes. 2009;10(1):52–8.
6. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:Cd8101.
7. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010;363(4):311–20.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593–603.
9. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631–40.
10. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med. 2013;369(3):224–32.
11. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2021;64(12):2609–52.
12. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, Rami-Merhar B, Lilienthal E, von Sengbusch S, et al. Temporal trends and contemporary use of insulin pump therapy and glucose

monitoring among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes between 1995 and 2017. Diabetes Care. 2019;42(11):2050–6.
13. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. JAMA. 2017;318(14):1358–66.
14. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1240–7.
15. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Care. 2017;40(6):764–70.
16. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):501–12.
17. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;361:k1310.
18. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA. 2016;316(13):1407–8.
19. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. Lancet. 2018;392(10155):1321–9.
20. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(9):836–45.
21. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, et al. Diabeloop DBLG1 closed-loop system enables patients with type 1 diabetes to significantly improve their glycemic control in real-life situations without serious adverse events: 6-month follow-up. Diabetes Care. 2021;44(3):844–6.
22. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10110):2347–59. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
23. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, Murphy KE, Barrett JFR, Sanchez JJ, Wysocki T, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. Diabetes Care. 2018;41(12):2471–9. https://doi.org/10.2337/dc18-1437.
24. Yamamoto JM, Murphy HR. Benefits of real-time continuous glucose monitoring in pregnancy. Diabetes Technol Ther. 2021;23(S1):S8–S14. https://doi.org/10.1089/dia.2020.0667.
25. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia. 2018;61(3):539–50. https://doi.org/10.1007/s00125-017-4527-5.
26. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4674–82.
27. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Sci Rep. 2016;6:19920.
28. Biester T, Dovc K, Chobot A, Tauschmann M, Kapellen T. Individualization of diabetes treatment by automated insulin delivery. Monatsschr Kinderheilkd. 2021;169(10):902–911. https://doi.org/10.1007/s00112-021-01239-0.
29. Lane AS, Mlynarczyk MA, de Veciana M, Green LM, Baraki DI, Abuhamad AZ. Real-time continuous glucose monitoring in gestational diabetes: a randomized controlled trial. Am J Perinatol. 2019;36(9):891–7.
30. Karges B, et al. Association of insulin pumps therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. JAMA. 2017;318(14):1358–66.
31. Rawshani A, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Eng J Med. 2017;376(15):1407–18. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664.
32. Ware J, et al. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2022;386(3):209–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111673.PMID:.
33. Hofer SE, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. J Pediatr. 2014;165(5):956–61.
34. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood—a pilot study using two nation-wide population based quality registries. Pediatr Diabetes. 2014;15:229–35.
35. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, Chesters H, Charalampopoulos D, Dunger DB, Viner RM, Stephenson TJ. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. Pediatr Diabetes. 2019;20:494–509.
36. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, Pop-Busui R, Philis-Tsimikas A, Bao S, Umpierrez G, Davis G, Kruger D, Bhargava A, Young L, McGill JB, Aleppo G, Nguyen QT, Orozco I, Biggs W, Lucas KJ, Polonsky WH, Buse JB, Price D, Bergenstal RM. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(22):2262–72. https://doi.org/10.1001/jama.2021.7444.
37. Krakauer M, Botero JF, Lavalle-González FJ, Proietti A, Barbieri DE. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2021;13(1):42–9. https://doi.org/10.1186/s13098-021-00654-3.
38. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a ran-

domized trial. Ann Intern Med. 2017;167(6):365–74. https://doi.org/10.7326/M16-2855.
39. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. Diabetes Ther. 2017;8(1):55–73. https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6.
40. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(1):32–8. https://doi.org/10.2337/dc11-1438.
41. Taylor PJ, Thompson CH, Brinkworth GD. Effectiveness and acceptability of continuous glucose monitoring for type 2 diabetes management: A narrative review. J Diabetes Investig. 2018;9(4):713–25. https://doi.org/10.1111/jdi.12807.
42. Pickup JC, et al. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and Meta-regression of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2017; https://doi.org/10.2337/dc16-2201.
43. Werzowa JM, Säemann MD, Mohl A, Bergmann M, Kaltenecker CC, Brozek W, Thomas A, Haidinger M, Antlanger M, Kovarik JJ, Kopecky C, Song PXK, Budde K, Pascual J, Hecking M. A randomized controlled trial-based algorithm for insulin-pump therapy in hyperglycemic patients early after kidney transplantation. PLoS ONE. 2018;13(3):e193569. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193569.
44. Marks BE, Kilberg MJ, Aliaj E, Fredkin K, Hudson J, Riva D, Román C, Kelly A, Putman MS. Perceptions of diabetes technology use in cystic fibrosis-related diabetes management. Diabetes Technol Ther. 2021;23(11):753–9. https://doi.org/10.1089/dia.2021.0201.
45. Toner A, McCloy A, Dyce P, Nazareth D, Frost F. Continuous glucose monitoring systems for monitoring cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11(11):CD13755. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013755.pub2.
46. Chan CL, Ode KL, Granados A, Moheet A, Moran A, Hameed S. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis—A practical guide. J Cyst Fibros. 2019;18(Suppl 2):S25–S31. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.025.
47. Sarteau AC, Souris KJ, Wang J, Ramadan AA, Addala A, Bowlby D, et al. Changes to care delivery at nine international pediatric diabetes clinics in response to the COVID-19 global pandemic. Pediatr Diabetes. 2021;22(3):463–8.
48. Wilmot EG, Lumb A, Hammond P, Murphy HR, Scott E, Gibb FW, et al. Time in range: A best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic. Diabet Med. 2021;38(1):e14433.
49. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S85–S99.
50. Bergis D, Ehrmann D, Albrecht C, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Comparison of the efficacy of an education program for people with diabetes and insulin pump treatment (INPUT) in a randomized controlled trial setting and the effectiveness in a routine care setting: Results of a comparative effectiveness study. Patient Educ Couns. 2019;102(10):1868–74.
51. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. Diabet Med. 2021;38(2):e14467.
52. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449–2446.

Weiterführende Literatur

53. Collyns O, et al. improvd glycemic outcomes with medtronic minimed advanced hybrid closed loop delivery: results from a randomized crossover trial comparing automated insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2021;44(4):969–75.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02170-y

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023)

Carmen Klammer · Karin Schindler · Rita Bugl · Dagmar Plazek · Miriam Vötter · Tanja Kirchner · Claudia Martino · Jasmin Klammer-Martin · Johanna Brix · Sabine Dämon · Friedrich Hoppichler · Alexandra Kautzky-Willer · Renate Kruschitz · Hermann Toplak · Martin Clodi · Bernhard Ludvik

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Je nach Diabetesform und -therapie sollen alle Menschen mit Diabetes eine individuelle ernährungsmedizinische Beratung und Schulung durch Fachpersonal erhalten. Im Vordergrund sollte eine patientinnen- und patientenzentrierte, individualisierte Beratung stehen, angepasst an die jeweiligen Bedürfnisse und Lebensumstände der Menschen mit Diabetes. Neben der Unterstützung zur Umsetzung einer ausgewogenen Ernährung gilt es, gemeinsam mit Patient:innen individuelle Stoffwechselziele und Gewichtsziele zu definieren, um mithilfe der Ernährung den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und mögliche Spätfolgen zu vermeiden. Dabei sollten vor allem praxisbezogene Empfehlungen unter Berücksichtigung der persönlichen Nahrungsmittel-Präferenzen ausgesprochen werden und Hilfsmittel zur Planung von geeigneten Portionsgrößen und der geeigneten Mahlzeitenzusammenstellung zum Einsatz kommen. Entsprechend aktueller internatio-

C. Klammer · M. Clodi (✉)
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

ICMR – Institute of Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz, Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

K. Schindler
Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Wien, Österreich

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

R. Bugl
Wiener Gesundheitsverband Klinik Ottakring, Wien, Österreich

D. Plazek
Landesklinikum Melk, Melk, Österreich

M. Vötter
Bezirkskrankenhaus Schwaz, Schwaz, Österreich

T. Kirchner
Österreichische Gesundheitskasse Mein Peterhof Baden, Baden, Österreich

C. Martino
Österreichische Gesundheitskasse Mein Gesundheitszentrum Floridsdorf, Wien, Österreich

J. Klammer-Martin
Ernährungsberatung Klammer, Enns, Österreich

J. Brix · B. Ludvik
Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

S. Dämon · F. Hoppichler
Special Institute for Preventive Cardiology and Nutrition, SIPCAN – Initiative für ein gesundes Leben, Elsbethen/Salzburg, Österreich

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

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

R. Kruschitz
Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt, Österreich

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

naler und nationaler Standards sollen Menschen mit Diabetes im Diabetes-Selbstmanagement unterstützt werden (DSMES) und erlernen, die postprandiale Reaktion auf Speisen und Getränke besser einschätzen und durch die geeignete Lebensmittel- und Getränkeauswahl positiv beeinflussen zu können. Alle Menschen mit Diabetes sollten regelmäßig, je nach individuellem Bedarf, die Möglichkeit haben, eine ernährungstherapeutische Beratung oder Schulung in Anspruch nehmen zu können.Diese Praxisempfehlung stellt eine Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu ernährungsrelevanten Aspekten bei Diabetes dar.

Schlüsselwörter Körpergewicht · Kohlenhydratzufuhr · Proteinzufuhr · Fettzufuhr · Mikronährstoffe

Nutrition for diabetic patients (Update 2023)

Summary All patients with diabetes require individual and personalized nutritional consultation with professionals. The patient's needs should be the primary focus of the dietary therapy, taking their lifestyle and the type of diabetes into consideration. With the recommendations to the patient's diet, there need to be specific metabolic goals to reduce the disease's progression and to avoid long term health effects. Therefore, practical guidelines such as portion size and meal planning tips should be the main focus.According to the latest national and international standards, patients suffering from diabetes should have access to nutrition consulting and nutritional training. During consultation they can be supported on- how to manage their health condition and choosing food and beverage to improve their health.These practical recommendations sum up the latest literature on nutritional aspects of diabetes treatment.

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

Abkürzungen

ADI	„Acceptable daily intake“
ALA	Alpha-Linolensäure
BMI	Body Mass Index
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion
DHA	Docosahexaensäure
DSMES	Diabetes-Selbstmanagement
E%	Energieprozent
EPA	Eicosapentaensäure
FIT-Therapie	Funktionelle Inuslintherapie
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
HDL	High density Lipoprotein
KE	Kohlenhydrateinheiten
KHK	Koronare Herzerkrankung
KG	Körpergewicht
LCHF	Low carb, high fat
LDL	Low density Lipoprotein
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
WHO	World Health Organization

1. Makronährstoffe

Die Makronährstoffverteilung sollte grundsätzlich individuell basierend auf den Essgewohnheiten, Nahrungspräferenzen, körperlicher Aktivität und den Stoffwechselzielen erfolgen. Es gibt Hinweise, dass es für Diabetes Betroffene keine ideale prozentuale Verteilung der Makronährstoffe gibt, die allgemein gültig ist [1, 2] – auf diese wird jeweils in den folgenden Kapiteln eingegangen. Weiters sollte ein Augenmerk auf die Gesamtenergiezufuhr gelegt werden, um das Ziel einer eventuellen notwendigen Gewichtsabnahme zu erreichen. Die Schlüsselstrategie in der Beratung liegt im Erreichen der glykämischen Ziele, in der Bewertung der Nährstoffaufnahme sowie in der Optimierung der Auswahl von Lebensmitteln und Etablierung ausreichend körperlicher Aktivität im Alltag.

1.1 Kohlenhydrate

Menschen mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes können zwischen 45 und 55 % des Gesamtenergiebedarfs in Form von Kohlenhydraten aufnehmen. Dies entspricht bei einer Energiezufuhr von 2000 kcal, im Mittel ca. 250 g Kohlenhydrate täglich [3]. Bei der Auswahl von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln steht die Qualität vor der Quantität, daher sollten nährstoffreiche Kohlenhydratquellen, die ballaststoffreich und möglichst wenig verarbeitet sind, bevorzugt werden. Bei insulinabhängigen Patient:innen ist es von besonderer Bedeutung, den Zusammenhang zwischen Kohlenhydraten und Insulin verständlich zu machen. Dies soll im Rahmen einer intensiven Schulung zum Kohlenhydratgehalt von Speisen in Gramm an Kohlenhydraten bzw. in Kohlenhydrateinheiten (KE) je nach Therapieform erfolgen.

1.1.1 Glykämischer Index

Bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln ist neben dem Ballast-stoffgehalt auch der Glykämische Index (GI) bzw. die Glykämische Last (GL) zu beachten. Der Einfluss von Nahrungskohlenhydraten auf die glykämische Antwort hängt von verschiedenen Faktoren wie aufgenommener Menge, Art und zellulärer Struktur, thermischer und/oder mechanischer Verarbeitung sowie gleichzeitigem Verzehr anderer Makronährstoffe ab [4]. Darüber hinaus wird die glykämische Antwort auf Nahrungsmittel auch von der Nüchternblutglukosekonzentration und dem Ausmaß der Insulinresistenz beeinflusst.

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 Testlebensmittel über 2 h verfolgt wird. Diese Kurve wird zu jener in Beziehung gesetzt, welche sich aus dem Konsum von 50 g Kohlenhydraten in Form von Weißbrot oder Glukose ergibt. 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 der Blutzuckerkurve ist um 30 % geringer als die von Weißbrot bzw. Glukose). Die Auswirkungen eines Lebensmittels auf den Blutglukose- und Insulinspiegel hängen sowohl von der Menge der verzehrten Kohlenhydrate als auch vom GI ab. Die alleinige Betrachtung des GI hat den Nachteil, dass er sich definitionsgemäß auf 50 g Kohlenhydrate bezieht, welche nur vereinzelt praxisbezogene Verzehrgewohnheiten widerspiegelt. Folglich entsprechen 50 g Kohlenhydrate aus Karotten einer Menge von 650 g, sodass der Verzehr einer üblichen Portion zwischen 100–150 g trotz des höheren GI geringe Auswirkungen auf den Blutglukosespiegel hat. Die Verzehrgewohnheiten werden im Konzept der GL berücksichtigt. Die GL errechnet sich aus dem Produkt der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion und dem GI [5]. Eine Ernährungsweise mit niedrigem GI/GL kann sich demnach positiv auf den Blutglukosespiegel auswirken, aber wahrscheinlich genau deshalb, weil vorrangig minimal verarbeitete und ballaststoffreiche Lebensmittel, wie Vollkorn, Obst und Gemüse sowie hochwertige Proteinquellen verzehrt werden [6]. Eine Ernährungsweise mit niedrigem GI/GL basiert auf minimal verarbeiteten und ballaststoffreichen Lebensmitteln, wie Vollkornprodukte, Obst und Gemüse und wirkt somit positiv auf den Blutglukosespiegel [6].

1.2 Ballaststoffe

Der häufig beobachtete ungünstige Effekt einer stärkereichen Ernährung auf den Triglyzerid-Plasmaspiegel [7] kann vermieden werden, wenn die verzehrten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind. Daher sind Vollkorngetreideprodukte Weißmehlprodukten vorzuziehen. Eine tägliche Ballaststoffaufnahme von 30 g/d wird empfohlen. Dies kann durch den Konsum von Getreide bzw. Vollkorngetreide, Hülsenfrüchten, Nüssen, Samen, Gemüse und moderaten Mengen Obst erreicht werden. Höhere Aufnahmen waren mit größeren positiven Effekten assoziiert [8]. Bei einer höheren Aufnahme bzw. bei einer Steigerung der Ballaststoffaufnahme ist zu berücksichtigen, dass es zu Obstipation oder Flatulenzen kommen kann, zudem ist auch auf eine passende Flüssigkeitszufuhr zu achten [9]. In der Literatur werden positive Effekte auf die Blutglukose und Insulinresistenz sowie eine geringere Mortalität beschrieben verglichen mit einer niedrigeren Ballaststoffaufnahme [10]. Die Hälfte der Ballaststoffe sollte in Form von löslichen Ballaststoffen aufgenommen werden (z. B. Pektine, Inulin, Psyllium). Diese finden sich vor allem in Gemüse und Obst. Der Verzehr von Ballaststoffen in Form von natürlichen Lebensmitteln ist dem von ballaststoffreichen Nahrungsergänzungsmitteln vorzuziehen, da Lebensmittel auch Mikronährstoffe liefern [11, 12].

1.2.1 Insulinresistenz und Beta-Glucan

Der im Hafer enthaltene lösliche Ballaststoff β-Glucan zeigt in Studien positive Auswirkungen auf das Glukose- und Lipidprofil bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Die Aufnahme von 3 g β-Glucan pro Tag, enthalten in rund 60 g Hafer, kann bei positivem Wirkungsprofil für Personen mit T2DM empfohlen werden. Für jene mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) fehlen noch entsprechende Daten [13, 14].

In Studien waren natürliche Haferflocken dem Extrakt von β-Glucan überlegen [15, 16]. Zweitägige, hypokalorische Hafer- bzw. Ballaststofftage sind besonders im stationären Umfeld zur Therapie einer ausgeprägten Insulinresistenz zu empfehlen. In einer Pilotstudie konnte bei zweitägigen Hafertagen mit 1100 kcal aus Haferbrei eine Reduktion der mittleren Insulindosis von 47 % erreicht werden [17]. In vitro konnte eine hemmende Wirkung auf die SGLT1-Rezeptoren, die GLUT2-Transporter, die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) und die Alpha-Glukosidase beobachtet werden [17–21]. Zudem bindet β-Glucan Gallensäuren im Darm und entzieht sich somit dem enterohepatischen Kreislauf, wodurch der Cholesterinspiegel gesenkt werden kann [22, 23]. Hafertage sollten immer unter ärztlicher und ernährungstherapeutischer Begleitung stattfinden und im Optimalfall stationär durchgeführt werden.

1.3 Fett

Der Anteil der täglich aufgenommenen Energie aus Fetten sollte 35 % der Gesamtenergie nicht überschreiten. Daraus berechnen sich bei einer täglichen Energiezufuhr von 2000 kcal ca. 60–80 g Gesamtfett pro Tag. Darüber hinaus ist es von besonderer Bedeutung, die Qualität des aufgenommenen Fettes zu beachten bzw. zu modifizieren.

Maximal 10 % der täglichen Gesamtenergiezufuhr dürfen, wie bei gesunden Erwachsenen, in Form von gesättigten Fettsäuren und Transfettsäuren aufgenommen werden. Transfettsäuren entstehen bei der Hydrogenierung pflanzlicher Öle bzw. im Pansen von Wiederkäuern. Gesättigte Fettsäuren sind vor allem in tierischen Lebensmitteln und streichfähigen Fetten zu finden. Sie sind der diätetische Faktor mit den größtmöglichen Auswirkungen auf den Serum-Cholesterinspiegel.

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

Es gibt Hinweise, dass der Austausch von gesättigten Fettsäuren durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren einen protektiven Effekt in der Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) hat. Der Austausch der gesättigten Fettsäuren mit Kohlenhydraten senkt das Risiko hingegen nicht. Eine Modifikation der Lebensmittelauswahl und der Ernährungsgewohnheiten kann auch eine deutliche Verbesserung im Sinne der sekundären Prävention der KHK bewirken [24]. In Bezug auf die Diabetesprävention und den Einfluss einer optimalen Fettaufnahme bzw. Fettsäurezusammensetzung auf Cholesterinwerte im Blut und des kardiovaskulären Risikos werden weitere Studien benötigt [25].

Fischöl-Supplemente können bei Menschen mit T2DM den Triglyzerid-Spiegel senken [1]. Eine generelle Supplementierung mit Fischölen bei Personen mit Diabetes ohne ein kardiovaskuläres Risiko kann aber derzeit nicht empfohlen werden [26]. Nahrungsmittel, die reich an langkettigen Omega-3 Fettsäuren sind, wie beispielsweise fetter Fisch, Nüsse oder Samen, sind zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen vorzuziehen [27]. Vegane „Fischöl"-Supplemente, die aus Algen gewonnen werden, sind ökologisch wesentlich besser.

Eine tägliche Aufnahme von 5 g Transfettsäuren und mehr, erhöht das kardio-vaskuläre Risiko um 25 % [28]. In verschiedenen Studien wurde ein LDL-Cholesterin-steigender und HDL-Cholesterin-senkender Effekt beobachtet. Die Frage, ob ein höherer Konsum von Transfettsäuren mit einem höheren Diabetesrisiko verbunden ist, kann derzeit nicht endgültig beantwortet werden. Die Minimierung der Aufnahme von Transfettsäuren erscheint jedenfalls angezeigt. In Europa ist ihr quantitativer Anteil in Margarinen aufgrund verbesserter Produktionsbedingungen jedoch vernachlässigbar. Zu berücksichtigen sind zudem andere mögliche Quellen für Transfettsäuren wie Fastfood-Produkte und fettreiche Backwaren. Natürliche Transfette, die beispielsweise in Milchprodukten oder Rindfleisch enthalten sind, wurden in epidemiologischen Studien mit einem abgesenkten Diabetesrisiko in Zusammenhang gebracht werden [29].

1.4 Eiweiß

Der Anteil der täglichen Proteinaufnahme an der Gesamtenergiezufuhr kann bei Personen unter 65 Jahren und ohne Anzeichen einer Nephropathie 10–20 Energieprozent (E%), also 0,8–1,3 g/kg/Körpergewicht (KG), betragen. Älteren und geriatrischen Menschen (>65 Jahre) wird jedoch eine höhere Eiweißzufuhr von 1 g/kg/KG (15–20 E%) am Tag empfohlen, um eine Mangelernährung zu vermeiden [3, 30, 31]. Während einer energiereduzierten Diät zur Gewichtsabnahme ist darauf zu achten, dass die adäquate Proteinaufnahme sichergestellt ist.

Inwiefern eine höhere Proteinaufnahme (>20 % der täglichen Energieaufnahme) sich langfristig auf die Entwicklung einer Nephropathie auswirkt, ist noch nicht endgültig geklärt. Die Proteinaufnahme in den üblichen Mengen (≈1 g/kg/KG) erscheint sicher [32, 33]. Der Blutglukosespiegel wird durch die Proteinaufnahme nicht erhöht, allerdings stimuliert Nahrungsprotein die Insulinsekretion [34]. Eine Beschränkung der Proteinaufnahme, um die Entwicklung einer Albuminurie und das Fortschreiten einer (diabetischen) Nephropathie zu reduzieren, wurde in der Vergangenheit empfohlen – die Ergebnisse vieler klinischen Studien, Metaanalysen und Reviews sind allerdings kontrovers [2, 30]. In einer Metaanalyse konnte eine Proteinrestriktion auf

0,6–0,8 g/kg/KG keine Verbesserung der Nierenfunktion zeigen [35]. Extreme Restriktionen auf 0,3–0,4 g/kg/KG zeigten in einer Cochran-Analyse eine gering signifikante Reduktion der Niereninsuffizienz [36, 37]. Solche derartigen Einschränkungen sind jedoch in der Praxis schwer durchführbar und bergen ein erhöhtes Risiko einer Mangelernährung, welche wiederum mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang stehen [38–41]. Eine Proteinaufnahme gemäß der normalen Empfehlungen bei Personen mit diabetischer Nephropathie und einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 60 ml/min und 45 ml/min konnte nicht mit einer rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion in Zusammenhang gebracht werden [30]. Übereinstimmend mit dem Konsensuspaper der Amerikanischen Diabetes-gesellschaft wird eine eingeschränkte Eiweißzufuhr bei Niereninsuffizienz nicht empfohlen [2].

In den letzten Jahren wurde der Einfluss einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme sehr kontrovers diskutiert. Energiereduzierte, proteinreiche vs. kohlenhydratreiche Diäten über sechs Monate, resultierten bei Gesunden in einer signifikant besseren Gewichtsabnahme [42]. Eine randomisierte Langzeitstudie untersuchte den Einfluss einer proteinreichen Ernährung (30 E% Protein) versus eine kohlenhydratreiche Ernährung (15 E% Protein) auf das Körpergewicht von Proband:innen mit T2DM. Die proteinreiche Ernährung hatte keinen signifikant besseren Einfluss auf das Körpergewicht und den Bauchumfang [32]. Es ist anzumerken, dass ein Proteinanteil von 30 % an der Gesamtenergie-aufnahme nicht praktikabel zu sein scheint – im Mittel lag die Proteinaufnahme zwischen 20 und 21 E% [32]. 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.

1.5 Mikronährstoffe und Spurenelemente

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

Vor allem Schwangeren, Stillenden, Patienten nach metabolisch-bariatrischen Operationen, älteren Patient:innen und solchen, die eine energiereduzierte Ernährungsweise einhalten, kann eine Supplementierung mit einem Multivitaminpräparat empfohlen werden. Eine ständige Supplementierung von Mikronährstoffen in Dosierungen über der empfohlenen Tagesmaximaldosis ist besonders beim Fehlen von klinischen bzw. laborchemischen Mangelzuständen abzulehnen.

1.5.1 Nahrungsergänzungsmittel

Vitamin B12 Eine Langzeit-Metformingabe kann mit einem erniedrigten Vitamin-B12-Spiegel assoziiert sein. Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern kann die Bioverfügbarkeit von Vitamin B12 darüber hinaus reduzieren. Eine regelmäßige laborchemische Kontrolle und bei Bedarf eine Supplementierung von Vitamin B12 kann sinnvoll sein.

Zink Zink ist als Co-Faktor der Superoxiddismutase im Radikalstoffwechsel von Bedeutung. Eine Supplementierung kann Störungen der Wundheilung positiv beeinflussen [43]. Die Evidenz für eine Supplementierung bei Menschen mit Diabetes ist als unzureichend anzusehen [44, 45].

Vitamin D Ein Vitamin-D-Mangel steht im Zusammenhang mit Veränderungen des Glukose-metabolismus und der Insulinsekretion, jedoch ist die Evidenz für eine Vitamin-D-Supplementierung basierend auf systematischen Reviews und Metaanalysen als widersprüchlich anzusehen [46–48]. Bei Menschen mit T2DM und einem nachweisbaren Vitamin-D-Mangel kann es durch Supplementation zu einer Verbesserung der Insulinresistenz kommen [48].

Chrom Eine nicht ausreichende Chromzufuhr wird mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht. Ein systematischer Review mit Metaanalyse von RCTs zeigte eine signifikante Reduktion der Nüchternblutglukose- sowie Insulinkonzentration, des HbA_{1c}-Werts und des HOMA-IR [49], ein anderer Review konnte allerdings nur eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes darstellen [50]. Es sind weitere Untersuchungen für eine optimale Supplementierung notwendig.

Selen Der Selenstatus wird im Zusammenhang mit einem Diabetesrisiko und einem möglichen positiven Einfluss auf die glykämische Kontrolle von Personen mit Diabetes diskutiert. Sowohl ein niedriger als auch ein hoher Selen-Plasmaspiegel scheinen sich ungünstig auszuwirken (U-förmiger Zusammenhang). In einem systematischen Review wird festgehalten, dass die Evidenz für eine routinemäßige Supplementierung von Selen unzureichend ist [51].

Kalzium und Magnesium Bei älteren Patient:innen mit T2DM, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [52]. Eine optimale Kalziumresorption ist nur bei gleichzeitig verfügbarem Vitamin D erreichbar. Es gibt Hinweise, dass eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D mit einem geringeren Risiko eines T2DM verbunden ist. Allerdings muss die Evidenz dafür noch als unzureichend angesehen werden.

Ein unzureichender Magnesiumstatus wird mit einer schlechten glykämischen Kontrolle bei gestörter Glukosetoleranz [53, 54] und mit T2DM und assoziierten Komorbiditäten [55–57] in Zusammenhang gebracht. Die ausreichende Magnesium-aufnahme scheint die Progression einer eingeschränkten Glukosetoleranz zu T2DM zu verzögern [58, 59]. Die Evidenz für eine Magnesiumsupplementierung bei Menschen mit Typ 2 Diabetes ist allerdings unzureichend sowie widersprüchlich.

Antioxidantien Da Diabetes mit erhöhtem oxidativem Stress verbunden ist, erscheint es möglich, dass bei schlecht kontrolliertem diabetischem Stoffwechsel der Bedarf an Antioxidantien erhöht ist. In verschiedenen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen der Antioxidantienzufuhr und dem KHK-Risiko gefunden [60, 61]. Die deutlichste Beziehung bestand für Tocopherole und β-Karotin, der Effekt der Ascorbinsäure war geringer ausgeprägt. Klinische Studien, die den Effekt einer Tocopherol-Supplementierung in der Sekundärprävention der KHK untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Supplementierung mit β-Karotin zeigte keinen positiven Effekt, bei Rauchern wurde sogar ein höheres Krebsrisiko attestiert. Eine Supplementierung mit Antioxidantien kann derzeit aufgrund ungeklärter Effektivität und unbekannten Langzeitfolgen nicht empfohlen werden [61].

1.5.2 Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel

Die Verwendung von komplementären und alternativmedizinischen Produkten wird von vielen Patient:innen gewünscht. Zimt ist eine der von Personen mit Diabetes am häufigsten verwendeten pflanzlichen Nahrungsergänzungen [62]. Zimt werden antioxidative, antiinflammatorische und antibakterielle Eigenschaften zugeschrieben. Bisher sind mehr als 200 Zimtarten bekannt [63]. Diese unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihrer Inhaltsstoffe zum Teil

signifikant. Dies und die Abhängigkeit des Gehalts der Inhaltsstoffe von Klima, Wetter, Bodenbeschaffenheit und Variationen in der Herstellung machen eine Standardisierung (d. h. immer gleicher Gehalt der Wirksubstanz) von Zimt schwierig. Die Verwendung größerer Mengen von Zimt, welcher zum Würzen beim Kochen und Backen verwendet wird, kann daher nicht zielführend sein.

Die Wirkung von Zimt auf die glykämische Kontrolle wurde bisher in unterschiedlicher Dosierung an kleinen Studienpopulationen mit unterschiedlicher Dauer (40 Tage bis 4 Monate) untersucht. Die Ergebnisse sind entsprechend inhomogen. Die Evidenz für eine Empfehlung der Supplementierung mit Zimt reicht nicht aus [63].

Die im Tierversuch gefundenen toxischen Effekte auf die Nierenfunktion werden kontrovers diskutiert [63]. Cassia-Zimt enthält darüber hinaus Cumarin, weshalb sich eine längerdauernde Einnahme auf die Blutgerinnung auswirken kann. Ceylon-Zimt hingegen enthält geringere Mengen Cumarin [63].

2 Lebensmittelbezogene Empfehlungen

2.1 Getreideprodukte/Vollkorn

Eine Ernährung reich an wenig verarbeiteten Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten, Salat und Gemüse kann eine normo- und hypokalorische Energieaufnahme unterstützen und zu einer Gewichtsreduktion beitragen. Durch den reichlichen Verzehr von Lebensmitteln mit einer hohen Nährstoffdichte, also Lebensmittel, die einen hohen Gehalt an Nährstoffen in Relation zu ihrem Energiegehalt haben, wird eine gesteigerte Zufuhr gesundheitsfördernder Inhaltsstoffe wie Ballaststoffe, Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe bei gleichzeitig geringer Zufuhr stark verarbeiteter Nahrungsmittel mit gesundheitlich nachteiligen Inhaltsstoffen erreicht. Eine hohe Ballaststoffzufuhr wirkt sich positiv auf die Verdauung und Darmgesundheit aus und reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [10, 64–66].

In der Ernährungstherapie des Diabetes ist der Verarbeitungsgrad von Vollkornprodukten von Bedeutung. Jenkins et al. belegte bereits 1988 unterschiedliche postprandiale Auswirkungen von Vollkornbroten mit verschiedenem Gehalt an Vollkornmehl und grobkörnigem Getreide. Ein hoher Anteil an ganzen Getreidekörnern führt zu geringeren Blutglukosewerten. Die Samen- und Fruchtschalen des Getreides stellen für die Amylase eine physikalische Barriere dar und verlangsamen den Verdauungs- und Stoffwechselprozess. Vollkornprodukte mit einem hohen Anteil an ganzen Körnern bewirken einen geringen postprandialen Glukoseanstieg und sind für Menschen mit Diabetes ein wesentlicher, nicht-medikamentöser Therapiebestandteil [67].

Beim Konsum kohlenhydratbetonter Nahrungsmittel sollen Menschen mit Diabetes die tatsächliche Verzehrmenge und den Ballaststoffgehalt der Nahrungsmittel beachten, um die glykämische Reaktion autonom und positiv zu beeinflussen. Stark verarbeitete Vollkornprodukte und Getreideerzeugnisse aus fein vermahlenem Vollkorn sind für einen stabilen Glukoseverlauf begrenzt geeignet, da sie einen raschen postprandialen Blutglukoseanstieg bewirken können. Hierbei ist die Kombination dieser Nahrungsmittel mit weiteren Mahlzeitenkomponenten wie Proteinen und Fetten bzw. Ballaststoffen ausschlaggebend.

2.2 Obst, Gemüse und Hülsenfrüchte

Eine Ernährung, die vor allem reich an Gemüse ist, kann eine Gewichtsreduktion sowie die Versorgung mit Mikronährstoffen unterstützen. Während es bei Gemüse und Salat keine einschränkenden Verzehrempfehlungen gibt, können sich größere Mengen Obst oder Fruchtsäfte negativ auf die Blutzuckerkontrolle auswirken.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt zur Prävention von T2DM täglich mindestens 400 g bzw. 5 Portionen Gemüse und/oder Obst, vorzugsweise aus frischem regionalem und saisonalem Angebot, zu verzehren [68]. Zudem erweist sich der Konsum von 100 g Leguminosen/Sojaprodukten aus ökologischen und sozialen Gründen laut Empfehlungen der EAT Lancet Commission als positiv. Als empfehlenswerte Mengen haben sich in der Praxis maximal zwei Handvoll Obst pro Tag und mindestens drei Handvoll Gemüse und Salat pro Tag erwiesen [69].

Hülsenfrüchte sollten vermehrt als Fleischersatz gegessen werden und wirken sich durch ihren Anteil an löslichen Ballaststoffen und resistenter Stärke positiv auf Blutzucker-, Lipid- und Insulinspiegel aus [70, 71]. In einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie senkten Leguminosen den HbA_{1c} stärker als eine Vollkornbasierte Ernährung [67]. Die Blutzuckerwirksamkeit von Hülsenfrüchten muss individuell ausgetestet werden und eine Berücksichtigung größerer Mengen im Rahmen einer prandialen Insulintherapie kann notwendig sein [70, 71].

Die empfohlenen Mengen Obst stellen eine wichtige Quelle für die Zufuhr an Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen und Ballaststoffen dar und machen Obst zu einer relevanten Lebensmittelgruppe in der ausgewogenen Ernährung von Menschen mit Diabetes. Durch gezielte Kombinationen von Obst, mit beispielsweise proteinreichen Nahrungsmitteln, wie einem naturbelassenen Milchprodukt, kann der Blutglukoseverlauf günstig beeinflusst werden [72–74].

Patient:innen mit prandialer Insulintherapie sollen beim Verzehr von Obst die entsprechenden KE berücksichtigen und die Insulinapplikation anpassen. Der Kohlenhydratgehalt von stärkereichen Gemüsesorten wie zum Beispiel Kartoffeln, Süßkartoffeln oder größere Mengen Kürbis muss ebenfalls mit Insulin abgedeckt werden.

Energiereiche und nährstoffarme Lebensmittel durch die empfohlene Menge an frischem Obst zu ersetzen, kann eine Gewichtsreduktion unterstützen [67, 75]. Der Konsum großer Mengen an Früchten und zuckerreichen Obsterzeugnissen wie Fruchtsäfte, Smoothies, zuckerreichen Convenience-Produkten, Trockenfrüchten soll vermieden werden, um unerwünschte Blutglukose-Reaktionen zu verhindern (klinische Erfahrung).

2.3 Getränkeauswahl

Um Empfehlungen zur Getränkeauswahl bei Diabetes evidenzbasiert aussprechen zu können, werden basierend auf aktuellen Kohortenstudien und randomisierten kontrollierten Studien die Daten als unzureichend bewertet [76]. Dennoch gilt eine Reduktion der Zufuhr von zugesetztem Zucker als positiv, da sie zu einer ausgewogeneren Ernährung beiträgt und die Kalorienendichte reduziert werden kann [77]. Um Blutglukosespitzen zu vermeiden, sollten Menschen mit Diabetes motiviert werden, ausschließlich kohlenhydratfreie Getränke, wie Wasser, Mineralwasser und ungesüßten Tee, zu sich zu nehmen. Fruchtsaftgetränke und Softdrinks sind aufgrund ihres hohen Zuckergehalts nur zur Bekämpfung einer Hypoglykämie geeignet. Süßstoffhaltige Light-Limonaden können in Maßen konsumiert werden. Light-Limonaden haben nach heutigem Erkenntnisstand keinen Einfluss auf metabolische Parameter wie Insulin, C-Peptid, GLP 1, GIP, PYY, Glukagon oder HbA_{1c}, [78–80]. Durch den süßen Geschmack reduziert sich jedoch bei vermehrtem Konsum die individuelle Süßschwelle und führt häufig zu größerem Verlangen nach süßen Getränken und Lebensmitteln.

Alkoholkonsum Menschen mit Diabetes sollten über die Risiken und Auswirkungen von Alkoholkonsum auf den Blutzuckerspiegel sowie auf eine mögliche Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung aufgeklärt werden. Durch die Beeinträchtigung der Gegen-regulationsmechanismen geht mit dem Genuss von Alkohol ein erhöhtes Risiko für v. a. nächtliche Hypoglykämien einher. Besonders zuckerreiche alkoholische Getränke, wie Bier oder Mischgetränke, können außerdem zu einem erhöhten Blutglukosespiegel führen. Als akzeptable Grenzwerte für den maßvollen Alkoholkonsum gelten für die Allgemeinbevölkerung sowie auch für Menschen mit Diabetes laut WHO 10 g Alkohol für Frauen und 20 g Alkohol für Männer pro Tag. Dies gilt auch für Menschen mit Diabetes. 10–12 g Alkohol entsprechen 0,3 l Bier, 0,125 l Wein oder 0,1 l Sekt. Weitere Details s. Leitlinie „Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus“.

2.4 Milchprodukte

Milch und Milchprodukte sind aufgrund ihrer Nährstoffdichte und ihres hohen Proteingehalts ein wichtiger Bestandteil der gesunden Ernährung bei Diabetes. Es ist dabei nicht notwendig, auf fettarme Milchprodukte zurückzugreifen [81].

Die aktuelle Datenlage zeigt positive Effekte von Milchfett bei T2DM sowie eine kardioprotektive Wirkung [82]. In Interventionsstudien wurde festgestellt, dass ein vermehrter Verzehr von Milchprodukten die Insulinresistenz verbessert. Fermentierte Milchprodukte wie Joghurt können das Risiko für T2DM ebenfalls senken [81]. Zudem wird eine positive Auswirkung von Milchsäurebakterien auf das Mikrobiom vermutet [82, 83]. Aktuelle Studien zeigen einen protektiven Effekt von vollfetten Milchprodukten auf das metabolische Syndrom auf [84]. Es konnte kein Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren aus Milch und einem höheren Risiko für KHK nachgewiesen werden [85].

Käse, als Vorspeise gegessen, erhöht die Magenverweildauer der Speisen und führt zu einem geringeren Blutzuckeranstieg [73]. Trotz des Gehalts an gesättigten Fettsäuren und der Kalorien konnte bisher kein Nachteil von Käsekonsum auf das Diabetesrisiko festgestellt werden [81, 86].

Aktuelle Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen Butterkonsum und KHK, jedoch eine protektive Wirkung auf Diabetes [87]. Butter sollte aufgrund des Fettgehalts trotzdem nur in Maßen gegessen werden.

Molkenprotein hat blutzuckersenkende Effekte und trägt zu einer langanhaltenden Sättigung bei. Zusätzlich stimuliert es die Muskelproteinsynthese stärker als andere Proteinquellen [88].

Alternative „Milchprodukte“ gehören hinsichtlich ihrer Zutatenzusammensetzung und Nährstofftabelle genauer betrachtet. Es sind Varianten ohne Zuckerzusatz zu bevorzugen. Jene Alternativen aus Getreidebasis weisen außerdem einen höheren Kohlenhydratgehalt auf.

Da Milchzucker kaum eine blutzuckererhöhende Wirkung aufweist, sollten Milchprodukte ohne Zuckerzusatz bevorzugt werden [83]. Fruchtjoghurts sind meist zuckerreich, alternativ empfiehlt sich stattdessen Naturjoghurt mit etwas Obst oder einem kleinen Löffel Marmelade.

2.5 Fleisch

Mageres Fleisch ist eine gute Proteinquelle und liefert Vitamine sowie Mineralstoffe. Verarbeitete Fleisch- und Wurstwaren sollten aufgrund ihres hohen Gehalts an Fett, Natrium, Nitrit, Zusatzstoffen und Hämeisen möglichst vermieden werden [89]. Rotes Fleisch und Wurstwaren durch andere Proteinquellen zu ersetzen, wirkt sich günstig auf Entzündungsprozesse und den Glukosestoffwechsel aus und senkt das Risiko für

Krebs [90]. In Beobachtungsstudien steht eine fleischbetonte Ernährung in Verbindung mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität [91]. Zudem besteht vor allem mit verarbeitetem rotem Fleisch eine moderate Beziehung mit Krebserkrankungen, KHK sowie T2DM [92]. Interventionsstudien zeigen eine Verbesserung zahlreicher metabolischer Parameter, wenn die täglich aufgenommene Fleischmenge reduziert wird [93–95]. Eine hohe Aufnahme von Hämeisen steigert das Risiko für KHK und begünstigt eine Insulinresistenz. Hämeisen erschwert zudem die Glukoseaufnahme in den Muskel. Leguminosen, Hühnerfleisch, Eier, Fisch, Milchprodukte, Nüsse und Vollkorngetreide sollten als Eiweißquelle bevorzugt werden [96].

2.6 Fisch

Für Menschen mit T2DM können die allgemeingültigen Empfehlungen der Österreichischen und Deutschen Gesellschaft für Ernährung, 1 bis 2 Portionen Fisch pro Woche zu verzehren, herangezogen werden.

Der regelmäßige Verzehr von Fisch, insbesondere von fettreichem Fisch (z. B. Lachs, Hering, Makrele), kann das Lipoproteinprofil im Blut positiv beeinflussen und das Risiko für die KHK-Mortalität und den ischämischen Schlaganfall herabsetzen [97]. Die positive Wirkung wird laut wissenschaftlicher Datenlage v. a. durch die Aufnahme der langkettigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) erreicht, wobei hier eine Aufnahme von 250 mg EPA und DHA pro Tag genügt, um die durch koronare Herzkrankheit bedingten Todesfälle vorzubeugen [98]. Diese Menge lässt sich durch den Verzehr von

1–2 Fischmahlzeiten pro Woche, wenn davon 70 g fettreicher Fisch verzehrt werden, abdecken. Allerdings variieren die Gehalte an EPA und DHA je nach Fischart, Fanggebiet, Nahrung oder Fütterung und Zubereitungsart, weshalb die Verzehrmenge von 70 g nur als Orientierungswert angesehen werden kann [99–101]. Eine ausreichende Evidenz, zur Empfehlung eines höheren Fischverzehrs (> 1–2 Portionen/Woche) bei Menschen mit T2DM sowie zur Supplementation langkettiger Omega-3-Fettsäuren (DHA und EPA), liegt nicht vor [26, 102]. Ebenso ist ein deutlich höherer Fischverzehr aus Gründen der Nachhaltigkeit und des Risikos einer zu hohen Aufnahme an unerwünschten Schadstoffen im Fisch (z. B. Methylquecksilber) nicht empfehlenswert. Dennoch herrscht nach Angaben wissenschaftlicher Literatur Einigkeit darüber, dass bei einem Fischverzehr von 1–2 Portionen pro Woche der gesundheitliche Nutzen durch Fischverzehr überwiegt [98, 103]. Beim Kauf von Fisch sollte auf eine nachhaltige Herkunft geachtet werden. Fisch aus Wildfang bietet gegenüber solchem aus Aquakulturen einen ernährungsphysiologischen Vorteil, da eine bessere Fettsäurenzusammensetzung vorliegt [104]. Für den Verzehr von Fisch an sich kann aus Sicht der Datenlage keine signifikante Assoziation hinsichtlich des Risikos für T2DM festgestellt werden [105]. Im Gegensatz dazu werden gesamte Ernährungsmuster, die Fisch einschließen (z. B. Mediterrane Ernährung), mit einem geringeren Risiko für Diabetes in Verbindung gebracht [106].

Abgesehen von den enthaltenen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA gibt es zahlreiche weitere Vorteile von Fischverzehr. Fisch ist ein nährstoffreiches Lebensmittel, das u. a. eine gute Quelle für Vitamin D, Jod, Selen und hochwertiges Protein darstellt [97].

2.7 Zucker und Süßungsmittel

Die WHO empfiehlt maximal 10 % der Gesamtenergiezufuhr aus zugesetztem Zucker zuzuführen. Für Menschen mit Diabetes gibt es keine eigenen Empfehlungen. Da Saccharose als Einfachzucker in isolierter Form, z. B. in Getränken, einen starken Blutglukoseanstieg verursacht, sollten Patient:innen motiviert werden, reinen Zucker weitgehend zu vermeiden und wenn nötig durch Alternativen zu ersetzen, die keinen Einfluss auf den Blutglukoseverlauf haben [107]. Eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden in verarbeiteten Lebensmitteln und „Getränken“ erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtsstabilisierung bzw. eine Gewichtsreduktion sowie eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und der Entstehung einer Fettleber [2, 108].

Eine Ernährungsweise mit einem hohen Anteil an Haushaltszucker (> 20 % der Gesamt-Tagesenergie) führt sowohl bei Menschen ohne Diabetes als auch bei Personen mit Metabolischem Syndrom zu erhöhten Plasma-Triglyzeriden [109]. Die Reaktion der Triglyzeride auf Nahrungszucker ist abhängig von der aufgenommenen Menge und dem gleichzeitigen Konsum anderer Lebensmittel. Dem Zuckerkonsum von Patient:innen mit Metabolischem Syndrom (hohe Plasma-, Triglyzerid-, niedrige HDL-Cholesterinspiegel) muss besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Süßstoffe können das Erreichen einer negativen Energiebilanz unterstützen [110]. Nach derzeitigem Wissen sind sie unter Einhaltung des ADI-Werts („Acceptable Daily Intake“) unbedenklich. Ein möglicher negativer Einfluss auf das Mikrobiom und die Glukosetoleranz wird diskutiert [111]. Es konnte kein Zusammenhang auf die Konzentration von GLP-1, Peptid YY, Ghrelin und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptid (GIP), Glukagon sowie HbA_{1c} gezeigt werden [78, 80, 112]. Somit dürfte der Konsum von Süßstoffen keinen negativen Einfluss auf die Glukose- und Insulinregulierung bei T2DM haben. Für eine endgültige Aussage bedarf es jedoch weiterer Forschung und Langzeitstudien. Es ist jedenfalls darauf zu achten, dass die kalorische Einsparung durch die Verwendung von nicht-kalorischen Süßstoffen und Süßungsmitteln nicht über andere Lebensmittel oder Getränke kompensiert wird.

3 Mahlzeitenfrequenz

Mehr als drei Mahlzeiten pro Tag können oftmals einen Mitgrund einer Gewichtszunahme darstellen. Dies scheint durch eine insgesamt erhöhte Energieaufnahme und den durch häufige Mahlzeiten verursachten erhöhten Insulinspiegel verursacht zu werden [113]. Zudem wird durch häufige Zwischenmahlzeiten das natürliche Hungersignal unterdrückt.

Während frühere Diabetestherapien aufgrund des hohen Hypoglykämierisikos Zwischenmahlzeiten oft notwendig machten, ist es mit den heutigen modernen Therapiemöglichkeiten zuallermeist nicht mehr notwendig, Zwischenmahlzeiten zu essen. Die Entscheidung, welche Mahlzeitenfrequenz für welchen Menschen mit Diabetes optimal ist, sollte individuell, angepasst an die persönlichen Bedürfnisse und die Diabetestherapie, getroffen werden. Zur Gewichtsreduktion bzw. -stabilisierung und für gleichmäßige Blutglukoseverläufe empfiehlt es sich meist ein 3-Mahlzeiten-Prinzip einzuhalten. Intermittierendes Fasten wird im Abschn. 4.3 näher diskutiert.

4 Ernährungsformen und Gewichtsreduktion

4.1 Low Carb/Low Fat

Eine generelle Reduktion der Kohlenhydrataufnahme zur Verbesserung der Stoffwechsellage wird immer wieder diskutiert. Diese Reduktion wird üblicherweise dann unter dem Terminus „Low Carb Diät" subsummiert. Der Ausdruck „low-carb" ist eigentlich falsch – es müsste „low carb high fat" (LCHF) Diät genannt werden [114]. Nach derzeitiger Definition spricht man von einer LCHF-Diät, wenn 50–150 g Kohlenhydrate pro Tag verzehrt werden. Eine Kohlenhydratreduktion wird je nach Intensität in very-low-carb, low-carb und moderate-carb klassifiziert. Letzteres wird mit 130–230 g (26–45 E%) definiert [115]. Eine ketogene Diät, die Extremform der LCHF-Diät, erlaubt einen Kohlenhydratverzehr von 20–50 g pro Tag [116, 117]. Ziel der LCHF-Ernährung bzw. ihrer Extremform, der ketogenen Ernährung, ist, dass durch die Kohlenhydratreduktion weniger Glukose als Energielieferant zur Verfügung steht, der Insulinspiegel sinkt und der Körper durch Lipolyse Energie gewinnt, dies führt auf längere Sicht zu Exsikkose. Nach dieser Hypothese müsste es einen Wert geben, ab dem diese metabolischen Veränderungen auftreten. Eine Kohlenhydratreduktion auf unter 45 % der aufgenommenen Energie kann zu Therapiebeginn mit einer stärkeren Reduktion des HbA1c assoziiert sein. Langfristig ist sie einer Diät mit einem höheren Kohlenhydratanteil nicht überlegen [4, 118].

Zum derzeitigen Zeitpunkt fehlen gute Vergleichsstudien, ob eine LCHF-Ernährung einer „low fat, high carb"-Ernährung bei Menschen mit Diabetes wirklich zu bevorzugen ist. Eine Metaanalyse zeigte, dass zumindest über einen kurzen Zeitraum eine LCHF-Diät zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung und zu einer Gewichtsabnahme bei Personen mit T2DM führt [119]. Eine aktuelle Metaanlyse zeigte, dass low-carb (< 130 g KH/Tag) gegenüber low-fat nach sechs Monaten zu einer höheren Diabetesremission führen könnte, indem signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} unter 6,5 % erreichten. Allerdings waren die Unterschiede bei Remission < 6,5 % ohne Medikation und längerer Intervention nicht mehr signifikant. Die Verbesserung von Triglyceriden und Insulinsensitivität sowie Gewichtsverlust waren vor allem nach 6 Monaten zu beobachten, die sich jedoch nach 12 Monaten verringerten [120, 121]. Eine „very-low-carb"-Diät (< 10 E%) erreichte nach 6 Monaten eine weniger wirksame Gewichtsreduktion als eine low-carb-Diät. Das lässt sich wiederum durch die mangelnde Adhärenz dieser Ernährungsform erklären. Nach sechs Monaten erreichten die Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität, jedoch nach 12 Monaten eine klinisch bedeutsame, aber statistisch nicht signifikante Verschlechterung der Lebensqualität [120, 122].

Noch deutlicher sind diese Resultate bei einer ketogenen Diät sichtbar. Allerdings, wie bei allen extremen Ernährungsformen, ist die Therapieadhärenz eingeschränkt. Da der Verzehr von Kohlenhydraten noch dazu eine angenehme hedonische Wirkung hat, kann eine LCHF-Diät mit verringertem Genuss und Freude verbunden sein. Das wiederum könnte der Grund sein, warum eine längerfristige Einhaltung dieser Diät ein Problem darstellt [123]. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die meisten Patient:innen eine Kohlenhydratreduktion durch eine höhere Fettaufnahme kompensieren. Bei Nichtbeachtung der Qualität der Kohlenhydrate und Fette könnte das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigen. Weiters kann diese Einschränkung der Lebensmittelauswahl mit einem Risiko einer unzureichenden Nährstoffversorgung verbunden sein sowie sich negativ auf die Aufnahme von Ballaststoffen auswirken [123, 124].

Pauschal gesehen dürfte also immer noch die Gesamtkalorienaufnahme der beste Prädiktor für Gewichtsverlust und Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage sein und nicht eine alleinige Reduktion der Kohlenhydrate [114]. Eine kohlenhydratarme Ernährung kann für Personen mit Diabetes und Übergewicht sowie Adipositas eine kurzwirksame (bis zu 6 Monaten) Möglichkeit zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Triglyceride darstellen und sollte unter medizinischer und diätologischer Begleitung erfolgen. Einerseits gilt es zu beachten, dass bei einer Umstellung auf eine kohlenhydratärmere Ernährung das Hypoglykämie-Risiko steigt und somit bei Bedarf die Diabetes-Medikation angepasst werden muss, andererseits ist es durch die Einschränkung der Lebensmittelauswahl besonders von Bedeutung ernährungstherapeutisch zu unterstützen, um eine ausreichende Ballaststoffzufuhr in Form von Vollkornprodukten und Obst sowie Gemüse sicher-

zustellen und die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren gering zu halten [122].

4.2 Mediterrane Ernährung

Die traditionelle mediterrane Ernährung ist ebenfalls als kohlenhydratreduzierte Ernährungsform einzustufen, welche von der ADA und EASD verglichen zu low-carb als übergeordnet eingestuft wird [125]. Der in der Literatur beschriebene Terminus „Mediterrane Diät“ impliziert durch das Wort Diät einen streng abgestimmten Mahlzeitenplan, vielmehr sollte es als eine Art Lebensweise verstanden werden, bei der der Genuss von saisonalen und frischen Mahlzeiten im Vordergrund steht, und die den Verzehr von mehr Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen, Samen, frischem Obst, vollkornreichen Lebensmittel, Olivenöl und Fisch sowie moderaten Konsum von Joghurt, Käse und Eiern und wenig rotem Fleisch vorsieht. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft zeigt die traditionelle mediterrane Ernährungsweise die besseren Erfolge bezüglich der Nüchternblutglukose und des Lipidprofils. Die positiven Auswirkungen auf Gewichtsreduktion, HbA_{1c} und Blutdruck lassen die mediterrane Ernährung neben „low-fat“ und „low-carb“ zu den drei idealen Ernährungsweisen zählen [126–128]. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um den Stellenwert dieser Ernährungsform in der Diabetestherapie zu erheben.

4.3 Intervallfasten

Das immer größer werdende Interesse für intermittierendes Fasten wirft auch die Frage auf, ob dies Vorteile für Menschen mit Diabetes bringen kann. Fasten bedeutet eine gewisse Zeitperiode auf Lebensmittel, Getränke oder beides zu verzichten und hat oftmals religiöse oder spirituelle Hintergründe. Beim Fasten gilt als Ansatzpunkt die Mahlzeitenhäufigkeit zur Gewichtsreduktion und Stoffwechselverbesserung und nicht die qualitative Optimierung der Ernährung. Je nach Art des Fastens werden Zeitangaben vorgegeben, wann Essen erlaubt ist und wann nicht, ohne Angabe von genauen Ernährungsempfehlungen. Dies lässt Fasten auf den ersten Blick unkompliziert und einfach erscheinen. Verbote gibt es meistens nicht und der Verzicht beschränkt sich immer nur auf ein paar Stunden oder Tage in der Woche – Wechselfasten, 5:2 Fasten oder zeitlich begrenztes Fasten, wie 16:8. Das mag die Compliance im Vergleich zu anderen Diäten erhöhen. Jedoch ist oft nicht klar, was am „Festtag“ alles verzehrt werden darf, da eine Ernährungsumstellung nicht im Fokus liegt. Das kann wiederum zu unkontrollierten Schlemmereien führen. Eine ausgewogene, kalorienreduzierte Ernährung wäre nach wie vor das Ziel einer Gewichtsreduktion.

Beobachtungsstudien im Rahmen des Ramadans sehen bei Gesunden nur geringe und vorübergehende metabolische Veränderungen [129–131]. Die Evidenz in Hinblick auf Vorteile einer geringeren Mahlzeitenfrequenz zugunsten einer Verbesserung auf Körpergewicht, Fettmasse und Taillenumfang ist gering [129].

In Metaanalysen zum Intervallfasten finden sich keine Vorteile des Intervallfastens gegenüber einer kontinuierlichen Kalorienrestriktion. Verglichen mit einer unveränderten Kontrolldiät kommt es zu einer signifikant höheren Reduktion von Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck und Triglyceriden, nicht aber von LDL-Cholesterin, Nüchternglukose oder HbA1c [132, 133].

Kleinere randomisierte kontrollierte Studien mit Personen mit Diabetes konnten zeigen, dass intermittierendes Fasten im Vergleich zu Nicht-Fasten, entweder an aufeinanderfolgenden Tagen oder durch Fasten von 16 h oder mehr, zu einem Gewichtsverlust führen kann, allerdings zu keiner Verbesserung des HbA1cs [134]. Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko sei zudem nicht außer Acht zu lassen. Generell liegt derzeit aber nur eine beschränkte Anzahl an qualitativ guter RCTs mit Personen mit Diabetes vor [135–137].

An den Fasttagen können zudem Nebenwirkungen auftreten, da es zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels kommt. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindel, Schlaf-störung, Mundgeruch, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, vermehrtes Kälte-empfinden und Hungergefühl. Fasten ist für Kinder, Jugendliche, Schwangere, Stillende, Senioren mit Erkrankungen, Menschen mit Essstörungen oder chronisch Erkrankte nicht empfehlenswert.

4.4 Formuladiäten

Da 60–90 % der Personen mit T2DM übergewichtig bzw. adipös sind, stellt eine Gewichtsreduktion eine außerordentlich wichtige Säule in der Therapie dar. Formuladiäten gehen mit einer stark hypokalorischen Ernährung einher und fördern besonders bei übergewichtigen und adipösen Personen mit T2DM einen raschen Gewichtsverlust. Bei einer Forumladiät wird mindestens eine Mahlzeit am Tag durch ein kalorienreduziertes Produkt in Form von industriell hergestellten Shakes, Fertigdrinks etc. ersetzt. Dieser wiederum resultiert in den meisten Fällen in einer signifikanten Verbesserung des Glukose- und Fettstoffwechsels [138, 139].

Formuladiäten können als erste Unterstützung dienen und sollen nur unter medizinischer und ernährungstherapeutischer Begleitung zum Einsatz kommen. Ziel sollte aber eine langfristige Umstellung zu einem gesundheitsfördernden Ernährungsverhalten sein.

5 Ernährungsempfehlungen bei Diabetes Typ 1

Die Ernährungsempfehlungen bei Menschen mit T1DM unterscheiden sich nicht von jenen der gesunden Allgemeinbevölkerung. Das Ziel ist eine ausgewogene und bedarfsdeckende Ernährung unter Erreichung nahe-normoglykämischer Werte. Bei be-

stehendem Übergewicht empfiehlt sich eine hypokalorische Ernährung unter diätologischer Begleitung zur langfristigen und nachhaltigen Gewichtsreduktion [140, 141].

Menschen mit prandialer Insulintherapie im Rahmen einer funktionellen Insulintherapie (FIT-Therapie) bzw. Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion [CSII]) wird für den Konsum kohlenhydrathaltiger Lebensmittel die Berechnung und in weiterer Folge Einschätzung des Gehalts an Kohlenhydraten in Gramm bzw. KE und der postprandialen Reaktion des Nahrungsmittels bzw. der Speise empfohlen. Aufgrund von technologischen Fortschritten und um eine länderübergreifende Vereinheitlichung zu ermöglichen, sollen neudiagnostizierte Patient:innen auf Gramm an Kohlenhydraten bzw. KE (1 KE = 10 g Kohlenhydrate) anstelle der bisher üblichen Broteinheiten geschult werden. Als unterstützende Instrumente für die Abschätzung des postprandialen Blutzuckerverlaufs eignen sich der GI und die „Kohlenhydrat-zu-Ballaststoff-Ratio" (KH:Bst-Ratio).

Das Wissen über die postprandiale Wirkung kohlenhydrathaltiger Speisen und Getränke, das Berechnen und Einschätzen von KE bzw. der Kohlenhydratmengen in Gramm sind für die Bestimmung der prandialen Insulindosierung notwendig. Da das Austesten der individuell benötigten Kohlenhydratmenge im Vordergrund steht, kann keine explizite Mengenempfehlung ausgesprochen werden [27, 108, 140]. Das Berechnen und Einschätzen der Kohlenhydratmengen einer Mahlzeit soll in strukturierten Ernährungsschulungen durch spezialisierte Diaetolog:innen erlernt werden.

Für alle Patient:innen mit einem Insulinmangeldiabetes, insbesondere einem T1DM, ist eine ketogene Diät bzw. Very-Low-Carb-Ernährungsweise nicht zu empfehlen, da das Risiko einer Ketoazidose aufgrund einer zu drastischen Insulinreduktion nicht unterschätzt werden darf. Dies kann besonders riskant sein, wenn diese Patient:innen mit SGLT2-Hemmern behandelt werden. Es sind weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation sowie einer längeren Dauer notwendig, um exakte Empfehlungen geben zu können.

Eine individuelle Berücksichtigung der Krankheit inklusive Begleit- und Folgeerkrankungen, der Präferenzen und des Lebensstils des Patienten sind notwendig, um eine geeignete Ernährungsform langfristig umsetzen zu können [2, 27, 108].

Im Update 2023 der Ernährungsempfehlungen für Diabetes mellitus wurden nun lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen angeführt, um bessere praxisbezogene Empfehlungen abgeben zu können. Zudem werden Ernährungsformen wie, low-carb/low-fat, mediterrane Ernährung, Intervallfasten und Formuladiät, in eigenen Kapiteln diskutiert. Abschließend werden Ernährungsempfehlungen bei Diabetes Mellitus Typ 1 angeführt.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt C. Klammer, K. Schindler, R. Bugl, D. Plazek, M. Vötter, T. Kirchner, C. Martino, J. Klammer-Martin, S. Dämon, F. Hoppichler, A. Kautzky-Willer, R. Kruschitz, H. Toplak, M. Clodi, B. Ludvik geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. J. Brix hat von folgenden Unternehmen Forschungunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care. 2012;35(2):434–45. https://doi.org/10.2337/dc11-2216.
2. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731–54. https://doi.org/10.2337/dci19-0014.
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 4. Aufl. Bd. 1. Frankfurt a.M.: Umschau; 2012.
4. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, et al. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. BMJ. 2018;361:k2340. https://doi.org/10.1136/bmj.k2340.
5. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. Diabetes Care. 2008;31(12):2281–3. https://doi.org/10.2337/dc08-1239.
6. Lewgood J, Oliveira B, Korzepa M, et al. Efficacy of dietary and supplementation interventions for individuals with type 2 diabetes. Nutrients. 2021;13(7):2378. https://doi.org/10.3390/nu13072378.
7. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1998;67(3 Suppl):577s–82s. https://doi.org/10.1093/ajcn/67.3.577S.
8. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019;393(10170):434–45. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9.

9. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the academy of nutrition and dietetics: health implications of dietary fiber. J Acad Nutr Diet. 2015;115(11):1861–70. https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003.
10. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. PLoS Med. 2020;17(3):e1003053. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053.
11. Jovanovski E, Khayyat R, Zurbau A, et al. Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2019;42(5):755–66. https://doi.org/10.2337/dc18-1126.
12. Xie Y, Gou L, Peng M, et al. Effects of soluble fiber supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2021;40(4):1800–10. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.032.
13. Shen XL, Zhao T, Zhou Y, et al. Effect of oat β-glucan intake on glycaemic control and insulin sensitivity of diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2016;8(1):39.
14. Bozbulut R, Şanlıer N, Döğer E, et al. The effect of beta-glucan supplementation on glycemic control and variability in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2020;169:108464. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108464.
15. He LX, Zhao J, Huang YS, et al. The difference between oats and beta-glucan extract intake in the management of HbA1c, fasting glucose and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct. 2016;7(3):1413–28. https://doi.org/10.1039/c5fo01364j.
16. Hou Q, Li Y, Li L, et al. The metabolic effects of oats intake in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2015;7(12):10369–87. https://doi.org/10.3390/nu7125536.
17. Lammert A, Kratzsch J, Selhorst J, et al. Clinical benefit of a short term dietary oatmeal intervention in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance: a pilot study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(2):132–4. https://doi.org/10.1055/s-2007-984456.
18. Drzikova B. Haferprodukte mit modifiziertem Gehalt an β-Glucanen und resistenter Stärke und ihre Effekte auf den Gastrointestinaltrakt unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen. 2005.
19. Abbasi NN, Purslow PP, Tosh SM, et al. Oat β-glucan depresses SGLT1- and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). Nutr Res. 2016;36(6):541–52. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.02.004.
20. Wang F, Yu G, Zhang Y, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides derived from oat (Avena sativa L.), buckwheat (Fagopyrum esculentum), and highland barley (Hordeum vulgare trifurcatum (L.) Trofim) proteins. J Agric Food Chem. 2015;63(43):9543–9. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04016.
21. Battilana P, Ornstein K, Minehira K, et al. Mechanisms of action of β-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. Eur J Clin Nutr. 2001;55(5):327–33. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601160.
22. Delgado G, Kleber ME, Krämer BK, et al. Dietary intervention with oatmeal in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus—A crossover study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(9):623–9. https://doi.org/10.1055/a-0677-6068.
23. Delgado GE, Krämer BK, Scharnagl H, et al. Bile acids in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus—The effect of two days of oatmeal treatment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020;128(9):624–30. https://doi.org/10.1055/a-1069-7330.
24. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, et al. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. BMJ. 2018;361:k2139. https://doi.org/10.1136/bmj.k2139.
25. Schlesinger S, Schwingshackl L, Neuenschwander M. Dietary fat and risk of type 2 diabetes. Curr Opin Lipidol. 2019;30(1):37–43. https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000567.
26. Brown TJ, Brainard J, Song F, et al. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2019;l4697:366. https://doi.org/10.1136/bmj.l4697.
27. Association AD. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care. 2020;44(Supplement_1):S53–S72. https://doi.org/10.2337/dc21-S005.
28. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, et al. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. Lancet. 2001;357(9258):746–51. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04166-0.
29. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2015;351:h3978. https://doi.org/10.1136/bmj.h3978.
30. Pfeiffer AFH, Pedersen E, Schwab U, et al. The effects of different quantities and qualities of protein intake in people with diabetes mellitus. Nutrients. 2020;12(2):365. https://doi.org/10.3390/nu12020365.
31. Labonte CC, Chevalier S, Marliss EB, et al. Effect of 10 % dietary protein intake on whole body protein kinetics in type 2 diabetic adults. Clin Nutr. 2015;34(6):1115–21. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.022.
32. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55(4):905–14. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2461-0.
33. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, et al. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54(4):731–40. https://doi.org/10.1007/s00125-010-2027-y.
34. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, et al. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1040–7. https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7263.
35. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):Cd1892. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub5.
36. Jiang Z, Tang Y, Yang L, et al. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2018;50(4):687–94. https://doi.org/10.1007/s11255-017-1713-9.
37. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. Am J Kidney Dis. 2009;53(2):208–17. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.08.009.
38. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute

or chronic kidney disease. Clin Nutr. 2021;40(4):1644–68. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028.
39. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014;37(10):2864–83. https://doi.org/10.2337/dc14-1296.
40. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2008;88(3):660–6. https://doi.org/10.1093/ajcn/88.3.660.
41. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(4):Cd2181. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002181.pub2.
42. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. N Engl J Med. 2003;348(21):2074–81. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022637.
43. Ellinger S, Stehle P. Efficacy of vitamin supplementation in situations with wound healing disorders: results from clinical intervention studies. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12(6):588–95. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328331a5b5.
44. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Nutritional effects of zinc on metabolic syndrome and type 2 diabetes: mechanisms and main findings in human studies. Biol Trace Elem Res. 2019;188(1):177–88. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1611-8.
45. Wang X, Wu W, Zheng W, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2019;110(1):76–90. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz041.
46. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin resistance is inversely associated with the status of vitamin D in both diabetic and non-diabetic populations. Nutrients. 2021;13(6):1742. https://doi.org/10.3390/nu13061742.
47. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-Hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3097–110. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024.
48. Li X, Liu Y, Zheng Y, et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018;10(3):375.
49. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2020;161:105098. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105098.
50. Zhao F, Pan D, Wang N, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2022;200(2):516–25. https://doi.org/10.1007/s12011-021-02693-3.
51. Stróżyk A, Osica Z, Przybylak JD, et al. Effectiveness and safety of selenium supplementation for type 2 diabetes mellitus in adults: a systematic review of randomised controlled trials. J Hum Nutr Diet. 2019;32(5):635–45. https://doi.org/10.1111/jhn.12670.
52. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, et al. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index—A population-based study. Bone. 2006;39(2):385–91. https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.01.143.
53. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(6):471–6. https://doi.org/10.1002/dmrr.644.
54. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. Acta Diabetol. 2002;39(4):209–13. https://doi.org/10.1007/s005920200036.
55. Peters KE, Chubb SAP, Davis WA, et al. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. PLoS ONE. 2013;8(9):e74355. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074355.
56. Håglin L, Törnkvist B, Bäckman L. Prediction of all-cause mortality in a patient population with hypertension and type 2 DM by using traditional risk factors and serum-phosphate,-calcium and-magnesium. Acta Diabetol. 2007;44(3):138–43. https://doi.org/10.1007/s00592-007-0254-6.
57. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. J Hum Nutr Diet. 2017;30(5):621–33. https://doi.org/10.1111/jhn.12454.
58. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. Diabet Med. 2013;30(12):1487–94. https://doi.org/10.1111/dme.12250.
59. Dong J-Y, Xun P, He K, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Care. 2011;34(9):2116–22. https://doi.org/10.2337/dc11-0518.
60. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840. https://doi.org/10.1136/bmj.a1840.
61. Hasanain B, Mooradian AD. Antioxidant vitamins and their influence in diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2002;2(5):448–56. https://doi.org/10.1007/s11892-002-0110-6.
62. Manya K, Champion B, Dunning T. The use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes in Sydney. BMC Complement Altern Med. 2012;12(1):2. https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-2.
63. Medagama AB, Bandara R. The use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective? Nutr J. 2014;13(1):102. https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-102.
64. Chen G-C, Tong X, Xu J-Y, et al. Whole-grain intake and total, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2016;104(1):164–72. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122432.
65. Aune D. Plant foods, antioxidant biomarkers, and the risk of cardiovascular disease, cancer, and mortality: a review of the evidence. Adv Nutr. 2019;10(Suppl_4):S404–S21. https://doi.org/10.1093/advances/nmz042.
66. Zhang B, Zhao Q, Guo W, et al. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr. 2018;72(1):57–65. https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.149.
67. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Effect of legumes as part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabe-

tes mellitus: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2012;172(21):1653–60. https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.70.
68. WHO. A healthy lifestyle—WHO recommendations. 2021. https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations. Zugegriffen: 18. Aug. 2022.
69. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet. 2019;393(10170):447–92. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
70. Ding M, Pan A, Manson JE, et al. Consumption of soy foods and isoflavones and risk of type 2 diabetes: a pooled analysis of three US cohorts. Eur J Clin Nutr. 2016;70(12):1381–7. https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.117.
71. Yang B, Chen Y, Xu T, et al. Systematic review and meta-analysis of soy products consumption in patients with type 2 diabetes mellitus. Asia Pac J Clin Nutr. 2011;20(4):593–602.
72. Ma J, Stevens JE, Cukier K, et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(9):1600–2. https://doi.org/10.2337/dc09-0723.
73. Tricò D, Baldi S, Tulipani A, et al. Mechanisms through which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance. Diabetologia. 2015;58(11):2503–12. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3710-9.
74. Nouripour F, Mazloom Z, Fararouei M, et al. Protein and carbohydrate distribution among the meals: effect on metabolic parameters of patients with type 2 diabetes: a single-blinded randomised controlled trial. Br J Nutr. 2021;125(9):1007–16. https://doi.org/10.1017/s0007114520001944.
75. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, Papandreou C, et al. Dietary patterns emphasizing the consumption of plant foods in the management of type 2 diabetes: a narrative review. Adv Nutr. 2019;10(Suppl_4):S320–S31. https://doi.org/10.1093/advances/nmy102.
76. TSAC, N. The Scientific Advisory Committee on Nutrition recommendations on carbohydrates, including sugars and fibre. 2015.
77. European Commission. Health promotion and disease prevention knowledge gateway: sugars and sweeteners. I. https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/sugars-sweeteners_en. Zugegriffen: 04.09.2022.
78. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. Regul Toxicol Pharmacol. 2008;51(1):37–41. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.02.006.
79. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. Diabetes Care. 2012;35(5):959–64. https://doi.org/10.2337/dc11-2424.
80. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. J Am Diet Assoc. 2003;103(12):1607–12. https://doi.org/10.1016/j.jada.2003.09.021.
81. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, et al. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2016;103(4):1111–24. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123216.
82. Hove KD, Brøns C, Færch K, et al. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. Eur J Endocrinol. 2015;172(1):11–20. https://doi.org/10.1530/eje-14-0554.
83. Panahi S, Tremblay A. The potential role of yogurt in weight management and prevention of type 2 diabetes. J Am Coll Nutr. 2016;35(8):717–31. https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1102103.
84. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. BMC Med. 2011;9:125. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-125.
85. Praagman J, Beulens JW, Alssema M, et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. Am J Clin Nutr. 2016;103(2):356–65. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122671.
86. Hruby A, Ma J, Rogers G, et al. Associations of dairy intake with incident prediabetes or diabetes in middle-aged adults vary by both dairy type and glycemic status. J Nutr. 2017;147(9):1764–75. https://doi.org/10.3945/jn.117.253401.
87. Pimpin L, Wu JH, Haskelberg H, et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. PLoS ONE. 2016;11(6):e158118. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158118.
88. Jakubowicz D, Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. J Nutr Biochem. 2013;24(1):1–5. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.07.008.
89. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. J Intern Med. 2017;281(2):106–22. https://doi.org/10.1111/joim.12543.
90. Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? Proc Nutr Soc. 2016;75(3):233–41. https://doi.org/10.1017/s0029665115004255.
91. Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH, et al. Red and processed meat consumption and risk for all-cause mortality and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Ann Intern Med. 2019;171(10):703–10. https://doi.org/10.7326/m19-0655.
92. Vernooij RWM, Zeraatkar D, Han MA, et al. Patterns of red and processed meat consumption and risk for cardiometabolic and cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Ann Intern Med. 2019;171(10):732–41. https://doi.org/10.7326/m19-1583.
93. Murphy KJ, Thomson RL, Coates AM, et al. Effects of eating fresh lean pork on cardiometabolic health parameters. Nutrients. 2012;4(7):711–23. https://doi.org/10.3390/nu4070711.
94. Bergeron N, Chiu S, Williams PT, et al. Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2019;110(1):24–33. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz035.
95. Murphy KJ, Parker B, Dyer KA, et al. A comparison of regular consumption of fresh lean pork, beef and chicken on body composition: a randomized cross-over trial. Nutrients. 2014;6(2):682–96. https://doi.org/10.3390/nu6020682.
96. Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological

and pathological processes. Nutrients. 2014;6(3):1080–102. https://doi.org/10.3390/nu6031080.
97. Dinter J, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Lorkowski S, Wolfram G. Fish intake and prevention of selected nutrition-related diseases. Ernahr Umsch. 2016;63(7):148–54.
98. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health. Evaluating the risks and the benefits. JAMA. 2006;296(15):1885–99. https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1885.
99. Seierstad SL, Seljeflot I, Johansen O, et al. Dietary intake of differently fed salmon; the influence on markers of human atherosclerosis. Eur J Clin Invest. 2005;35(1):52–9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01443.x.
100. Henriques J, Dick JR, Tocher DR, et al. Nutritional quality of salmon products available from major retailers in the UK: Content and composition of n-3 long-chain PUFA. Br J Nutr. 2014;112(6):964–75. https://doi.org/10.1017/S0007114514001603.
101. Aidos I, van der Padt A, Luten JB, et al. Seasonal changes in crude and lipid composition of herring fillets, byproducts, and respective produced oils. J Agric Food Chem. 2002;50(16):4589–99. https://doi.org/10.1021/jf0115995.
102. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540–50. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989.
103. EFSA. Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. 2015. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/. Zugegriffen: 29. Aug. 2022.
104. Renner B, Arens-Azevedo U, Watzl B, et al. DGE-Positionspapier zur nachhaltigeren Ernährung. Ernährungsumschau. 2021;2021(68):144–54.
105. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2017;32(5):363–75. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0246-y.
106. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary patterns and type 2 diabetes: A systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. J Nutr. 2017;147(6):1174–82. https://doi.org/10.3945/jn.116.242552.
107. WHO. WHO global report on diabetes 2016. 2016.
108. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet Med. 2018;35(5):541–7. https://doi.org/10.1111/dme.13603.
109. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, et al. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. J Nutr. 2008;138(6):1039–46. https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1039.
110. Wiebe N, Padwal R, Field C, et al. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. BMC Med. 2011;9:123. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-123.
111. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. Cell. 2022;185(18):3307–3328.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016.
112. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive sweeteners and glycaemic control. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(12):49. https://doi.org/10.1007/s11883-019-0814-6.
113. Ekmekcioglu C, Touitou Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. Obes Rev. 2011;12(1):14–25. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00716.x.
114. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? Eur J Nutr. 2018;57(4):1301–12. https://doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y.
115. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. Nutrition. 2015;31(1):1–13. https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011.
116. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2016;33(2):148–57. https://doi.org/10.1111/dme.12964.
117. VanItallie TB, Nufert TH. Ketones: metabolism's ugly duckling. Nutr Rev. 2003;61(10):327–41. https://doi.org/10.1301/nr.2003.oct.327-341.
118. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e354. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2016-000354.
119. Dyson P. Low carbohydrate diets and type 2 diabetes: what is the latest evidence? Diabetes Ther. 2015;6(4):411–24. https://doi.org/10.1007/s13300-015-0136-9.
120. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ. 2021;372:m4743. https://doi.org/10.1136/bmj.m4743.
121. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020;369:m696. https://doi.org/10.1136/bmj.m696.
122. Singh M, Hung ES, Cullum A, et al. Lower carbohydrate diets for adults with type 2 diabetes. Diabet Med. 2022;39(3):e14674. https://doi.org/10.1111/dme.14674.
123. Barber TM, Hanson P, Kabisch S, et al. The low-carbohydrate diet: Short-term metabolic efficacy versus longer-term limitations. Nutrients. 2021;13(4):1187. https://doi.org/10.3390/nu13041187.
124. Scott PM. Which diet is better-low-fat or low-carb? JAAPA. 2006;19(1):49. https://doi.org/10.1097/01720610-200601000-00010.
125. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669–701. https://doi.org/10.2337/dci18-0033.
126. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Epidemiol. 2018;33(2):157–70. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0352-x.
127. Schwingshackl L, Hoffmann G, Iqbal K, et al. Food groups and intermediate disease markers: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Am J Clin Nutr. 2018;108(3):576–86. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy151.
128. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. BMJ. 2019;366:l2368. https://doi.org/10.1136/bmj.l2368.
129. Faris MA-I, Jahrami H, BaHammam A, et al. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on gluco-

metabolic markers in healthy subjects. Diabetes Res Clin Pract. 2020;165:108226. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108226.
130. Mirmiran P, Bahadoran Z, Gaeini Z, et al. Effects of Ramadan intermittent fasting on lipid and lipoprotein parameters: An updated meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29(9):906–15. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.05.056.
131. Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, et al. Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2019;11(2):478. https://doi.org/10.3390/nu11020478.
132. Schwingshackl L, Zähringer J, Nitschke K, et al. Impact of intermittent energy restriction on anthropometric outcomes and intermediate disease markers in patients with overweight and obesity: systematic review and meta-analyses. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(8):1293–304. https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1757616.
133. Park J, Seo YG, Paek YJ, et al. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2020;111:154336. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154336.
134. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:106–12. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.010.
135. Parr EB, Devlin BL, Lim KHC, et al. Time-restricted eating as a nutrition strategy for individuals with type 2 diabetes: a feasibility study. Nutrients. 2020;12(11):3228. https://doi.org/10.3390/nu12113228.
136. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic impact of intermittent fasting in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):902–11. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa926.
137. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. Diabetes Res Clin Pract. 2019;151:11–9. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.022.
138. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541–51. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33102-1.
139. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344–55. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30068-3.
140. Kröger J, Siegmund T, Schubert-Olesen O, et al. AGP and nutrition—Analysing postprandial glucose courses with CGM. Diabetes Res Clin Pract. 2021;174:108738. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108738.
141. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care. 1997;20(4):537–44. https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02187-3

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023)

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

Angenommen: 3. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Lebensstil, insbesondere regelmäßige körperliche Aktivität, ist ein wichtiger Bestandteil in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus und sollte fester Bestandteil jeglicher Betreuung von Patient:innen sein. Es besteht breiter Konsens, dass eine effiziente Diabetes-Prävention und Therapie in den meisten Fällen auch von einer Modifikation des Lebensstils begleitet sein muss.
Ziele der Förderung der körperlichen Aktivität sind zunächst das Training des Herz-Kreislaufsystems, Kräftigung der Muskulatur, Steigerung des Energieumsatzes und die Reduktion von Inaktivität. Für einen substanziellen gesundheitlichen Nutzen sind wöchentlich mindestens 150 min aerobe körperliche Aktivität mit mittlerer oder höherer Intensität und zusätzlich muskelkräftigende Bewegungen erforderlich.
Das Ausmaß des positive Effektes von Bewegung steht in direktem Verhältnis zum Grad der erreichten kardiorespiratorischen Fitness, und kann nur durch entsprechendes Training aufrechterhalten werden. Körperliches Training ist in jedem Alter für beide Geschlechter wirksam und effektiv. Durch die Reduktion der Insulinresistenz und funktionelle Verbesserung der Insulinsekretion hat körperliches Training positiven Einfluss auf die Glykämie und zusätzlich wird das kardiovaskuläre Risiko gesenkt.
Im Speziellen hat Training nicht nur positiven Einfluss auf die Glykämie durch Verbesserung der Insulinresistenz und funktionelle Verbesserung der Insulinsekretion zu nehmen, sondern ist auch in der Lage, das kardiovaskuläre Risiko zu senken.
Inaktivität per se gilt unabhängig vom Konstrukt der körperlichen Aktivität als Risikofaktor. Insbesondere langandauernde sitzende Tätigkeit soll vermieden werden.
Standardisierte, regionale und angeleitete Bewegungsprogramme sind bestens geeignet, um ein ausreichendes wöchentliches Ausmaß an gesundheitsfördernder körperlicher Aktivität zu erreichen. Zusätzlich fordert die Österreichische Diabetes Gesellschaft die Position der Bewegungsberater:in als fixen Bestandteil eines multidisziplinären Behandlungsansatzes. Leider gab es in den letzten Jahren weder im Aufbau standardisierter Bewegungsangebote noch in der Bewegungsberatung erfolgsversprechende Entwicklungen.

Schlüsselwörter Körperliche Aktivität · Inaktivität · Standardisierte Bewegungsprogramme · Kardiaovaskuläres Risiko · Bewegungberatung

C. Francesconi
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland, Alland, Österreich

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

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

O. Moser (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für , Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Institut für Sportwissenschaft, Universität Bayreuth, Bayreuth, Deutschland
othmar.moser@medunigraz.at

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

C. Lackinger
Österreichische Gesellschaft für Public Health, Wien, Österreich

Lifestyle: physical activity and training as prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2023)

Summary Lifestyle, in general and particularly regular physical activity, is known to be an important component in the prevention and therapy of type 2 diabetes. To gain substantial health benefits, a minimum of 150 min of moderate or vigorous intense aerobic physical activity and muscle strengthening activities per week should be performed. Additionally, inactivity should be recognized as health hazard and prolonged episodes of sitting should be avoided.
Especially exercise is not only efficient in improving glycaemia by lowering insulin resistance and enhance insulin secretion, but to reduce cardiovascular risk. The positive effect of training correlates directly with the amount of fitness gained and lasts only as long as the fitness level is sustained. Exercise training is effective in all age groups and for all genders. It is reversible and reproducible.
Standardized, regional and supervised exercise classes are well known to be attractive for adults to reach a sufficient level of health enhancing physical activity. Additionally, based on the large evidence of exercise referral and prescription, the Austrian Diabetes Associations aims to implement the position of a "physical activity adviser" in multi-professional diabetes care. Unfortunately, the implementation of booth—local exercise classes and advisers is missing so far

Keywords Health enhancing physical activity · Standardised exercise programme Cardovasculär risk · Physical activity counselling

Grundlagen und Nutzen

Regelmäßige Bewegung und damit verbunden eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist für alle Menschen gesundheitswirksam. Im Besonderen profitieren jedoch Menschen mit metabolischem Syndrom bzw. Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) von Bewegung. Körperliche Aktivität bildet die Grundlage jeder Therapie und ist nicht nur eine Ergänzung der medikamentösen Maßnahmen. Die Ursache liegt in der Erkrankung zugrunde liegenden Insulinresistenz, welche sowohl durch Ausdauer- als auch durch Krafttraining grundlegend beeinflusst werden kann [1–7].

Durch Ausdauertraining kommt es zur effizienteren Aufnahme und Verstoffwechselung von Glukose in der Muskelzelle. Da die Muskulatur 50–70 % der aufgenommenen Glukose verbraucht, ist eine weitgehende Normalisierung des Glukosestoffwechsels in der Muskelzelle essentiell für eine Verbesserung der Insulinresistenz insgesamt [8, 9]. Krafttraining kann über einen zusätzlichen Glukosetransporter die Glukoseaufnahme in die Zelle verbessern und bewirkt durch Zunahme der Muskelmasse vor allem eine Bedarfserhöhung und eine Steigerung des Grundumsatzes, verbunden mit einer positiven Beeinflussung der Gewichtsentwicklung (Gewichtsreduktion), was vor allem bei zumeist sarkopenen, adipösen Stoffwechselpatient:innen von Vorteil ist. Zusätzlich kommt es durch die erhöhte Muskelmasse zu besserer Gelenks- und Wirbelsäulenstabilität, verringerter Morbidität betreffend Stürze und Folgeschäden sowie positiver Beeinflussung von Osteoporose und deren Folgen [10, 11]. Insbesondere bei älteren und kardiorespiratorisch eingeschränkten Individuen ist Krafttraining auf Grund des geringeren Trainingsumfanges und Aufwandes oft einfacher einzusetzen, sollte aber wenn immer möglich durch Ausdauertraining ergänzt werden [12, 13].

Prävention des T2DM

Für einen substantiellen gesundheitlichen Nutzen sollten erwachsene Frauen und Männer wöchentlich mindestens 150 min aerobe Aktivität mit mindestens mittlerer Intensität erreichen (oder 75 min mit höherer Intensität bzw. eine äquivalente Kombination aus beiden) und zusätzlich muskelkräftigende Übungen durchführen [14]. Für einen weitreichenden gesundheitlichen Nutzen wäre das doppelte Ausmaß erforderlich. Mittlere Intensität ist definiert mit einem Energieverbrauch von 3–6 METs [15]. Naturgemäß ist jede Bewegung besser als keine Bewegung, aber die gesundheitlichen Effekte von körperlicher Aktivität mit leichter Intensität sind deutlich geringer als jene mit mittlerer oder hoher Intensität [16]. Laut den nationalen Bewegungsempfehlungen ist der Wechsel von körperlich inaktiv zu ein wenig aktiv ein erster, wichtiger Schritt. Auch die aktuellen Leitlinien der American Diabetes Associaton thematisieren erstmalig, dass Alltagsaktivität wichtig ist – vorrangig um Perioden mit Inaktivität zu unterbrechen. Wichtig ist jedoch die Unterscheidung, dass körperliches Training eine spezifische Form der körperlichen Aktivität ist, mit dem klaren Ziel, die Fitness und Leistungsfähigkeit zu verbessern. Dennoch sind sowohl die Alltagsaktivität als auch das körperliche Training wichtig in der Prävention und Therapie des Diabetes Mellitus Typ2.

Gegenwärtig gibt es in Österreich nur wenige Studien, welche das Erreichen der Bewegungsempfehlungen untersuchte: bei der körperlich aktivsten Altersgruppe der österreichischen Allgemeinbevölkerung, den 20- bis 29-Jährigen, erreichen lediglich 39,4 % die Bewegungsempfehlungen. Selbst bei Medizinstudent:innen erreicht diese nur eine Minderheit [17]. Im Euro Heart Survey wurde gar gezeigt, dass 86 % der männlichen und 94 % der weiblichen Patient:innen die Empfehlungen für körperliche Aktivität in den Leitlinien nicht erfüllten [18]. Dabei ist seit Jahren bekannt, dass gezielte körperliche Aktivität besser geeignet ist, um die Zahl an Diabetes-Neuerkrankungen zu reduzieren als die herkömmliche Medikation ([19–21]; Tab. 1).

Tab. 1 Körperliche Aktivität und Inaktivität in der Prävention und Therapie des T2DM. (Aus [22])

Aerobe Aktivität	
Umfang mit mittlerer Intensität	≥ 150 min pro Woche
Oder Umfang mit höherer Intensität Regelmäßigkeit	≥ 75 min pro Woche ≥ 3 × pro Woche
Muskelkräftigende Aktivität	
Regelmäßigkeit	≥ 2 × pro Woche
Intensität	Hypertrophie- oder Kraftausdauertraining
Umfang	9 Muskelgruppen mit jeweils 4 Sätzen pro Woche
Alltagsaktivität	
Aktivitäten mit leichter Intensität	Jegliche Aktivität, auch mit leichter Intensität ist zu fördern
Inaktivität	Jede Bewegung ist besser als keine. Regelmäßige körperliche Aktivität muss in den Alltag integriert werden

Die Empfehlungen für Umfang und Intensität von körperlicher Aktivität von Seiten der Österreichischen Diabetes Gesellschaft sind in Analogie zu den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [23–28] (ADA level A, CDA Grade B level 2, NVL A): siehe Tab. 1. Diese sind auch ident mit den aktuellen nationalen Bewegungsempfehlungen für Erwachsene – mit oder ohne chronische Einschränkungen. Diese schließen auch explizit Menschen mit Diabetes Mellitus Typ2 mit ein [16]. Sollten Personen auf Grund ihrer chronischen Erkrankung die Empfehlungen nicht umsetzten können, sollten sie dennoch soweit wie möglich körperlich aktiv sein und Inaktivität vermeiden.

Therapie des T2DM

Die Art, Dauer, Intensität und der wöchentliche Umfang an körperlicher Aktivität in der Therapie unterscheidet sich per se nicht von den Bewegungsempfehlungen in der Prävention.

Ältere oder behinderte Menschen sollen nach Maßgabe ihrer Möglichkeiten ebenfalls die obigen Ziele anstreben und zusätzlich ein Gleichgewichts- und Flexibilitätstraining durchführen.

Die gezielte Beratung, das Erarbeiten persönlicher Zielsetzungen, das Protokollieren der Aktivitäten, Kontrolle und Besprechung der Protokolle sowie kontinuierliche Motivation dienen dem niederschwelligen Zugang und der Überwindung von Widerständen von Seiten der Patient:innen (CDA Grade B Level 2). Jedenfalls soll eine möglichst genaue Bewegungsanleitung mit den Patient:innen besprochen werden, um die Umsetzung zu erleichtern [29, 30]. Dazu gehört:

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

Einschränkungen

Es gibt keine Kontraindikation für Bewegungstherapie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus, jedoch muss auf bestehende Komorbiditäten Rücksicht genommen werden, um Schäden zu vermeiden [31, 32]. Diabetische makro-/mikrovaskuläre Komplikationen, die eine spezielle Abklärung bzw. Aufklärung der Patient:innen notwendig machen, sind:

- Proliferative Retinopathie (cave: Blutdruckspitzen: Kraftausdauer- statt Hypertrophietraining; moderates statt intensives Ausdauertraining),
- Periphere Diabetische Neuropathie (cave: Druckstellen und Charcotfrakturen), autonome Neuropathie,
- Klinisch symptomatische koronare Herzerkrankung/Herzinsuffizienz (Ergometrie, Herzfrequenzgesteuertes Training),
- Möglichkeit der Hypoglykämie: bei Therapie mit Insulinsekretagoga und/oder Insulin muss die Patient:in über die Möglichkeit einer durch Bewegung ausgelösten Unterzuckerung aufgeklärt und die entsprechenden Gegenmaßnahmen besprochen werden (ADA ohne Angabe von Evidenzgrad, CDA Grad D + Consensus).

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

Routinemäßige Belastungsuntersuchungen bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne koronare Herzkrankheit werden nicht empfohlen [33]. Ein Bewegungsprogramm mit leichter oder mittlerer Intensität kann bei asymptomatischen Patient:innen mit normalem Ruhe-EKG und ohne bekannter kardiovaskulärer Begleiterkrankung auch ohne vorheriger Belastungsuntersuchung umgesetzt werden [1]. Selbstverständlich ist eine genaue Anamnese und Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren unerlässlich in der Betreuung von Menschen mit T2DM. Auch wenn eine routinemäßige Belastungsuntersuchung nicht empfohlen wird, ist dennoch für eine effiziente und risikoarme Trainingssteuerung, der Dokumentation des Trainingserfolgs, sowie zur Objektivierung der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren eine symptomlimitierte Ergometrie unabdingbar [34].

Inaktivität

Inaktivität wurde lange Zeit als das untere Ende eines Aktivität-Kontinuums gesehen, jedoch ist diese Betrachtung nicht mehr zeitgemäß [35, 36]. Das Ausmaß

Tab. 2 Übersicht über die Tätigkeiten in der Bewegungsberatung. (Aus [22])

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

der Inaktivität beträgt in Europa bereits mehr als 40 h pro Woche [37]. Moderne Büroarbeit wird zum überwiegenden Anteil im Sitzen verbracht und steht somit kausal im Zusammenhang mit Inaktivität. Demnach wird 77 % der Büroarbeitszeit körperlich inaktiv verbracht [38]. Generell können auch Personen, welche die Kriterien der Bewegungsempfehlungen erreichen, durch ununterbrochene sitzende Tätigkeit einem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt sein. Das systematische Unterbrechen von sitzender Tätigkeit nach idealerweise 30 min bringt bereits sowohl kurzfristige Effekte, einen gesteigerten Blutfluss und beeinflusst die Glukosekonzentration, als auch langfristig werden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie Diabetes mellitus assoziierte Morbidität und Mortalität reduziert [39–42]. Die nationalen Bewegungsempfehlungen beschreiben, dass langandauerndes Sitzen überhaupt vermieden, und immer wieder durch Bewegung unterbrochen werden sollte [16]. Folglich sollten der Arbeitsalltag, der Arbeitsweg und die Freizeit möglichst viel körperliche Aktivität und körperliches Training beinhalten.

Schnittstellenmanagement als eine zentrale Herausforderung

Internationale Leitlinien haben bereits erkannt, dass die zukünftigen Herausforderungen im Bereich der Förderung der körperlichen Aktivität darin liegen, dass Zugänge zu geeigneten regionalen Einrichtungen, welche standardisierte Bewegungsprogramme umsetzen können, gefunden und gefestigt werden müssen [43]. Sportvereine spielen hier eine wichtige Rolle, und es konnte gezeigt werden, dass standardisierte Sportvereinsprogramme nicht nur das Ausmaß der körperlichen Aktivität erhöhen, sondern auch die Fitness signifikant verbessern [44]. Die Zusammenarbeit zwischen dem Gesundheitssystem und regionalen Sportvereinen hat somit durchwegs Potenzial, das aber noch nicht Ansatzweise zu einer flächendeckenden Versorgung mit Bewegungsprogrammen geführt hat [45]. Selbst in den wenigen Fällen, wo geeignete, zielgruppenspezifische Bewegungsprogramme vorhanden sind, gibt es viele Barrieren in der Empfehlung dieser Programme [46]. Als häufige Barrieren werden oft genannt: Zeitmangel (92 %), fehlende Standardisierung des Schnittstellenmanagements (88 %) oder geringe Patient:innenencompliance (32 %) [47]. Jedoch wurde bereits gezeigt, dass knapp 50 % der Patient:innen in einer Diabetes-Ambulanz Interesse an einem zielgruppenspezifischen Bewegungsprogramm haben.

Immerhin knapp ¼ aller Patient:innen hat in weiterer Folge ein Bewegungsprogramm aktiv in Anspruch genommen [44].

Als Lösungsansatz fordert die ÖDG die Position der Bewegungsberater:in zu etablieren und beruft sich auf eine breite Evidenz betreffend „exercise referral“ und „exercise prescription“ [48–53]. Das ÖDG-Positionspapier zur Bewegungsberat:in basiert auf dieser breiten Evidenz und leitet daraus folgende Handlungsfelder ab:

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

Nach einer erfolgreichen Erstberatung sind quartalsweise Folgeberatungen geplant.

Das Ziel der ÖDG für die nächsten Jahre ist die dauerhafte Implementierung der Bewegungsberatung im ambulanten und niedergelassenen Bereich (http://

www.oedg.org/pdf/1410_Positionspapier_Bewegungsberater.pdf) (Tab. 2).

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt C. Francesconi, J. Niebauer, P. Haber, O. Moser, R. Weitgasser und C. Lackinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009;119(25):3244–62.
2. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291(1):99–107. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00587.2005.
3. Barakat A, Williams KM, Prevost AT, Kinmonth AL, Wareham NJ, Griffin SJ, et al. Changes in physical activity and modelled cardiovascular risk following diagnosis of diabetes: 1 -year results from the ADDITION-Cambridge trial cohort. Diabet Med. 2013;30(2):233–8.
4. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Kenny GP. Comparison of strength development with resistance training and combined exercise training in type 2 diabetes. Scand J Med Sci Sports. 2012;22(4):e45–54.
5. Blüher M, Bullen JWJ, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2310–6.
6. Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V, Paschke R, et al. Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(4):895–900.
7. Sixt S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. Eur Heart J. 2010;31(1):112–9.
8. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. JAMA. 1984;252(5):645–9.
9. Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, Schelbert HR, Schindler TH. The influence of insulin resistance, obesity, and diabetes mellitus on vascular tone and myocardial blood flow. Curr Cardiol Rep. 2012;14(2):217–25.
10. Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. Nutr Res Pract. 2010;4(4):259–69.
11. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. Int J Med Sci. 2006;18(4):19–27.
12. Tan S, Li W, Wang J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. J Sports Sci Med. 2012;11(3):495–501.
13. Niebauer J, Schreier MM, Bauer U, Reiss J, Osterbrink J, Iglseder B. Combined endurance and resistance training during geriatric day care improve exercise capacity, balance and strength. Sports Orthop Traumatol. 2018;34(1):15–22.
14. U.S. Department of Health Human services. 2008 physical activity guidelines for americans. 2007.
15. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr., Tudor-Locke C, et al. 2011 compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(8):1575–81.
16. Titze S, Lackinger C, Fessl C, Dorner TE, Zeuschner V. Österreichische Bewegungsempfehlungen für Erwachsene und ältere Erwachsene ohne und mit Körper-, Sinnes- oder Mentalbehinderung sowie für Menschen mit chronischen Erkrankungen. Gesundheitswesen. 2020;82(03):S170–S6.
17. Lackinger C, Dorner TE. Achievement of physical activity recommendation and activity levels in students of human medicine compared with the general Austrian population aged between 20 and 29 years. Wien Med Wochenschr. 2015;19:116–23.
18. Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert KC, Storp D, Molling J, et al. Euro heart failure survey. Medical treatment not in line with current guidelines. Z Kardiol. 2005;94(8):510–5.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343–50.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
21. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish diabetes prevention study. Lancet. 2006;368(9548):1673–9.
22. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Weitgasser R, Lackinger C (2019) Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr 131:61–66. https://doi.org/10.1007/s00508-019-1457-x
23. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. IEEE Trans Med Imaging. 2014;91(16):22.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. Diabetes Care. 2012;35(1):S11–63.

25. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabet Med. 2006;23(6):579–93. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x.
26. Colberg S, Sigal R, Fernhall B, Regensteiner J, Blissmer B, Rubin R, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American college of sports medicine and the American diabetes association: joint position statement. Diabetes Care. 2010;33(12):147–67.
27. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy—the public health message. Scand J Med Sci Sports. 2012;22(4):e24–8.
28. Weitgasser R, Niebauer J. Life-style modification. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(2):7–9.
29. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports. 2006;16(1):3–63.
30. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with type 2 diabetes. Evidence and guidelines. Diabet Med. 2007;24:809–16.
31. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian diabetes and exercise study (IDES). Arch Intern Med. 2010;170(20):1794–803.
32. Lackinger C, Lamprecht T, Winhofer Y, Kosi L, Kautzky-Willer A. Recruitment of patients with type 2 diabetes for target group specific exercise programs at an outpatient department of a medical university: a factor analysis. Wien Klin Wochenschr. 2011;123(11):350–3.
33. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care. 2007;30(10):2729–36.
34. Al-Mallah MH, Juraschek SP, Whelton S, Dardari ZA, Ehrman JK, Michos ED, et al. Sex differences in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: the Henry Ford ExercIse Resting (FIT) Project. Mayo Clin Proc. 2016;91(6):755–62.
35. Department of Health. Physical activity and sedentary behaviour guidelines for adults. 2014. S. 18–64.
36. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(13):15.
37. Ng SW, Popkin BM. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. Obes Rev. 2012;13(8):659–80.
38. Thorp AA, Healy GN, Winkler E, Clark BK, Gardiner PA, Owen N, et al. Prolonged sedentary time and physical activity in workplace and non-work contexts: a cross-sectional study of office, customer service and call centre employees. Int J Behav Nutr Phys Act. 2012;9(1):128. https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-128.
39. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06. Eur Heart J. 2011;32(5):590–7.
40. Dunstan DW, Howard B, Healy GN, Owen N. Too much sitting—a health hazard. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(3):368–76.
41. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, Johnston JD, Wallace JP. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(4):843–9.
42. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(1):S53–S72.
43. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(8):2532–53.
44. Lackinger C, Haider S, Kosi L, Harreiter J, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Potential of a sports club-based exercise program for improving physical activity in type 2 diabetes mellitus. J Phys Act Health. 2015;12(9):1221–8.
45. Lackinger C, Wilfinger J, Mayerhofer J, Strehn A, Dick D, Dorner TE. Adherence to and effects on physical function parameters of a community-based standardised exercise programme for overweight or obese patients carried out by local sports clubs. Public Health. 2017;147:109–18. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.01.029.
46. Titze S, Lackinger C, Grossschaedl L, Strehn A, Dorner TE, Niebauer J, et al. How does counselling in a stationary health care setting affect the attendance in a standardised sports club programme? Process evaluation of a quasi-experimental study. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(1):E134. https://doi.org/10.3390/ijerph15010134.
47. Smock C, Alemagno S. Understanding health care provider barriers to hospital affiliated medical fitness center facility referral: a questionnaire survey and semi structured interviews. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):17–2474.
48. Harrison RA, Roberts C, Elton PJ. Does primary care referral to an exercise programme increase physical activity one year later? A randomized controlled trial. J Public Health. 2005;27(1):25–32.
49. Kirk A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. A randomized trial investigating the 12-month changes in physical activity and health outcomes following a physical activity consultation delivered by a person or in written form in type 2 diabetes: Time2Act. Diabet Med. 2009;26(3):293–301.
50. Anokye NK, Trueman P, Green C, Pavey TG, Hillsdon M, Taylor RS. The cost-effectiveness of exercise referral schemes. BMC Public Health. 2011;11:954. https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-954.
51. Foley L, Maddison R, Jones Z, Brown P, Davys A. Comparison of two modes of delivery of an exercise prescription scheme. N Z Med J. 2011;124(1338):44–54.
52. O'Hagan C, De Vito G, Boreham CA. Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus : current practices, existing guidelines and future directions. Sports Med. 2013;43(1):39–49.
53. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the cardiac rehabilitation section of the European association of cardiovascular prevention and rehabilitation. Eur Heart J. 2010;31(16):1967–74.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S84–S90
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02161-z

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2023)

Helmut Brath · Susanne Kaser · Christian Tatschl · Stephanie Fischer-See · Peter Fasching

Angenommen: 9. Februar 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2023

Zusammenfassung Rauchen und Passivrauchen erhöhen Diabetesinzidenz und Wahrscheinlichkeit für Spätschäden deutlich. Rauchstopp kann zu Gewichtszunahme und erhöhtem Diabetesrisiko führen, senkt aber trotzdem kardiovaskuläre und Gesamtmortalität. Eine Basisdiagnostik (Fagerström Test, exhalatorisches CO) ist die Grundlage einer erfolgreichen Raucherentwöhnung. An medikamentöser Unterstützung mit positiven Studiendaten stehen Varenicline, Nikotinersatztherapie und Bupropion zur Verfügung. Sozioökonomische und psychische Faktoren spielen für Rauchen und Rauchstopp eine wichtige Rolle. Erhitzte Tabakprodukte (wie die E-Zigarette) sind keine „gesunde" Alternative zu Zigaretten und ihrerseits mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert.
Moderater Alkoholkonsum senkt möglicherweise Diabetes- und kardiovaskuläres Risiko. Selektionsbias und falsche Angaben könnten in Studien allerdings diese Wirkungen zu optimistisch erscheinen lassen. Dem steht ein dosisabhängiges Mehr an Krankheit und gesundheitlich eingeschränkten Lebensjahren gegenüber, v. a. durch Krebs, Lebererkrankungen und Infektionen.

Schlüsselwörter Rauchen · Passivrauchen · Erhitzte Tabakprodukte · Alkohol · Diabetes mellitus

Smoking, heated tobacco products, alcohol and diabetes mellitus (update 2023)

Summary Smoking and second-hand smoke strongly increase incidence of diabetes and probability for its complications. Smoking cessation can lead to weight gain and increased diabetes risk; however, it decreases cardiovascular and total mortality. A basal diagnostics (Fagerström Test, exhaled CO) is the basis for successful smoking cessation. Supporting medication include Varenicline, Nicotine Replacement Therapy and Bupropion. Socio-economic as well as psychological factors play an important role for smoking and smoking cessation. Heated tobacco products (like the E-cigarette) are no healthy alternative to cigarettes and are associated with increased morbidity and mortality.
Moderate consumption of alcohol possibly decreases risk for diabetes and cardiovascular diseases. Selection bias and underreporting in studies maybe contribute to a too optimistic view. On the other hand, alcohol increases in a dose dependant fashion excess morbidity and disability adjusted life years, especially by cancer, liver diseases and infections.

Keywords Smoking · Second Hand Smoke · Heated Tobacco Products · Alcohol · Diabetes mellitus

H. Brath (✉)
Sigmund Freud Privatuniversität Medizin, Campus Prater, Freudplatz 1, 1020 Wien, Österreich

Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz, Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Wien, Österreich
helmut.brath@mail.sfu.ac.at

S. Kaser
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

C. Tatschl
Psychotherapeutische Praxis Sinn 360°, Wien, Österreich

S. Fischer-See
Diabetesambulanz, Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Wien, Österreich

P. Fasching
Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

Rauchen

Rauchen ist eine der wichtigsten weltweiten Ursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität, über 10 % der weltweiten Mortalität sind rauchbedingt [1], ca. 1 % der weltweiten Mortalität ist auf Passivrauchen zurückzuführen [2]. Bereits eine Zigarette pro Tag erhöht das Risiko für koronare Herzkrankheit um 48 % (Männer) bzw. um 57 % (Frauen) und das Insultrisiko um 25 % (Männer) bzw. 31 % (Frauen) [3]. Im Schnitt geht die weltweite Rauchprävalenz zurück, nicht so in Österreich, insbesondere bei Frauen [4].

Aktivrauchen erhöht bereits bei Menschen ohne Diabetes die durchschnittlichen Blutzuckerwerte [5] und die Inzidenz von Typ 2 Diabetes um 37 bis über 100 % [6–8]. Passivrauchen steigert die Diabetesinzidenz um mehr als 30 % [9]. Rauchen erhöht die Wahrscheinlichkeit für diabetische Spätschäden, z. B. der Nephropathie [10]. Aktivrauchen erhöht das relative Risiko von rauchenden vs. nichtrauchenden Patienten mit Diabetes auf 1,55 (Gesamtmortalität), 1,49 (kardiovaskuläre Mortalität), 1,51 (koronare Herzkrankheit), 1,54 (Insult), 2,15 (PAVK) und 1,43 (Herzinsuffizienz). Patienten, die das Rauchen aufgaben, hatten zwar weiterhin gegenüber Nichtrauchern erhöhte Risiken bezüglich Gesamtmortalität und kardiovaskulären Erkrankungen, diese waren jedoch deutlich geringer als die Risiken jener, die weiterhin rauchten [11]. Daten aus dem schwedischen Diabetesregister zeigen, dass Rauchen der wichtigste singuläre Risikofaktor zur Prädiktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit Diabetes ist [12].

Eine Zusammenfassung der Daten findet sich z. B. in einem rezenten Positionspapier der Société Francophone de Tabacologie und der Société Francophone du Diabète [13]. Ursächlich werden eine erhöhte Insulinresistenz, eine vermehrte Akkumulation viszeralen Fettes, erhöhte Spiegel von Cortisol und Schilddrüsenhormonen, erhöhter Sympathikustonus, erhöhte systemische Inflammation sowie eine Reduktion der Insulinfreisetzung und eine reduzierte Betazellmasse diskutiert [14].

Neueste Daten zeigen zudem, dass die antidiabetische Therapieeffizienz bei Rauchern geringer ist als bei Nichtrauchern: der HbA1c sank bei 757 untersuchten Männern bei rauchenden Patienten mit Diabetes um 0,33 % geringer ab als bei nichtrauchenden. Bei einem BMI <25 kg/m² war die Differenz sogar 0,74 % [14].

Ein Rauchstopp kann von einer unerwünschten Gewichtszunahme, vermutlich durch Appetitzunahme und Reduktion des Grundumsatzes, begleitet sein. Lt. einer Cochrane Metaanalyse gelingt es zwar 16 % der Exraucher, gleichzeitig mit dem Rauchstopp abzunehmen, 13 % nehmen aber mehr als 10 kg zu [15]. Dies führte laut einer Metaanalyse dazu, dass der Rauchstopp mit einer mittelfristigen Erhöhung des Risikos für Typ 2 Diabetes (Höhepunkt nach 5–7 Jahren, langfristig aber Absenken unter das Risiko von Rauchern) einherging; diese Risikoerhöhung war dem Ausmaß der Gewichtszunahme direkt proportional. Trotz des erhöhten Diabetesrisikos hatten aber jene, die das Rauchen aufgegeben hatten, ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod und nahezu eine Halbierung der Gesamtmortalität [16]. Gewichtszunahme und passager erhöhtes Diabetesrisiko reduzieren den Nutzen des Rauchstopps somit nicht.

Zigarettenrauchen ist ein substanzieller Risikofaktor für bakterielle und virale Infektionen [17], gleiches gilt für Diabetes [18]. Leider rauchen Menschen mit chronischen Infektionskrankheiten wie z. B. HIV häufiger als die Allgemeinbevölkerung [19]. Ein Rauchstopp sollte deswegen eine unbedingte Priorität bei rauchenden Personen mit Komplikationen sein [17].

Zur Basisdiagnostik des Rauchverhaltens sollte der Grad der körperlichen Abhängigkeit mittels des Fagerström-Tests erhoben werden [20]. Bei höherem Abhängigkeitsgrad empfiehlt sich die medikamentöse Unterstützung des Rauchstopps. Eine mit einem einfachen Handmessgerät durchführbare Messung des exhalatorischen CO-Wertes kann falsche anamnestische Angaben aufdecken und den Erfolg einer Raucherentwöhnung dokumentieren.

Ein Überblick über die Methoden der Raucherentwöhnung wurde in der Zusammenarbeit zahlreicher Fachgesellschaften, inklusive der ÖDG publiziert [21]. Besonders bemerkenswert ist, dass bereits eine gezielte Kurzintervention von 1–2 min eine Erfolgsquote von 2–5 % aufweist und somit ob des geringen Zeitaufwandes als sehr effektiv zu betrachten ist. Eine kostenfreie Unterstützung wird österreichweit vom Rauchfreitelefon (www.rauchfrei.at) angeboten.

Nikotinersatztherapie erhöht den Erfolg einer Raucherentwöhnung im Schnitt um 50 bis 70 % [22], Vareniclin erhöht die Erfolgswahrscheinlichkeit um das Doppelte bis Dreifache (verglichen mit Placebo) und ist im Schnitt Bupropion und Nikotinersatz überlegen (Absolutzahlen für kontinuierliche Abstinenzquoten nach 24 Wochen für Vareniclin, Bupropion, Nikotinersatztherapie, Placebo: 21,8 %, 16,7 %, 15,7 %, 9,4 %) [23]. Eventuelle Nebenwirkungen sind zu beachten. Vareniclin wurde hinsichtlich Wirkung und Sicherheitsprofil bei Menschen mit und ohne Diabetes verglichen und zeigte vergleichbare Erfolgsquoten und ein vergleichbares günstiges Nebenwirkungsprofil [24].

Ziel ist immer ein kompletter Rauchstopp, auch wenn dies oft nur in Schritten zu erreichen ist. Nicht tägliches Rauchen („Gelegenheitsrauchen“) reduziert die bei rauchenden Personen um den Faktor 2,32 erhöhte Gesamtmortalität nur auf das 1,93-fache [25].

Erhitzte Tabakprodukte

Die Verwendung „rauchfreier“ nikotinhaltiger Produkte, vor allem in Form der elektronischen Zigarette (E-Zigarette) hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Aromatisierte Flüssigkeit mit oder ohne Nikotin-

zusatz („liquid“) wird elektrisch erhitzt und als Dampf inhaliert. Die Zusammensetzung und die Inhaltsstoffe dieser Trägerflüssigkeiten sind seit 2014 durch die Tabakproduktrichtlinie 2014/EU (TPD II) [26] geregelt. Die Hauptinhaltstoffe sind Vernebelungsmittel (Propylenglykol und Glycerin), Chemikalienzusätze, pharmakologische Wirkstoffe, verschiedene Duft- und Aromastoffe (z. B. Menthol, Linalool) und Verunreinigungen. Eine effektive Kontrolle aller Substanzen und ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus ist fast unmöglich [27].

Da die Tabakindustrie von sinkenden Verkaufszahlen konventioneller Zigaretten betroffen ist, werden erhitzte Tabakprodukte zunehmend als gesündere Alternative vermarktet [28]. Die Tabakindustrie vergleicht hierbei erhitzte Tabakprodukte mit konventionellen Zigaretten und schließt daraus auf „gesündere“ Eigenschaften [29], in Wirklichkeit ist auch erhitzter Tabak, im Vergleich mit Nichtrauchen, mit Krankheit und Tod assoziiert [30]. E-Zigaretten sind seit 2014 unter Jugendlichen in den USA das am häufigsten verwendete Nikotinprodukt [31]. Vor allem bei Jugendlichen steigt mit dem Konsum von E-Zigaretten auch das Risiko, mit dem Rauchen herkömmlicher Zigaretten zu beginnen, deutlich [32].

E-Zigaretten gelten oft fälschlicher Weise als sicherere Alternative zum Rauchen, insbesondere unter schwangeren Frauen [33]. Die Nikotinkonzentration bei E-Zigaretten ist variabel, das kinetische Profil ähnelt dem der herkömmlichen Zigarette [34], somit ist die Verwendung von E-Zigaretten, vor allem in der Schwangerschaft, als besorgniserregend einzustufen [35].

Der mögliche Zusammenhang zwischen E-Zigaretten und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. Pathomechanismen im Glukosestoffwechsel sind noch nicht vollständig geklärt. Im Tierversuch gibt es Hinweise, dass das Rauchen von E-Zigaretten, mit oder ohne Nikotin, vergleichbare Auswirkungen auf Gewicht und Glykämie hat wie das Rauchen herkömmlicher Zigaretten [36]. Eine koreanische Studie zeigte, dass der gemischte Konsum von elektronischen und herkömmlichen Zigaretten als auch das Passivrauchen das Prädiabetesrisiko erhöht. Im Vergleich mit Nichtrauchern war das Risiko für Prädiabetes mit einem 1,57-fachen, bei alleinigem Konsum von herkömmlichen Zigaretten mit einem 1,27-fachen Anstieg verbunden. Auch jene, die in der Vergangenheit herkömmliche als auch E-Zigaretten konsumierten, hatten ein erhöhtes Risiko für Prädiabetes (OR = 1,54, 95 % CI = 1,04–2,13) [37]. Eine in den USA durchgeführte, repräsentative Umfrage unter 600.046 Erwachsenen gab Hinweis auf einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen dem Konsum von E-Zigaretten und Prädiabetes [38]. Die Entwicklung einer viszeralen Adipositas sowie ein Anstieg der Triglyzeride wurde beobachtet [39].

Eine aktuelle Zusammenfassung der weiteren Datenlage findet sich in einer Empfehlung der „Initiative Ärzte gegen Raucherschäden“ (www.aerzteinitiative.at), für die auch die ÖDG mitverantwortlich zeichnet [30].

Psychische und sozioökonomische Aspekte

Wie für die Entstehung des Typ-2-Diabetes selbst wird zunehmend die Bedeutung sozioökonomischer und psychischer Faktoren auch im Zusammenhang mit Diabetes und Rauchverhalten deutlich. So zeigte die Young Finns Study [40], in welcher Menschen über einen Zeitraum von 31 Jahren von der Kindheit bis ins mittlere Erwachsenenalter prospektiv nachverfolgt worden waren, dass jene Personen, die in einer sozioökonomisch stark benachteiligten Nachbarschaft aufwuchsen, ein um fast das Vierfache erhöhtes relatives Risiko (RR 3,71, $p = 0{,}0008$) hatten, einen Diabetes zu entwickeln als jene, die in einer Nachbarschaft mit der geringsten sozioökonomischen Benachteiligung lebten. Bereits ab dem 6. Lebensjahr aß die Gruppe mit hoher sozioökonomischer Benachteiligung weniger Obst und Gemüse ($p < 0{,}0001$), übte ab dem 12. Lebensjahr weniger körperliche Aktivität aus ($p = 0{,}007$) und rauchte ebenfalls ab dem 12. Lebensjahr häufiger täglich ($p < 0{,}0001$).

In der Literatur gibt es Hinweise dafür, dass es Patienten mit Diabetes besonders schwer fällt das Rauchen aufzugeben [41]. Als Gründe dafür werden verschiedene Ursachen angeboten: Patienten mit Typ-2-Diabetes scheinen Nikotin schneller zu metabolisieren [42]. Personen mit schnellerem Nikotinmetabolismus rauchen mehr Zigaretten [43] und haben eine geringere Wahrscheinlichkeit das Rauchen aufzugeben als Personen mit langsamerem Nikotinabbau [44]. Darüber hinaus legen Daten aus dem Tierversuch nahe, dass erhöhte Glukosespiegel selbst die Belohnungseffekte von Nikotin im Gehirn steigern [45]. Diesem belohnungssteigernden Effekt konnte – ebenfalls im Tiermodell – durch Blutzuckersenkung mit Insulin oder Dapagliflozin entgegengewirkt werden [46].

Daten aus klinischen Untersuchungen sprechen für das bei Diabetes häufige Auftreten einer komorbiden Depression [47] oder die besonders hohe Belastung des Rauchstopps bei einer ohnehin im (Selbst)-Management aufwendigen chronischen Erkrankung [48] als mögliche Ursache des erschwerten Verzichtes auf Nikotin. Ein großer nationaler Diabetes Audit in Australien [49] zeigte, dass fast ein Drittel der in Diabeteszentren behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes von wahrscheinlicher Depression und Diabetes Distress betroffen waren, ein erheblicher Teil jedoch unbehandelt blieb. Patienten mit Depression oder Diabetes Distress hatten eine geringe Wahrscheinlichkeit die Empfehlungen zu Rauchstopp, Diät, körperlicher Aktivität und Glukosemonitoring umzusetzen. Auch in einer kanadischen Untersuchung wurde bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eine starke Assoziation zwischen Depression und Rauchen gefunden [50]. Übereinstimmend mit den australischen Daten war auch

in diesem Kollektiv die Prävalenz an Depression unter jenen, die erfolglos versucht hatten das Rauchen aufzugeben, höher als bei jenen, die erfolgreich aufgehört hatten.

Wegen der enormen Bedeutung des Rauchens für Genese und Prognose des Diabetes und der nachgewiesenen starken Risikoreduktion durch einen Rauchstopp sollte jeder Betroffene mit Diabetes regelmäßig (mindestens einmal jährlich) nach einem eventuellen Tabakkonsum befragt und über das erhöhte Diabetesrisiko und Spätschäden informiert werden. Bei Verdacht auf Tabakabhängigkeit sollte eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden. Bei chronischem Tabakrauchen ist ein Rauchstopp dringlich zu empfehlen. Jeder nikotinabhängige Patient mit Diabetes sollte ein strukturiertes Therapieangebot, bei höherem Abhängigkeitsgrad mit medikamentöser Unterstützung, zur Behandlung seiner Abhängigkeit bekommen. Dem Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status, psychischen Begleitfaktoren, Diabetes und Rauchverhalten sollte von sozial- und gesundheitspolitischer Seite Beachtung geschenkt werden.

Alkohol

Prinzipiell wurden geringe Mengen an täglicher Alkoholzufuhr für Patienten mit Diabetes mellitus als nicht gesundheitsschädigend, sondern hinsichtlich Erkrankungen des kardiovaskulären Systems als eher protektiv gesehen [51]. Mögliche mechanistische Erklärungen dafür gehen von einer gering senkenden Wirkung auf die LDL-Cholesterin-Konzentration, signifikanten Erhöhung des HDL-Cholesterins und Hemmung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 aus [52]. Diese Annahme schlägt sich auch in aktuellen Leitlinien zur Ernährung bei Diabetes mellitus nieder. So ist in den aktuellen Ernährungsempfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft für Frauen ein alkoholischer „Drink“ (max. 20 g Alkohol, entspricht ca. 1/8 Wein, einem Glas Bier zu 0,3 l oder einer Einfachdosis einer Spirituose) pro Tag freigegeben, für Männer maximal zwei, wobei auf das erhöhte Hypoglykämierisiko unter Alkoholeinfluss besonders hingewiesen wird [53]. Auch sprechen manche Studien von einer verringerten Diabetesneumanifestation bei Personen, die 5 bis 10 „Drinks“ pro Woche zu sich nehmen, im Vergleich zu abstinenten Individuen [54].

Neuere Forschung zum Thema Alkoholkonsum geht aber eher von einem „negativen Selektionsbias“, hinsichtlich vorbestehendem Gesundheitszustand und/oder sozialem Status bei „völlig abstinenten“ Personen mit keinerlei Alkoholkonsum aus, zudem nimmt man an, dass in epidemiologischen Studien falsch niedrige Angabe zum Alkoholkonsum gemacht werden. In diesem Sinne werden gesundheitsfördernde Effekte von Alkohol prinzipiell verneint und die medizinischen Folgeschäden in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt [55]. In einer großen internationalen epidemiologischen Studie (GBD 2016 Alcohol Collaborators) wurde Alkoholkonsum als einer der führenden Risikofaktoren für globale Krankheitslast bezeichnet und für beträchtlichen Verlust an Gesundheit, gemessen an Mortalitätsüberschuss und Verlust an behinderungsfreien Jahren verantwortlich gemacht [56]. In den krankheitsbezogenen Detailanalysen wurde bei mäßigem Alkoholkonsum zwar eine Reduktion des relativen Risikos für Diabetes mellitus und ischämische Herzkrankheit bei Männern und Frauen beschrieben, global bezogen auf alle alkoholassoziierten Gesundheitsstörungen (dabei vorrangig Krebs und Infektionserkrankungen) kam es aber zu einem stetig ab Null ansteigenden relativen Risiko für Verlust an behinderungsfreien Lebensjahren mit jedem täglich getrunkenem Schluck Alkohol („Drink“). Dabei dürfte vor allem die dosisbezogene Steigerung der Krebshäufigkeit einen wesentlichen Anteil haben, da australische Forscher jüngst errechnet haben, dass eine Reduktion des jährlichen Konsums von reinem Alkohol um drei Liter pro Kopf (Schätzung für Deutschland: durchschnittlich 11 l Reinalkohol/Jahr und Bürger) die Todesfälle durch Krebs in den nächsten 20 Jahren um 12 % senken würde [57]. Als Mediator dafür wird das Zwischenprodukt des Alkoholabbaus Acetaldehyd angeschuldigt, welcher laut aktueller Grundlagenforschung dosisabhängig die DNA schädigen dürfte [58].

Eine aktualisierte Auswertung der epidemiologischen Auswirkungen von Alkoholkonsum im Vergleich zum „Background-Gesundheitsrisiko“ der Bevölkerung verschiedener Länder aus dem Jahre 2020 (GBD 2020 Alcohol Collaborators) ergibt, dass die geschätzte Menge an täglich eingenommenen „Standard-Drinks“, die keinen gesundheitlichen Schaden bewirkt zwischen 0 (95 % Unsicherheitsintervall 0-0) und 1,87 liegt [59]. Dabei liegt die „gesundheitsneutrale“ Menge bei jüngeren Personen zwischen 15 und 39 Jahren annähernd bei null Drinks (0 bis 0,603 pro Tag), aber bei Personen im Alter ab 40 Jahren höher (0,114 bis 1,87 Standard-Drinks). Ein erhöhtes Verletzungsrisiko war in der jüngeren Altersgruppe der wichtigste Grund für Gesundheitsschäden durch Alkoholkonsum. Ein gesicherter protektiver Effekt von Alkoholkonsum jeglicher Menge konnte nicht festgestellt werden [60].

Eine rezente Studie, welche 371.463 Personen mit vorliegender genetischer Analyse einschloss (UK Biobank), zeigte, dass leichter bis moderater Alkoholkonsum mit gesünderem Lebensstil assoziiert war, der mitverantwortlich für die beobachtete kardioprotektive epidemiologische Assoziation mit moderatem Alkoholkonsum sein dürfte. Eine non-lineare „Mendelian-Randomization“-Analyse mit genetisch vorhersagbarem Alkoholkonsum ergab eine minimale Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch leichten Alkoholkonsum, aber eine exponentielle Zunahme von klinischer und subklinischer kardiovaskulärer Erkrankung bei höherer Alkoholzufuhr [61].

Auch spielt Alkoholkonsum eine Rolle in der Steigerung der Todesfälle in den USA von 2019 auf 2020, dem ersten Jahr der COVID-19 Pandemie. Die Anzahl der Todesfälle in welchen Alkoholkonsum laut Totenschein involviert war, stieg im Zeitraum 2019/2020 sowohl was die Absolut-Zahlen (plus 25,5 %), als auch was die alters-standardisierten Todesraten (plus 25,9 %) betraf. Die übrigen Todesraten hingegen stiegen um 1,8 % bzw. 16,6 %. Alkohol-assoziierte Todesfälle betrugen 2019 2,8 % und 2020 3,0 % aller Todesfälle. Dabei wurden 2020 nur 2042 Todesfälle registriert, bei welchen sowohl Alkoholkonsum als auch COVID-19 als Todesursache angegeben war, 1475 davon mit COVID-19 als führender Diagnose [62].

Neueste epidemiologische Daten zeigen, dass die altersadjustierten Raten an karzinomassoziierten DALYs (disability adjusted life years) in einer Analyse des „Global Burden of Diseases" in folgender Reihenfolge der genannten Faktoren verursacht werden: 1. Rauchen, 2. Alkoholgebrauch, 3. hoher Body Mass Index, 5. erhöhte Nüchternglukose; Passivrauchen erreichte die 10. Stelle [63].

Eine aktuelle koreanische Studie bei über 4,5 Mio. Personen ohne spezifische Diagnosedifferenzierung zeigte bei Analyse von Fragebogendaten zu Lebensstilverhalten, dass bei Zunahme des Alkoholkonsums über die Zeit das Risiko für Alkohol-assoziierte Krebsarten, aber auch für alle erhobenen Krebsarten signifikant steigt, während bei Alkoholabstinenz oder Verringerung des Alkoholkonsums diese fällt, weswegen letzteres im Sinne der Krebsprävention anzustreben und zu unterstützen ist [64].

Konkret für Patienten mit Diabetes mellitus liegt eine rezente retrospektive Studie in einem großen finnischen Kollektiv vor, welche zeigt, dass das Risiko für Alkohol-assoziierte Todesfälle für Individuen mit Diabetes unter oraler Therapie um den Faktor 1,71 höher liegt als bei Personen ohne Diabetes, für Patienten unter Insulintherapie sogar um das fast Siebenfache (RR 6,92) [65]. Möglicherweise ist die höhere „Toxizität" von Alkohol bei Patienten mit Diabetes mellitus durch das häufig gleichzeitige Vorliegen von metabolisch bedingten Hepatopathien (Steatose, NASH, Fettleberhepatitis), ausgeprägten Fettstoffwechselstörungen (z. B. exzessive Hypertriglyzeridämie) und Erkrankungen des exokrinen Pankreas erklärbar (siehe dazu entsprechendes Kapitel in den ÖDG-Leitlinien). Vor allem bei Lebererkrankungen ist chronischer Alkoholkonsum – in welcher Menge auch immer – kritisch zu sehen [66]. In diesem Zusammenhang ist auch zu ergänzen, dass Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum in einem Programm zur chronischen Gewichtsreduktion (Look AHEAD Study) deutlich weniger Gewicht verloren als jene mit Alkoholabstinenz [67].

In einer kürzlich publizierten Untersuchung wurde das Alkoholkonsumverhalten vor bzw. nach der Diagnose eines Typ-2-Diabetes mit dem Auftreten von neu auftretendem Vorhofflimmern in Beziehung gesetzt [68]: Personen, die vor der Diagnose des Diabetes mehr als 40 g Alkohol/Tag konsumierten oder mehr als drei Mal pro Woche tranken, hatten im Vergleich zu Nicht-Trinkern ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Vorhofflimmerns (adjustierte HR = 1,22; 95 % KI 1,06–1,41 bzw. 1,13; 95 % KI 1,03–1,25). Personen, welche weniger als 40 g/Tag oder weniger als drei Mal in der Woche tranken, hatten kein erhöhtes Risiko. Bezüglich des Trinkverhaltens nach der Diagnose des Typ-2-Diabetes zeigte sich, dass im Vergleich zu jenen, die weiterhin ≥ 20 g/Tag Alkohol konsumierten, jene, die ihren Konsum auf < 20 g/Tag reduzierten, ein um 19 % (aHR 0,81; 95 % KI 0,68–0,97) geringeres und dauerhafte Nicht-Trinker ein um 20 % (aHR = 0,80; 95 % CI 0,69–0,92) geringeres Risiko aufwiesen. In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass starker und häufiger Alkoholkonsum bei Patienten mit Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert ist, und dass bei Personen, die den Konsum deutlich reduzieren, dieses Risiko auf das Niveau von Nicht-Trinkern sinkt. Auch wenn die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund methodischer Kritikpunkte offenbleibt [69], entsprechen diese Resultate der in einem Kollektiv mit sehr geringem Anteil an Patienten mit Diabetes beobachteten positiven Auswirkung der Alkoholabstinenz auf das Auftreten des Vorhofflimmerns [70].

Die Entscheidung, ob nun ein „Drink" pro Tag bei Menschen mit Diabetes mellitus ärztlich erlaubt oder verboten wird, ist also individuell zu treffen. Eine ärztliche „Empfehlung" dafür kann in Kenntnis der rezenten Literatur aber nicht ausgesprochen werden.

Interessenkonflikt H. Brath hat von Pfizer Vortragshonorare erhalten. S. Kaser, C. Tatschl, S. Fischer-See und P. Fasching geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017;389(10082):1885–906.
2. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011;377(9760):139–46.
3. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ. 2018;360:j5855.
4. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. JAMA. 2014;311(2):183–92.
5. Clair C, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. Diabetes Care. 2011;34(10):2250–5.

6. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):958–67.
7. Carter BD, Freedman ND, Jacobs EJ. Smoking and mortality—Beyond established causes. N Engl J Med. 2015;372(22):2170.
8. Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Peters A, Meisinger C. Association of passive & active smoking with incident type 2 diabetes in the elderly population: the KORA S4/F5 cohort study. Eur J Epidemiol. 2010;25(6):393–402.
9. Wei X, E M, Yu S. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing T2DM. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(1):9–14.
10. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(11):2414–9.
11. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus A meta-analysis and systematic review. Circulation. 2015;132:1795–804.
12. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018;379(7):633–44.
13. Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, Clair C, Mansourati J, Rouland A, Thomas D, Thuillier P, Tramunt B, Faou AL. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. Diabetes Metab. 2022;48(6):101370.
14. Sia H-K, Chew-Teng K, Tu S-T, Liao P-Y, Wang J-Y. Association between smoking and glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective matched cohort study. Ann Med. 2022;54(1):1385–94. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2075559.
15. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4439.
16. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. N Engl J Med. 2018;379(7):623–32.
17. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and smoking. Nicotine Tob Res. 2020; https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059.
18. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(9):525–39.
19. Brath H, Grabovac I, Schalk H, Degen O, Dorner TE. Prevalence and correlates of smoking and readiness to quit smoking in people living with HIV in Austria and Germany. PLoS ONE. 2016;11(2):e150553.
20. Schumann A, Rumpf HJ, Meyer C, et al. Deutsche Version des Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND-G) und des Heaviness of Smoking Index (HSI-G). In: Glöckner-Rist A, Rist F, Küfner H, Hrsg. Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen; 2003.
21. Lichtenschopf A. Guidelines for smoking cessation—update 2010. Wien Klin Wochenschr. 2011;123(9–10):299–315.
22. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(4):CD146.
23. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016;387(10037):2507–20.
24. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: A pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. J Diabetes Investig. 2017;8(1):93–100.
25. Inoue-Choi M, Christensen CH, Rostron BL, Cosgrove CM, Reyes-Guzman C, Apelberg B, Freedman ND. Dose-response association of low-intensity & nondaily smoking with mortality in the US. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e206436.
26. Richtlinie 2014/40/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 3. April 2014 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen und verwandten Erzeugnissen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/37/EG
27. Hutzler C, Henkler F, Luch A. Inhaltsstoffe und Emissionen von E-Zigaretten. Bundesinstitut für Risikobewertung Abteilung für Chemikalien- und Produktsicherheit. UMID. 2016;1:26–30.
28. Bialous SA, Glantz SA. Heated tobacco products: another tobacco industry global strategy to slow progress in tobacco control. Tob Control. 2018;27(Suppl 1):s111–s7.
29. Akiyama Y, Sherwood N. Systematic review of biomarkers findings from clinical studies of electronic cigarettes and heated tobacco products. Toxicol Rep. 2021;8:282–94.
30. Riesenhuber M, Hengstenberg C, Metzler B, Eber E, Bolitschek J, Brath H, Zacharasiewicz A, Aigner K, Neuberger M. Erhitzte Tabakprodukte: Empfehlungen der Initiative Ärzte gegen Raucherschäden. J Kardiol. 2022;29(7–8):198–202.
31. McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM, Winickoff JP, Klein JD. Trends in electronic cigarette use among U.S. Adults: use is increasing in both smokers and nonsmokers. Nicotine Tob Res. 2015;17(10):1195–202.
32. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Løchen ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol. 2020; https://doi.org/10.1177/2047487320941993.
33. Wagner NJ, Camerota M, Propper C. Prevalence and perceptions of electronic cigarette use during pregnancy. Matern Child Health J. 2017;21(8):1655–61.
34. Rehan HS, Maini J, Hungin APS. Vaping versus smoking: a quest for efficacy and safety of E-cigarette. Curr Drug Saf. 2018;13(2):92–101.
35. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the developing human: a neglected element in the electronic cigarette debate. Am J Prev Med. 2015;49(2):286–93.
36. Verhaegen A, Van Gaal L. Do E-cigarettes induce weight changes and increase cardiometabolic risk? A signal for the future. Obes Rev. 2017;18(10):1136–46. Oct.
37. Kim SH, Park M, Kim GR, Joo HJ, Jang SI. Association of mixed use of electronic and conventional cigarettes and exposure to secondhand smoke with prediabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):e44–e56.
38. Zhang Z, Jiao Z, Blaha MJ, Osei A, Sidhaye V, Ramanathan M Jr, Biswal S. The association between E-cigarette use and prediabetes: results from the behavioral risk factor surveillance system, 2016–2018. Am J Prev Med. 2022;62(6):872–7.

39. Górna I, Napierala M, Florek E. Electronic cigarette use and metabolic syndrome development: a critical review. Toxics. 2020;8(4):105.
40. Kivimäki M, Vahtera J, Tabák AG, Halonen JI, Vineis P, Pentti J, Pahkala K, Rovio S, Viikari J, Kähönen M, Juonala M, Ferrie JE, Stringhini S, Raitakari OT. Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. Lancet Public Health. 2018;3(8):e365–e73.
41. O'Dell LE, Nazarian A. Enhanced vulnerability to tobacco use in persons with diabetes: A behavioral and neurobiological framework. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;65:288–96.
42. Keith RJ, Riggs DW, Conklin DJ, Lorkiewicz P, Srivastava S, Bhatnagar A, DeFilippis AP. Nicotine metabolism in adults with type 2 diabetes. Nicotine Tob Res. 2019;21(6):846–9.
43. Mwenifumbo JC, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism and CYP2A6 activity in a population of black African descent: impact of gender and light smoking. Drug Alcohol Depend. 2007;89(1):24–33.
44. Ray R, Tyndale RF, Lerman C. Nicotine dependence pharmacogenetics: role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. J Neurogenet. 2009;23(3):252–61.
45. Duncan A, Heyer MP, Ishikawa M, Caligiuri SPB, Liu XA, Chen Z, Micioni Di Bonaventura MV, Elayouby KS, Ables JL, Howe WM, Bali P, Fillinger C, Williams M, O'Connor RM, Wang Z, Lu Q, Kamenecka TM, Ma'ayan A, O'Neill HC, Ibanez-Tallon I, Geurts AM, Kenny PJ. Habenular TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes. Nature. 2019;574(7778):372–7.
46. Íbias J, O'Dell LE, Nazarian A. Insulin dependent and independent normalization of blood glucose levels reduces the enhanced rewarding effects of nicotine in a rodent model of diabetes. Behav Brain Res. 2018;351:75–82.
47. Solberg LI, Desai JR, O'Connor PJ, Bishop DB, Devlin HM. Diabetic patients who smoke: are they different? Ann Fam Med. 2004;2(1):26–32.
48. Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: A qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. PLoS ONE. 2019;14(8):e221783.
49. Nanayakkara N, Pease A, Ranasinha S, Wischer N, Andrikopoulos S, Speight J, de Courten B. Zoungas S Depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes: results from the Australian National Diabetes Audit (ANDA) 2016. Sci Rep. 2018;8(1):7846.
50. Clyde M, Smith KJ, Gariépy G, Schmitz N. Assessing the longitudinal associations and stability of smoking and depression syndrome over a 4-year period in a community sample with type 2 diabetes. J Diabetes. 2015;7(1):95–101.
51. Tanasescu M, Hu FB, Willet WC, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1836–42.
52. Huang Y, Li Y, Zheng S, et al. Moderate alcohol consumption and atherosclerosis: meta-analysis of effects on lipids and inflammation. Wien Klin Wochenschr. 2017;129:835–43. https://doi.org/10.1007/s00508-017-1235-6.
53. American Diabetes Association (ADA). Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl.1):S60–S82. https://doi.org/10.2337/dc22-S005.
54. Kerr WC, Ye Y, Williams E, et al. Lifetime alcohol use patterns and risk of diabetes onset in the National Alcohol Survey. Alcohol Clin Exp Res. 2018; https://doi.org/10.1111/acer.13924.
55. Macdonald H. The case for calling alcohol a drug. BMJ. 2018;363:k4370. https://doi.org/10.1136/bmj.k4370.
56. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018;392:1015–35. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
57. Jiang H, et al. Temporal associations of alcohol and tobacco consumption with cancer mortality. JAMA Netw Open. 2018;1(3):e180713.
58. Garaycoechea I, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. Nature. 2018;553:171–6.
59. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. Lancet. 2022;400:185–235.
60. Burton R, Sheron N. Complex relationship between health and moderate alcohol use. Lancet. 2022;400:141–3.
61. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, Kathiresan S, Khera AV, Aragam KG. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e223849. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849.
62. White AM, Castle I-JP, Powell PA, Hingson RW, Koob GF. Alcohol-related death during COVID-19 pandemic. JAMA. 2022;327(17):1704–6.
63. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2022;400:563–91.
64. Yoo JE, Han K, Shin DW, et al. Association between changes in alcohol consumption and cancer risk. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2228544. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28544.
65. Niskanen L, Partonen T, Auvinen A, et al. Excess mortality in Finnish diabetic subjects due to alcohol, accidents and suicide: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2018;179:299–306. https://doi.org/10.1530/EJE-18-0351.
66. Fuster D, Samet JH. Alcohol use in patients with chronic liver disease. N Engl J Med. 2018;379:1251–61. https://doi.org/10.1056/NEJMra1715733.
67. Chao AM, Wadden TA, Tronieri TA, et al. Alcohol intake and weight loss during intensive lifestyle intervention for adults with overweight or obesity and diabetes. Obesity. 2018; https://doi.org/10.1002/oby.22316.
68. Choi YJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Lee SR, Oh S, Lip GYH. Alcohol abstinence and the risk of atrial fibrillation in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based study. Diabetes Care. 2021;44(6):1393–401. https://doi.org/10.2337/dc20-2607.
69. Lin TK, Lin YH, Jong GP. Comment on Choi et al. Alcohol abstinence and the risk of atrial fibrillation in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based study. Diabetes care 2021;44:1393–1401. Diabetes Care. 2021;44(11):e198. https://doi.org/10.2337/dc21-1452.
70. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020;382(1):20–8. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S91–S97
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02184-6

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023)

Martin Clodi · Hermann Toplak · Michael Resl · Johanna Brix · Deborah Raphaela Leitner · Jürgen Harreiter · Friedrich Hoppichler · Thomas C. Wascher · Karin Schindler · Bernhard Ludvik

Angenommen: 28. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Der Body-Mass-Index (BMI) ist individuell betrachtet ein sehr grobes Maß für den Anteil des Körperfetts am Körpergewicht. Sogar Normalgewichtige können bei Muskelmangel zu viel Körperfett aufweisen (Sarkopenie), weswegen zusätzlich Messungen der Körperzusammensetzung (z. B. Bioimpedanzanalyse [BIA]) empfohlen werden. Lebensstilmanagement mit Ernährungsumstellung und Bewegung ist eine der wichtigsten Maßnahmen in der Diabetesprävention und -therapie. In der Therapie des Typ-2-Diabetes hat das Gewicht als sekundärer Zielparameter zunehmende Bedeutung erlangt. Auch die Wahl der antidiabetischen Therapie, aber auch der Begleittherapien nimmt immer mehr darauf Rücksicht. Die modernen GLP-1 Analoga als auch der kombinierte GLP-1–GIP-Agonist Tirzepatid nehmen einen wichtigen Stellenwert in der gemeinsamen Behandlung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 ein. Die bariatrische Chirurgie ist derzeit bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Menschen mit BMI >35 kg/m² indiziert und kann zumindest teilweise zur Diabetesremission beitragen, sie muss aber in ein entsprechendes lebenslanges Betreuungskonzept eingebunden sein.

Schlüsselwörter Adipositas · Typ-2-Diabetes · Körperzusammensetzung · Ernährung · Formula-Diäten

Obesity and type 2 diabetes (Update 2023)

Summary The body mass index (BMI) is a very crude measure of body fatness in individuals. Even normal weight persons can have too much body fat in cases of

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, 4021 Linz, Österreich

2. Klinisches Forschungsinstitut für kardiometabolische Erkrankungen, Johannes Kepler Universität Linz, Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

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

D. R. Leitner
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

J. Harreiter
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

K. Schindler
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

a lack of muscle mass (sarcopenia), which is why additional measurements of waist circumference and body fatness, e.g. bioimpedance analysis (BIA), are recommended. Lifestyle management including nutrition modification and increase in physical activity are important measures for the prevention and treatment of diabetes. Regarding the treatment of type 2 diabetes, body weight is increasingly used as a secondary target parameter. The choice of anti-diabetic treatment and additional concomitant therapies is increasingly influenced by body weight. The importance of modern GLP-1 agonists and dual GLP-1 GIP agonists increases since these drugs target obesity and type 2 diabetes. Bariatric surgery is at present indicated with a BMI >35 kg/m² with concomitant risk factors, such as diabetes and can lead at least to partial diabetes remission but has to be incorporated into an appropriate lifelong care concept.

Keywords Obesity · Type 2 diabetes · Body composition · Nutrition · Formula diets

Die Adipositas ist auf Basis einer entsprechenden Genetik der wohl wichtigste Risikofaktor für den Typ-2-Diabetes. In der EU sind 17 % der Erwachsenen zwischen 20 und 74 Jahren adipös, 36 % sind übergewichtig [1]. Erhöhter BMI bedeutet erhöhte Mortalität bei Männern und Frauen, wobei dies allerdings auch für Untergewicht gilt („J shaped curve“) [2]. Weltweit ist der größte Teil des Typ-2-Diabetes der Adipositas zuzuordnen, so auch in Europa [3].

Diabetes und Adipositas zusammen erhöhen das Mortalitätsrisiko auf das 7-Fache [4].

Laut ICD-11 handelt es sich bei Adipositas um eine Erkrankung. Die European Association for the Study of Obesity (EASO) hat sie zum „Gateway of ill Health“, also zu einem zentralen krankheitsbestimmenden Faktor erklärt [5]. Die „Milan Declaration 2015“ der EASO hat die Adipositas als „progressive Erkrankung“ genannt und als zentrales „Tor“ zu vielen anderen Erkrankungen wie die meisten NCDs („non communicable diseases“; nicht übertragbare Erkrankungen) erklärt. So wurde die zentrale Rolle der Adipositas bei Diabetes, Hyperlipidämie und Hypertonie mit der Konsequenz erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität anerkannt (http://www.easo.org).

Die WHO hat die Adipositas zum größten globalen chronischen Gesundheitsproblem erklärt, das neuerdings die Bedeutung der Malnutrition bei Weitem übertrifft. Im Jahr 2030 könnten neueren Projektionen zufolge etwa 60 % der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein [6–8].

Neben den an anderer Stelle behandelten Themen soll der Typ-2-Diabetes im Folgenden aus diesem Blickwinkel betrachtet werden.

Anthropometrie

Es ist heute erwiesen, dass jeder BMI mit einem unterschiedlichen Körperfettanteil verbunden sein kann. Zwar weisen fast 100 % der Personen mit einem BMI >30 kg/m² einen hohen Fettanteil auf, aber auch immerhin noch etwa ein Drittel der Normalgewichtigen [9]. Dies ist auf den häufigen Verlust der Muskelmasse und der Muskelkraft mit zunehmendem Alter oder Mangel an Muskelmasse (Sarkopenie) zurückzuführen, die eine ungünstige Fett-Muskel-Relation auch bei Normal- oder Übergewicht bedeutet [10–12]. Viele der genannten Personen werden auch über den erhöhten Bauchumfang entdeckt. Besteht eine abdominelle Fettansammlung, ist das Risiko für Atherosklerose und vorzeitige Mortalität selbst bei normalem BMI erhöht. Als Grenzwerte für den Bauchumfang gelten für eine kaukasische Bevölkerung 88 cm für Frauen und 102 cm für Männer, wobei diese Werte jedoch bei älteren Personen (geringere Körpergröße, Kyphose, Skoliose) nicht anwendbar sind. Da andere ethnische Populationen (z. B. Asiaten) bei gleichem BMI eine größere Fettmasse aufweisen, werden für diese Kollektive andere Grenzwerte diskutiert [13].

Eine korrekte Untersuchung umfasst daher zusätzlich den Bauchumfang und eine geeignete Methode zur Erfassung des Körperfettes („dual energy X-ray absorptiometry“ [DEXA], BODPOD—„air displacement plethysmography“). Zwar haben Letztere auch ihre Schwächen, geben aber eine gute Orientierung und sind besonders im Verlauf eines Gewichtsmanagements von unschätzbarem Wert [14, 15]. Ein Screening auf Sarkopenie mittels eines Fragebogens SARC-F kann helfen, eine Sarkopenie frühzeitig zu erkennen [16, 17].

Implikationen für das Lebensstilmanagement

Beim Gewichtmanagement bevorzugen in den USA und auch weltweit in allen Kulturen Frauen Ernährungsmaßnahmen und Männer Bewegungsmaßnahmen [18, 19]. Eine Zunahme der Muskelmasse und eine Verminderung der Körperfettmasse braucht in der Regel aber bei allen Menschen beides.

Die Basis jeden Lebensstilmanagements liegt in der Einleitung der Steigerung körperlicher Aktivität. Aerobe Bewegung ist zur Verminderung des Körperfettes geeignet [20]. Bei Sarkopenie ist auf eiweißreiche Ernährung in Kombination mit Muskelaufbau durch unterstützendes Krafttraining zu achten [21]. Einen besonders wichtigen Faktor stellt neben der Muskelmasse die Funktionalität dar, weswegen im Monitoring geeignete Parameter empfohlen werden (z. B. „Handgrip-Test“) [22]. Insbesondere im Alter ist die körperliche Fitness von großer prognostischer Bedeutung [23, 24].

Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion kann nur mit einer energiereduzierten Diät, die fettreduziert, aber auch kohlenhydratreduziert sein kann und am besten

einem mediterranen Ernährungsmuster entspricht, erreicht werden [25–27]. Eine mediterrane Ernährung konnte darüber hinaus bei Menschen mit Diabetes die Notwendigkeit der Verordnung oraler Antidiabetika bei Neudiagnose reduzieren [28].

Im Fall einer fettreduzierten Diät muss die Kohlenhydratqualität beachtet werden (bevorzugt komplexe Kohlenhydrate, möglichst wenig Mono- und Disaccharide).

Wie von Dansinger et al. [29] sehr gut gezeigt, geht es in der Praxis darum, die Patient:innen zu motivieren, ihre Ernährung unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen zu verändern, die Energiezufuhr zu reduzieren und diese Umstellung dauerhaft beizubehalten.

In der Ernährungstherapie sind heute individuell maßgeschneiderte Kostformen, die auch persönliche Präferenzen, Abneigungen, den kulturellen und religiösen Hintergrund sowie die individuelle ökonomische Situation in Betracht ziehen, zu erstellen.

Supplemente mit definiertem Inhalt können im Ersatz einzelner oder mehrerer (meist 2) Mahlzeiten hilfreich sein („low calorie diets“) [30]. Für kurze Zeiträume können bei entsprechender Eignung der Patient:innen auch stark hypokalorische ketogene Kostformen („very low calorie diets [VLCDs]“) eingesetzt werden, die dann meist von „low calorie diets“ mit 1- bis 2-mal tägigem Mahlzeitenersatz (LCDs) über längere Zeit gefolgt werden [31].

Gewichtszunahme aufgrund von Begleittherapien

Aus Sicht der Adipositas ist auch darauf zu achten, gewichtssteigernde Begleittherapien zu vermeiden. Dies gestaltet sich jedoch meist schwierig, da sehr viele Arzneimittelgruppen ein gewichtssteigerndes Potenzial aufweisen. Zu diesen sind u. a. auch viele traditionelle Antidiabetika zu rechnen. Im Allgemeinen sind heute jene antidiabetischen Therapien zu bevorzugen, die das Gewicht der Patient:innen nicht steigern, sondern – wenn möglich – eine Gewichtsreduktion unterstützen (Metformin, DPP-IV-Inhibitoren, SGLT-Inhibitoren und GLP1-Analoga) [32].

Generell gibt es einige gewichtssteigernde Begleittherapien, auf welche – wenn möglich – verzichtet oder welche durch gewichtsneutrale oder reduzierende Alternativen ersetzt werden sollen. Hierzu zählen u. a. viele Psychopharmaka, welche zugleich auch die wichtigste gewichtssteigernde Begleittherapie per se darstellen. Des Weiteren sind auch Steroidhormone oder Betablocker für eine moderate Gewichtssteigerung bekannt [32]. Unter Letzteren ist zudem eine gehäufte Diabetesmanifestation zu beobachten [33].

Benefit von Gewichtsverlust in Diabetesprävention und Therapie

Nachdem die Mehrheit der Patient:innen mit Typ-2-Diabetes übergewichtig oder adipös ist, stellt die Gewichtsreduktion eine wichtige therapeutische Maßnahme in der Diabetesprävention dar. Dass diese einen positiven Einfluss auf das Diabetesrisiko ausübt, konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden [34, 35]. So konnte eine Diabetesreduktion von 58 % in der „Finnish Diabetes Prevention Study“ bei Patient:innen mit Prädiabetes durch Lebensstilintervention (Ernährungs- und Bewegungskonzept) erreicht werden [34]. Ähnliche Resultate wurden auch im „Diabetes Prevention Programme“ erzielt. Hier konnte ein moderater Gewichtsverlust mittels Lebensstilintervention die Diabetesmanifestation um 58 % reduzieren und war damit besser als eine Therapie mit Metformin alleine (ohne Lebensstiländerung) [35]. Des Weiteren belegen epidemiologische Daten den Wert einer frühen Gewichtsreduktion bei Typ-2-Diabetes. Jedes Kilo Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Manifestation war in einer Studie von Lean et al. mit einem erhöhten „Survival“ von 3 bis 4 Monaten assoziiert, 10 kg Gewichtsverlust mit einer Wiederherstellung der nach der Diabetesmanifestation verminderten Lebenserwartung im Ausmaß von 35 % [36]. Ein geplanter moderater Gewichtsverlust von etwa 10 kg konnte auch in der „Cancer Prevention Study 1“ der American Cancer Society die Mortalität von Menschen mit Diabetes mellitus um etwa 25 % senken [37]. Diese überaus positiven Ergebnisse wurden auch durch die Resultate der „Look AHEAD study“ belegt. Hier wurde der Gewichtsverlust allerdings auch mit Hilfe von einer Bewegungstherapie erzielt. Durch diese Maßnahmen konnte ein moderater Gewichtsverlust von 5–10 % die Fitness, den HbA_{1c}-Level und die kardiovaskulären Risikofaktoren verbessern. Zusätzlich dazu konnten eine Reduktion von Diabetes, cholesterin- und blutdrucksenkenden Medikamenten nach 1 Jahr sowie eine Reduktion von Depressionssymptomen und eine Verbesserung der Schlafapnoe beobachtet werden[38–41]. Interessanterweise ist eine Gewichtsreduktion von > 5 % für diese positiven Effekte vonnöten. Auch in der DiRECT – Studie konnte durch eine Lebensstilintervention bei Patient:innen, die eine mittlere Diabetesdauer von 3 Jahren aufwiesen und ein HbA_{1c} von 7,7 % hatten bei 46 % der Teilnehmer der Interventionsgruppe eine Remission des Diabetes mellitus erreicht werden [42].

Eine dauerhafte Lebensstilveränderung fällt vielen Patient:innen schwer, weshalb eine ergänzende medikamentöse Diabetestherapie angeboten werden sollte.

Implikationen für die Verwendung antiadipöser medikamentöser Therapien

Nach wie vor wird die Lebensstilintervention als primäre Adipositastherapie betrachtet, welche durch die

Gabe von Medikamenten in ihrem Erfolg unterstützt werden kann.

In Europa ist der Triglyzerid-Lipase-Hemmer Orlistat seit etwa 20 Jahren verfügbar, wobei eine rezeptpflichtige Formulation (Xenical®, 3-mal 120 mg) und eine OTC-Formulation am Markt sind (ALLI®, 3-mal 60 mg). Orlistat soll gleichzeitig mit einer fettarmen Diät eingesetzt werden (die selbst eine Lebensstiltherapie mit Gewichtsreduktion unterstützt) und reduziert die Fettresorption um weitere 30 %, wodurch der Summeneffekt entsteht. Potenzielle Nebenwirkungen insbesondere wenn eine fettreiche Ernährung die Norm ist, sind in erster Linie gastrointestinaler Natur (Fettstühle, Diarrhöen), insbesondere wenn eine fettreiche Ernährung als Basis genutzt wird.

Darüberhinaus gibt es noch weitere medikamentöse Therapieoptionen. Derzeit sind in den USA mehrere, unterschiedliche Medikamente registriert worden, von denen die Fix-Kombination von Naltrexon und Bupropion auch in Europa von der EMA zugelassen ist [43]. Beide Pharmaka sind seit 2018 auch in Österreich zur Verwendung in der Adipositastherapie erhältlich. Damit ist es möglich, Patient:innen mit Typ-2-Diabetes nicht nur hinsichtlich ihrer Gewichtsreduktion zu unterstützen, sondern gleichzeitig auch ihren HbA_{1c}-Wert zu verbessern [44, 45]. Durch diese kombinierte Betrachtung von glykämischer Kontrolle und Körpergewicht (bzw. Muskel- und Fettmasse und deren Relation) eröffnen sich somit völlig neue Strategien in der Diabetestherapie.

Die vielversprechenden Daten für Liragluid, Semaglutid und Tirzepatid, welches den ersten, verfügbaren kombinierten GLP-1-GIP-Agonisten darstellt, erhöhen die Relevanz dieser Medikamente zur Unterstützung der Lebensstilintervention bei adipösen Patient:innen deutlich.

Liraglutid

Im Rahmen des SCALE-Studienprogrammes wurde Liraglutid in unterschiedlichen Patient:innenkollektiven in Kombination mit einer kalorienreduzierten Diät und Bewegung untersucht.

In der SCALE Diabetes Studie (623 Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 2) erreichten die Patienten einen mittleren Gewichtsverlust von 6 % nach 1 Jahr Behandlungsdauer, bei 25 % der Patienten war der Gewichtsverlust sogar 10 % oder größer [46]. Darüber hinaus ist Liraglutid auch bei Kindern im Alter zwischen 12 und 18 Jahren zur Gewichtsabnahme zugelassen[47].

Semaglutid

Semaglutid, welches einmal wöchentlich verabreicht wird, wurde im STEP-Studienprogramm untersucht.

In der STEP 2 Studie (1210 an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankte Patient:innen) erhielten die Patient:innen 1 mg bzw. 2,4 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich zusätzlich zur lebensstilmodifizierenden Therapie. Nach 68 Wochen erreichten die Patient:innen in der 2,4 mg Gruppe einen mittleren Gewichtsverlust von 9,6 % verglichen mit 3,4 % in der Gruppe mit 1 mg. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung [48].

Die STEP Teens Studie wurde mittlerweile ebenfalls publiziert. Bei adipösen Kindern zwischen 12 und 18 Jahren konnte 2,4 mg Semaglutid den BMI um 16,1 % erfolgreich senken [49].

Tirzepatid

Der duale GLP-1-GIP-Agonist Tirzepatid zeigte im Rahmen des SURPASS–Studienprogrammes sehr positive Resultate.

In der SUPRASS 1 Studie (478 Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne medikamentöse Therapie) erhielten die Patient:innen Placebo oder 5 mg, 10 mg oder 15 mg Tirzepatid. Dosisabhängig erreichten zwischen 31 und 52 % der Patient:innen eine Normoglykämie ($HbA_{1c} < 5{,}7$ %) verglichen mit 1 % in der Placebogruppe. Der mittlere Gewichtsverlust lag bei 7,0–9,5 kg [50].

In der SURPASS 2 Studie wurden 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid pro Woche mit 1 mg Semaglutid wöchentlich verglichen. Letztlich konnte für 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid (10 und 15 mg) eine klare Überlegenheit im Vergleich zu Semaglutid gezeigt werden [51].

Die SURPASS 5 Studie untersuchte die Effekte von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg oder Placebo zusätzlich zu einer bereits etablierten Therapie mit Glargin ± Metformin. Im Vergleich zu Placebo bewirkte Tirzepatid eine zusätzliche Reduktion des HbA_{1c} (5 mg 1,24 %; 10 mg 1,53 %, 15 mg 1,47 %). In der Gruppe, welche mit 15 mg behandelt wurde, lag der Gewichtsverlust bei 10,5 kg [52].

Die Daten aus dem SURMOUNT-Studienprogramm, welches zur Evaluierung von Tirzepatid als Medikament zur Therapie der Adipositas durchgeführt wird liegen aktuell noch nicht vor.

Bariatrische Chirurgie

Bariatrische Operationen sind momentan die effektivste Strategie für eine langfristige Gewichtsreduktion. Generell kann dadurch eine 15- bis 40 %-Reduktion des Ausgangsgewichtes erreicht werden [53], wodurch sich Adipositas-assoziierte Komorbiditäten wie Diabetes verbessern und die Gesamtmortalität reduziert wird [54–56]. Derzeit ist die Indikation für bariatrische Operationen bei Patient:innen mit Adipositas ohne Diabetes bei einem BMI > 40 kg/m² und bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes bei einem BMI > 35 kg/m² gegeben. Aufgrund der positiven Effekte werden bariatrische Operationen in manchen chirurgischen Zentren bereits bei viel niedrigerem BMI durchgeführt. Hierfür sind nach wie vor sorgfälti-

ge Nutzen-Risiko-Analysen aus kontrollierten Studien abzuwarten. Auch wenn dadurch die bariatrische Chirurgie einer immer größeren Patient:innenpopulation zugänglich gemacht wird, sollte die Patient:innenwahl nach wie vor äußerst gewissenhaft erfolgen, um jenen Menschen die erforderlichen Basis- und Kontrolluntersuchungen vor und nach bariatrischen Operationen zu ermöglichen. Neben der Suche nach Mangelerscheinungen sollten auf jeden Fall die Körperzusammensetzung (Muskel-Fett-Relation) und auch die Knochendichte – erstmals spätestens 2 Jahre nach der Operation – untersucht werden [57]. Da die multidisziplinäre medizinische Nachbetreuung dieser Patient:innen sehr umfangreich ist, wurden dazu 2 Übersichtsarbeiten zu den Richtlinien publiziert [58, 59].

In letzter Zeit wurde die bariatrische Chirurgie auch immer wieder als mögliche Therapieoption für Typ-2-Diabetes betrachtet, da sie sowohl zu einer signifikanten Verbesserung der Hyperglykämie beitragen als auch zu einer kompletten Diabetesremission führen kann [53, 60]. Daher wird sie in diesem Zusammenhang auch immer öfter als „metabolische Chirurgie“ bezeichnet und als Behandlungsmöglichkeit für Typ-2-Diabetes bei ausgeprägter Adipositas empfohlen [61, 62]. Generell beträgt die Diabetesremissionsrate 45–95 %, je nachdem, welche Operation durchgeführt wurde – wobei ein größerer Gewichtsverlust zu einer höheren Diabetesremission beiträgt [63–65]. Im direkten Vergleich konnte gezeigt werden, dass bariatrische Operationen mit antidiabetischer Therapie einer rein medikamentösen Therapie hinsichtlich der Gewichtsreduktion, der glykämischen Kontrolle und dem Gebrauch von Blutzucker-regulierenden, Blutdruck-senkenden und Cholesterin-senkenden Medikamenten überlegen sind. Die Daten des erst kürzlich erschienen 5-Jahres-Follow-up-Berichtes von „STAMPEDE“ (Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently) konnten zudem zeigen, dass die positiven Effekte auch noch 5 Jahre nach der Operation anhielten. Dennoch sollten bariatrische Operationen in ihrem Erfolg nicht überschätzt werden („Heilung des Diabetes“), da auch sie eine neuerliche Manifestation des Diabetes oder eine Verschlechterung desselben nach Jahren nicht ausschließen können [53]. Daher und auch wegen der möglichen Spätfolgen der Operationen sind weitere Langzeitstudien vonnöten, welche sich mit diesen Fragestellungen auseinandersetzen.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Almased, Bodymed, Cheplapharm, Eli Lilly, Insumed, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Omron, Deutschland, Takeda, Vivus. M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit bzw. Fortbildungsunterstützung erhalten Boehringer Ingelheim, Mylan, Dexcom, Abbott J. Brix: Honorare für Advisory Boards und Vorträge von Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. D.R. Leitner hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk. J. Harreiter hat Forschungsförderung und Vortragshonorare bzw. Fortbildungsförderung (Kongressunterstützung) von den Firmen Astra Zeneca, Novo Nordisk und Böhringer Ingelheim erhalten. F. Hoppichler hat Forschungsförderung und Vortragshonorer von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Sanofi-Aventis GmbH, Daiichi Sankyo Austria GmbH, AstraZeneca Österreich GmbH, Amgen GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Eli Lilly Gesellschaft Gm.b.H. T.C. Wascher hat Forschungsunterstützung, Honorare für Beratung oder Fortbildung erhalten von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Ely Lilly, Novo Nordisk. K. Schindler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. B. Ludvik erhielt Honorare für Vorträge, die Teilnahme an Advisory Boards und Forschungsunterstützung von: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. EUROSTAT. European heatlh interview survey. 2016.
2. Prospective Studies Collaboration, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083–96.
3. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. N Engl J Med. 2007;356(3):213–5.
4. Oldridge NB, et al. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. J Clin Epidemiol. 2001;54(9):928–34.
5. Fruhbeck G, et al. Obesity: the gateway to ill health—an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts. 2013;6(2):117–20.

6. Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 2011;377(9765):557–67.
7. Kelly T, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. 2008;32(9):1431–7.
8. WHO. Obesity and overweight fact sheet no.311. 2016.
9. Gomez-Ambrosi J, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. Int J Obes. 2012;36(2):286–94.
10. Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010;39(4):412–23.
11. Delmonico MJ, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):769–74.
12. Goodpaster BH, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(10):1059–64.
13. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157–63.
14. Tsigos C, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obes Facts. 2008;1(2):106–16.
15. Yumuk V, et al. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Obes Facts. 2014;7(2):96–101.
16. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(4):253–9.
17. Malmstrom TK, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(1):28–36.
18. Tsai SA, et al. Gender differences in weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese adults in the United States. Am J Mens Health. 2016;10(5):389–98.
19. Grebitus C, Hartmann M, Reynolds N. Global obesity study on drivers for weight reduction strategies. Obes Facts. 2015;8(1):77–86.
20. Yumuk V, et al. European guidelines for obesity management in adults. Obes Facts. 2015;8(6):402–24.
21. Wycherley TP, et al. Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults. J Am Coll Nutr. 2014;33(4):267–73.
22. Otto M, et al. Handgrip strength as a predictor for post bariatric body composition. Obes Surg. 2014;24(12):2082–8.
23. Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or fit: what is more important? Diabetes Care. 2009;32(2):S392–7.
24. Cawthon PM, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? J Am Geriatr Soc. 2009;57(8):1411–9.
25. Larsen RN, et al. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54(4):731–40.
26. Shai I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229–41.
27. Krebs JD, et al. The diabetes excess weight loss (DEWL) trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55(4):905–14.
28. Esposito K, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;151(5):306–14.
29. Dansinger ML, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. JAMA. 2005;293(1):43–53.
30. Wadden TA, et al. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. Obesity (Silver Spring). 2009;17(4):713–22.
31. Halle M, et al. Meal replacement by formula diet reduces weight more than a lifestyle intervention alone in patients with overweight or obesity and accompanied cardiovascular risk factors-the ACOORH trial. Eur J Clin Nutr. 2021;75(4):661–9.
32. Leitner DR, et al. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies—EASO can lead the way. Obes Facts. 2017;10(5):483–92.
33. Zidek W, et al. First-line antihypertensive treatment in patients with pre-diabetes: rationale, design and baseline results of the ADaPT investigation. Cardiovasc Diabetol. 2008;7:22.
34. Lindstrom J, et al. The Finnish diabetes prevention study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care. 2003;26(12):3230–6.
35. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
36. Lean ME, et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med. 1990;7(3):228–33.
37. Williamson DF, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care. 2000;23(10):1499–504.
38. Wing RR, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481–6.
39. Look ARG, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170(17):1566–75.
40. Foster GD, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. Arch Intern Med. 2009;169(17):1619–26.
41. Rubin RR, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1544–53.
42. Lean ME, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541–51.
43. Toplak H, et al. 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. Obes Facts. 2015;8(3):166–74.
44. Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabet Med. 2005;22(5):612–8.
45. Hollander P, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4022–9.

46. Davies MJ, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(7):687–99.
47. Kelly AS, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med. 2020;382(22):2117–28.
48. Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971–84.
49. Weghuber D, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med. 2022;387(24):2245–57.
50. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10295):143–55.
51. Frias JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(6):503–15.
52. Dahl D, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(6):534–45.
53. Sjostrom L, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004;351(26):2683–93.
54. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):S89–96.
55. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273(3):219–34.
56. Neovius M, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. JAMA. 2012;308(11):1132–41.
57. Thibault R, et al. Twelve key nutritional issues in bariatric surgery. Clin Nutr. 2016;35(1):12–7.
58. Busetto L, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. Obes Facts. 2017;10(6):597–632.
59. Busetto L, et al. Obesity management task force of the European association for the study of obesity released „practical recommendations for the post-bariatric surgery medical management". Obes Surg. 2018;28(7):2117–21.
60. Sjoholm K, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish obese subjects (SOS) study. Diabetologia. 2015;58(7):1448–53.
61. Rubino F, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care. 2016;39(6):861–77.
62. Schauer PR, Nor Hanipah Z, Rubino F. Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: now supported by the world's leading diabetes organizations. Cleve Clin J Med. 2017;84(7):S47–S56.
63. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009;122(3):248–256.e5.
64. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724–37.
65. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. N Engl J Med. 2017;376(7):641–51.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S98–S105
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02182-8

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update *2023*)

Monika Lechleitner · Susanne Kaser · Friedrich Hoppichler · Michael Roden · Raimund Weitgasser · Bernhard Ludvik · Peter Fasching · Yvonne Winhofer · Alexandra Kautzky-Willer · Guntram Schernthaner · Rudolf Prager · Thomas C. Wascher · Martin Clodi

Angenommen: 27. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Die Leitlinie nimmt Bezug auf die Diagnostik, einschließlich begleitender Autoimmunerkrankungen, bei Typ 1 Diabetes mellitus, die Insulintherapie und die glykämischen Zielwerte.

Schlüsselwörter Typ 1 Diabetes mellitus · Autoimmunerkrankungen · Insulintherapie

M. Lechleitner
Avomed – Arbeitskreis für Vorsorgemedizin zbd Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

S. Kaser
Department für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

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

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

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

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), München-Neuherberg, Deutschland

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

P. Fasching
5. Medizinische Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

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

Univ.-Prof.in Dr.in A. Kautzky-Willer (✉)
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

G. Schernthaner
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Department für Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich

R. Prager
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich

Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

M. Clodi
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich

Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2023)

Summary This guideline summarizes diagnosis of type 1 diabetes, including accompanying autoimmune disorders, insulin therapy regimens and glycemic target values.

Keywords Type 1 diabetes mellitus · Autoimmune disorders · Insulin therapy

In Bezug auf die Definition werden der Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus als heterogene Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation dargestellt, wobei die Klassifizierung in Typ 1 und Typ 2 Diabetes für die Therapieentscheidung von grundlegender Bedeutung ist [1–3]. Der Typ 1 Diabetes mellitus betrifft rund 5–10 % aller Diabeteserkrankungen. Ein Großteil der Neumanifestationen eines Typ 1 Diabetes tritt im Kindes- und Jugendalter auf („jugendlicher Diabetes mellitus"), grundsätzlich kann sich ein Typ 1 Diabetes aber in jedem Lebensalter manifestieren [1, 3].

Global wurde in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Diabetesinzidenz auf derzeit geschätzte 15 Neudiagnosen pro 100.000 Menschen pro Jahr beobachtet [4].

Der Entwicklung des Typ 1 Diabetes liegt eine zellulär-mediierte Autoimmundestruktion der pankreatischen beta-Zelle zugrunde [1, 2]. Die Autoimmunmarker inkludieren Inselzellantikörper, GAD65 Antikörper, Insulin Antikörper, Antikörper gegenüber Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2beta, sowie Antikörper gegenüber Zinktransporter 8 (ZnT8) und Tetraspanin-7 [1, 5, 6].

Der Typ 1 Diabetes wird durch eine fehlende oder inadäquat niedrige Insulinsekretion gemessen mittels C-Peptid und Vorliegen von einem oder mehreren Autoantikörper definiert. Für eine genetische Prädisposition spricht die starke Assoziation zwischen Typ 1 Diabetes und dem HLA Genotypus, insbesondere DQA und DQB [1, 2].

Das Risiko zur Entwicklung eines Typ 1 Diabetes ist bei Verwandten von Menschen mit Typ 1 Diabetes um das 15–20-fache erhöht und beträgt 6–7 % bei Geschwisterkindern und 25–50 % bei eineiigen Zwillingen [7, 8].

Die Ausprägung der klinischen Symptome eines Typ 1 Diabetes ist variabel, mit Polyurie, Polydipsie, Schwächegefühl, Sehstörungen, Infektneigung und Gewichtsverlust als typischen Anzeichen einer metabolischen Entgleisung bis hin zur diabetischen Ketoazidose. Die diabetische Ketoazidose und begleitende gastrointestinale Beschwerden können vor allem bei Kindern im Rahmen der Erstmanifestation eines Typ 1 Diabetes beobachtet werden [1, 9]. Bei Angehörigen von Menschen mit Typ 1 Diabetes wurde im Rahmen von Studien das Risiko einer Diabetesmanifestation bei positiven Antikörperbefunden untersucht. Aus einer multinationalen Studie bei Kindern geht hervor, dass bei mehr als 2 positiven Antikörpern rund 70 % innerhalb der nächsten 10 Jahre und 84 % innerhalb von 15 Jahren einen Typ 1 Diabetes entwickeln [10].

Neben den klassischen Autoimmunformen des Typ 1 Diabetes wurden in den letzten Jahren – insbesondere in afrikanischen und asiatischen Ethnien – idiopathische Varianten eines Typ 1 Diabetes mellitus beschrieben. Dabei zeigte sich kein serologischer Hinweis auf eine beta-Zell-Autoimmunität, jedoch ein permanenter Insulinmangel mit Ketoazidoseneigung [1, 11].

Eine rasche Entwicklung einer ausgeprägten Insulindefizienz wurde unter Therapie mit Check-Point-Inhibitoren beschrieben [1, 2, 12].

Die vormals als Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) bezeichnete Diabetesvariante stellt ein phänotypisches Mischbild dar, das von einem Autoantikörper-positiven Typ 1 Diabetes mit frühzeitiger Insulindefizienz bis zu Formen mit ausreichender beta-Zell-Reserve und Symptomen des metabolischen Syndroms reicht [3, 13–15].

Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus

Eine Grundlage zur erfolgreichen Umsetzung der umfassenden Therapie (Lebensstilmaßnahmen, Glukosekontrolle, Insulintherapie, präventive Maßnahmen betreffend diabetischer Spätkomplikationen) ist die Teilnahme an einer strukturierten Schulung und damit Übernahme der Entscheidungskompetenz in der Therapieumsetzung durch den Patienten/die Patientin selbst (siehe Leitlinie „Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes"). Die Insulintherapie stellt bei Typ 1 Diabetes mellitus eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie dar. Die umfassende Betreuung des Menschen mit Typ 1 Diabetes sollte grundsätzlich an einem diabetologischen Zentrum bzw. bei einem Arzt mit entsprechender Schwerpunktausbildung für Diabetologie/Endokrinologie erfolgen [1, 2].

Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 1

Insuline

Zur Insulintherapie werden in Österreich vorwiegend humanes Insulin bzw. Insulinanaloga in einer Konzentration von 100 IE pro ml (U 100) verwendet. Insuline mit höheren Konzentrationen für Patient:innen mit besonders hohem Insulinbedarf sind Insulin Lispro U 200 und Humulin R U 500. Diese höherkonzentrierten Insuline stehen nur in Form von Fertigpens zur Verfügung, um das Risiko von Verwechslungen bei Ampullenwechsel und damit Überdosierungen zu reduzieren.

Die routinemäßige Verabreichung von Insulin erfolgt subkutan mittels Injektionsspritze bzw. Pen oder

Tab. 1 Insuline – Wirkkinetik (nach [16])

Insulin	Wirkungsbeginn (Stunden)	Wirkmaximum (Peak, Stunden)	Wirkdauer (Stunden)
Normalinsulin	0,5–1,0	1,5–3,5	7–8
Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) *Ultrakurzwirksame Insulinanaloga* (Ultra rapid lispro, Fast-acting aspart)	0,15–0,35 0,1–0,2	1–3	3–5
NPH-Insulin	2–4	4–6	8–14
Langwirksame Insulinanaloga			
Glargin U 100	2–4	8–12	22–24
Detemir	1–2	4–7	20–24
Ultralangwirksame Insulinanaloga		Flache Wirkkurve	
Glargin U 300	2–6	Minimaler Peak	30–36
Degludec	0,5–1,5	Minimaler Peak	>42

Tab. 2 Insulinpräparate

	Sanofi-aventis	Eli Lilly	Novo Nordisk
Kurzwirksame Insuline	Insuman® Rapid	Huminsulin® Normal	Actrapid®
Kurzwirksame Insulinanaloga	Apidra® (Glulisin)	Humalog® (Lispro)	NovoRapid® (Aspart)
Ultrakurzwirksame Insulinanaloga		Lyumjev® (lispro-aabc)	Fiasp® (fast acting aspart)
Langwirksame Insuline	Insuman® Basal	Huminsulin® Basal	Insulatard
Langwirksame Insulinanaloga	Lantus® (Glargin)	–	Levemir® (Detemir)
Ultralangwirksame Insulinanaloga	Lantus® U 300 (Toujeo)		Degludec (Tresiba®)
Mischinsuline (NPH-Insulin plus 15 bis 30 % Normalinsulin)	Insuman® Comb 15	Huminsulin® Profil III	Mixtard® 30
	Insuman® Comb 25		
	Insuman® Comb 50		
Mischinsuline mit Insulinanaloga NPH-Insulin plus 25 bis 70 % kurzwirksame Insulinanaloga	–	Humalog® Mix 25	NovoMix® 30
		Humalog® Mix 50	NovoMix® 50
			NovoMix® 70
Langwirksames und kurzwirksames Insulinanalogon	–	–	70 % Degludec plus 30 % Aspart (Ryzodeg®)

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 Insuline und Insulinanaloga, sowie als Mischinsuline zur klinischen Anwendung zur Verfügung (Tab. 1 und 2).

Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) werden seit rund 20 Jahren in der Diabetestherapie eingesetzt [17]. Der gegenüber Normalinsulin raschere Wirkeintritt und die geringere Wirkdauer der kurzwirksamen Insulinanaloga haben die Lebensqualität der Menschen mit Diabetes insofern verbessert, als kein Spritz-Ess-Abstand mehr eingehalten werden muss. In klinischen Studien war die Hypoglykämierate, insbesondere für schwere und nächtliche Hypoglykämien, unter kurzwirksamen Insulinanaloga deutlich geringer als unter Normalinsulin [18–21].

Eine weitere Neuerung stellt die Entwicklung **ultrakurzwirksamer Insulinanaloga** dar. Fast-acting insulin aspart ist ca. 10 min rascher in der Zirkulation wie Insulin aspart und zeigt eine 74 % höhere Insulinwirkung in den ersten 30 min nach Injektion [22]. Klinischen Studien beschreiben für Menschen mit Typ 1 [23] und Typ 2 [24] Diabetes eine stärkere Reduktion des postprandialen Glukosespitzenwertes unter Fast-acting insulin aspart im Vergleich zu Insulin Aspart. Ebenso zeigt Ultra rapid Insulin lispro (lispro-aabc) einen um ca 10 min rascheren Wirkeintritt als Insulin lispro und eine vorteilhafte Beeinflussung der postprandialen Hyperglykämie [25, 26].

Die Entwicklung **langwirksamer Insulinanaloga (Insulin Glargin U 100, Insulin Detemir)** hatte zum Ziel, eine gegenüber NPH-Insulin flachere Wirkkurve und längere Wirkdauer zu erzielen. Langwirksame Insulinanaloga zeigten in klinischen Studien gegenüber NPH-Insulin eine Reduktion vor allem nächtlicher Hypoglykämien [27–29]. Von Vorteil in der klinischen Praxis und Handhabung ist auch das Vorliegen der langwirksamen Insulinanaloga in Form einer klaren Lösung, während bei Applikation von NPH-Insulin eine vorausgehende Suspension des Insulins erforderlich ist.

Zu den sogenannten **ultralangwirksamen Insulinanaloga** zählen Insulin **Glargin U 300** und Insulin **Degludec** [30, 31]. Die lange Wirkdauer und flache Wirkkurve der ultralangwirksamen Insulinanaloga ermöglicht eine Reduktion der Injektionshäufigkeit des basalen Insulins – üblicherweise auf einmal täglich – und größere Flexibilität in der Wahl des Injektionszeitpunktes. In klinischen Studien wurde für die ultralangwirksamen Insuline insgesamt eine gegenüber Insulin Glargin U 100 geringere Hypoglykämierate und geringere Variabilität der Blutzuckerschwankungen beschrieben. Für beide ultralangwirksamen Insulinpräparate liegen Studienreihen zum Einsatz bei Patient:innen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus vor [32–35].

In Bezug auf die Sicherheit der Insulinanaloga konnten Meta-Analysen unter Einschluss großer Patient:innenpopulationen aus Diabetesregistern keine Zunahme des Tumorrisikos für Insulinanaloga erheben [36, 37].

Zur Verfügung stehen mittlerweile auch Biosimilars für Insulin Glargin und Insulin Lispro [38].

Formen der Insulintherapie

Die **funktionelle Insulintherapie** oder Basis-Bolus- Insulintherapie mit ein- bzw. zweimal täglicher Verabreichung eines langwirksamen Basisinsulins/Insulinanalogons und eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons prandial bzw. als Korrekturinsulin ist – seit den Publikationen der DCCT-Studie – die Standardform der Insulinbehandlung bei Typ 1 Diabetes [39–41]. Zur Anpassung der Insulintherapie und Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf die Patient:innen ist dabei die Selbstkontrolle der Glukosewerte eine grundlegende Voraussetzung (siehe Leitlinie „Blutzuckerselbstkontrolle“).

Als eine Variante gilt die **Insulinpumpentherapie** (siehe Leitlinie „Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“). Eine **konventionelle Form der Insulintherapie** (siehe Leitlinie „Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus“) sollte bei Menschen mit Typ 1 Diabetes nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen.

Die funktionelle Insulintherapie stellt eine dem physiologischen Insulinsekretionsmuster angepasste Form der Insulinsubstitution dar [1, 42]. Bei normaler beta-Zellfunktion erfolgt eine basale Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich mit ca. 1,0 E/h und diskontinuierlich entsprechend der Nahrungszufuhr. Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselgesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g. Für die Zufuhr von Protein bzw. Fett ist die Insulinfreisetzung wesentlich niedriger und dementsprechend beim Typ 1 Diabetes zur Berechnung des Insulinbedarfs in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der Anteil des prandialen Insulins somit ca. 50–60 % der Gesamttagesdosis, der Anteil des basalen Insulins ca. 40–50 %. Das basale Insulin ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand.

Generell liegt der Insulintagesbedarf bei normalgewichtigen erwachsenen Patient:innen mit neu-diagnostiziertem Typ 1 Diabetes bei insgesamt rund 0,4–1 E/kg Körpergewicht.

Bei der individuellen Anpassung der Insulindosis ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der jeweiligen Insulinsensitivität des Patienten/der Patientin abhängig ist. Die vom Stoffwechselgesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung beim Patienten mit Diabetes/bei der Patientin mit Diabetes 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/der Patientin, während bei Insulinresistenz der Insulinbedarf erhöht ist. Für einen Großteil der Patient:innen 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.

Für die basale Substitution von Insulin stehen NPH-Insuline (Insulatard, Insuman basal, Huminsulin Lilly Basal), langwirksame (Glargin U100, Detemir) und ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U 300, Insulin Degludec) zur Verfügung. NPH-Insulin wird zur Hälfte morgens und abends verabreicht. Die Injektionsfrequenz kann insbesondere bei den ultralangwirksamen Insulinanaloga auf einmal täglich reduziert werden [1, 2, 33].

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Humaninsulin) oder kurzwirksame (Aspart, Glulisin, Lispro) oder ultrakurzwirksame Insulinanaloga (Insulin lispro-aabc, Fast-acting Insulin aspart) verabreicht.

Die Dosierung des prandialen Insulins ergibt sich aus der Menge der zugeführten Kohlenhydrate, tageszeitlichen Schwankungen (am Morgen höhere Dosis) sowie der Anpassung an die Glukosezielwerte (Korrekturinsulin). Die Dosis des prandialen Insulins für die zugeführte Menge an Kohlenhydraten beträgt bei Erwachsenen im Durchschnitt 1,0–2,0 IE/BE (1 BE entspricht einer Kohlenhydratmenge von 12 g). Die Korrekturen des prandialen Insulins im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen entsprechend der Grundregel, dass 1 IE kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40–50 mg/dL senkt. Eine Anpassung der Dosis an den aktuellen Insulinbedarf ist stets erforderlich (z. B. bei Sportausübung, Infekte, Dehydratation).

Insgesamt angestrebt wird, unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten und vor allem des Hypoglykämierisikos, eine normnahe, d. h. den Werten von Menschen ohne Diabetes angenäherte, Kontrolle der Blutglukosewerte [1, 2].

Blutglukosezielwerte

Die Blutglukosezielwerte im Rahmen der Selbstkontrollen sollten 80–110 mg/dL nüchtern bzw. vor den Mahlzeiten, und vor dem Schlafengehen 110–130 mg/dL betragen [1]. Ideale postprandiale Glukosespitzenwerte (Bestimmung 1–2 h nach Einnahme einer Mahlzeit) liegen unter 180 mg/dL [1]. Diese Glukosewerte entsprechen einem HbA_{1c}-Wert von < 7,0 % [1, 2].

Für die kontinuierlichen Glukosemessungen mittels subcutaner Glukosesensoren findet die Zeit im Zielbereich („Time in range"), meist definiert durch Werte zwischen 70–180 mg/dL, [1, 2], als Indikator für die Qualität der Glukosekontrolle Anwendung [1, 2]. Bei einem Anteil von rund 70 % dieser Messungen im Zielkorridorbereich von 70–180 mg/dL ist ein Erreichen des HbA_{1c}-Zielwertes von unter 7 % zu erwarten.

Grundlegend für die Zielwertdefinition und Wahl der Therapieform sind die Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studie, die bereits 1993 aufzeigen konnte, dass bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit der Senkung des HbA_{1c}-Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen signifikant reduziert wird [39–41]. In der ursprünglichen DCCT-Studie wurde die funktionelle Insulintherapie mit NPH-Insulin und Normalinsulin umgesetzt. Die striktere glykämische Kontrolle war dabei mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert [39]. Für die in den Folgejahren entwickelten kurz- und langwirksamen Insulinanaloga konnte ein gegenüber NPH- bzw. Normalinsulin reduziertes Hypoglykämierisiko erhoben werden [18, 28, 29].

Die große klinische Bedeutung der Hypoglykämie geht auch aus Auswertungen der EURODIAB IDDM Studie hervor, die nachweisen konnte, dass schwere Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes zu einer Verlängerung der QTc-Zeit und damit zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen führen [43].

Nächtliche Glukosekontrollen (ca. 2.00–4.00 Uhr) werden bei Verdacht oder bei bekannter Neigung zu nächtlicher Hypoglykämien empfohlen und sollten darüberhinaus regelmäßig, je nach Stabilität der Stoffwechselkontrolle, alle 4–8 Wochen vorgenommen werden. Als mittlerweile bei vielen Patient:innen eingesetzte Alternative gilt die kontinuierliche Glukosemessung mittels Sensor bzw. Flash-Glukosemessung (siehe Leitlinienabschnitt Glukosesensor).

Typ 1 Diabetes und Adipositas

Bisher wurden Patient:innen mit Typ 1 Diabetes als schlanke, insulinsensitive Individuen, bei denen der absolute Insulinmangel als Ursache der Hyperglykämie im Vordergrund steht, charakterisiert [1, 2]. Im Zuge des Anstieges der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas finden sich auch häufiger übergewichtige und adipöse Patient:innen mit Typ 1 Diabetes [44]. Rezente Untersuchungen zeigen auf, dass sowohl makro- als auch mikrovaskuläre Komplikationen bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes und klinischen Symptomen eines metabolischen Syndroms (von einigen Autoren auch als *Double Diabetes* bezeichnet) signifikant häufiger auftreten [45]. Inwieweit eine Zusatztherapie mit Metformin und Inkretinmimetika für diese Patient:innen von Vorteil sein könnte ist Gegenstand von Diskussionen [46, 47]. So fand sich unter Metformintherapie in der REMOVAL-Studie keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle, aber ein günstiger Effekt auf Körpergewicht und LDL-Cholesterin [48].

Weitere Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes

Entsprechend Literaturangaben entwickeln bis zu 30 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes Autoimmunerkrankungen an weiteren Organsystemen [1, 49–53]. Eine Autoimmunthyroiditis (Morbus Hashimoto oder Basedow) tritt bei 15–30 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes auf, eine Autoimmungastritis und/oder perniziöse Anämie bei 5–10 %, eine Zöliakie bei 4–9 %, ein Morbus Addison bei rund 0,5 % und eine Vitiligo bei 2–10 %. Auch das Risiko zur Entwicklung einer Autoimmunhepatitis und einer Myasthenia gravis ist erhöht [1]. Die Diagnostik beruht auf der serologischen Bestimmung organspezifischer Antikörper [54].

Das sogenannte **polyglanduläre Autoimmunsyndrom** I und II ist grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation eines Typ 1 Diabetes assoziiert, rund 20 % der betroffenen Patient:innen entwickeln einen Typ 1 Diabetes [54, 55]. Das Syndrom Typ I stellt eine seltene genetische Erkrankung dar, die auf eine Mutation des Autoimmun-regulatorischen (AIRE) Gens zurückzuführen ist und ein autosomal rezessives Vererbungsmuster aufweist [55]. Die Diagnose erfolgt bei Vorliegen von 2 oder mehreren Teilsymptomen, einschließlich einer mukokutanen Candidiasis, ektodermaler Dysplasien, einer Nebenniereninsuffizienz und/oder eines Hypoparathyroidismus. Die charakteristischen Symptome sind häufig bereits im Kindesalter nachweisbar.

Dem polyglandulären Autoimmunsyndrom II liegt die Assoziation einer endokrinologischen Autoimmunerkrankung mit Einbeziehung weiteren Organsysteme zugrunde. Charakteristika des Typ I Syndroms, insbesondere Mutationen des AIRE Gens, sind nicht nachweisbar. Die Häufigkeit des polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ II beträgt 1/20.000 mit einem Überwiegen von Frauen gegenüber Männern im Verhältnis von 3/1. Die höchste Inzidenzrate findet sich im Lebensalter zwischen 20 und 60 Jahren.

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse führen zum klinischen Bild der Hashimoto Thyroiditis bzw. eines Morbus Basedow. Im Rahmen der Hashimoto

Thyroiditis kommt es zum Auftreten von Antikörpern gegen die Thyroid-Peroxidase (TPO) oder Thyreoglobulin, sowie zu einer Erhöhung der TSH Konzentration. Thyroid-Peroxidase Antikörper finden sich bei 15–30 % der erwachsenen Menschen mit Typ 1 Diabetes. Die Prävalenz liegt damit deutlich höher als in der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–10 % [56]. Rund 50 % der TPO-Antikörper-positiven Patient:innen mit Typ 1 Diabetes zeigen einen Übergang in eine manifeste Schilddrüsenerkrankung. Eine subklinische Hypothyreose findet sich bei 13–20 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes, eine subklinische Hyperthyreose bei 6–10 % gegenüber 0,1–2 % in der nicht-diabetischen Bevölkerung [1, 56, 57].

Unter Berücksichtigung diese Datenlage wird in den Leitlinien von Fachgesellschaften, wie der ADA, eine regelmäßige Kontrolle des TSH Wertes als Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung empfohlen [1, 58].

Zöliakie

Die Prävalenz der Zöliakie beträgt bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes zwischen 1–8 %, gegenüber 0,5 % in der Allgemeinbevölkerung [1, 59]. Die National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE UK) Leitlinien empfehlen ein Screening auf Zöliakie bei der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes. Entsprechend den Vorgaben von Fachgesellschaften sollte ein Screening auf das Vorliegen einer Glutenenteropathie bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik erfolgen [60].

Autoimmungastritis und Perniziosa

Die Häufigkeit der Autoimmungastritis ist bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit 5–10 % gegenüber der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–4 % um das 3- bis 5-Fache erhöht [61]. Das Krankheitsbild kann als Teilsymptom des polyglandulären Autoimmunsyndroms auftreten. Eine zumindest einmal jährliche Bestimmung des Blutbilds und des Vitamin B 12 Spiegels ist deshalb bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes empfehlenswert, um Folgekomplikationen zu vermeiden [1, 61].

Morbus Addison

Antikörper gegen die 21-Hydroxylase finden sich bei 0,7–3 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes gegenüber maximal 0,6 % in der nicht-diabetischen Bevölkerung [62]. Entsprechend Literaturangaben beträgt die jährliche Inzidenz eines klinisch manifesten Morbus Addison 20 % [62]. Die klinischen Symptome des Morbus Addison, wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Gewichtsabnahme und Anorexie, können beim Menschen mit Diabetes als Folge einer inadäquaten Behandlung bzw. Therapienebenwirkung missinterpretiert werden. Besondere Beachtung muss die erhöhte Neigung zu Hypoglykämien finden.

Vitiligo

Der Vitiligo liegt eine Autoimmunerkrankung mit der Ausbildung von Antikörpern gegenüber Melanozyten zugrunde. Bei Vitiligo ist das Risiko für die Manifestation von weiteren Autoimmunerkrankungen erhöht und beträgt rund 10 % für das Auftreten eines Typ 1 Diabetes mellitus [63].

Screeningempfehlungen

Unter Bezugnahme auf die Literatur und internationale Leitlinienempfehlungen:

- TSH-Kontrolle jedes 2. Jahr bei asymptomatischen und Antikörper negativen Patient:innen, ansonsten häufiger [1].
- Zöliakie Screening bei Erstdiagnose [1, 2]. Berücksichtigt werden muss dabei das bei Menschen mit Typ 1 Diabetes erhöhte Risiko für einen IgA-Mangel mit falsch negativen serologischen Testergebnissen [64, 65].
- Klinisches Bild mit Verdacht auf Morbus Addison, Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie: bei positivem Nebennierenrinden Antikörperbefund regelmäßige ACTH-Verlaufskontrolle und gegebenenfalls weitere Abklärung [1].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt M. Lechleitner, S. Kaser, F. Hoppichler, M. Roden, R. Weitgasser, B. Ludvik, P. Fasching, Y. Winhofer, A. Kautzky-Willer, G. Schernthaner, R. Prager, T.C. Wascher und M. Clodi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S158–S90.
2. Holt RIG, DeVries H, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman SM, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021;44:2589–625.
3. Sinclair AJ, Dunning T, Dhatariya K. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an executive summary. Diabet Med. 2020;37:53–70.
4. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promot Perspect. 2020;10:98–115.
5. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391:2449–62.
6. McLaughlin KA, Tombs MA, Christie MR. Autoimmunity to tetraspanin-7 in type 1 diabetes. Med Microbiol Immunol. 2020;209:437–45.
7. Pociot F, Lenmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387:2331–9.
8. Primavera M, Gianini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. Front Endocrinol. 2020;11:1–9.
9. Ziegler R, Neur A. Diabetes in childhood. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:146–56.
10. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and its progression to diabetes. JAMA. 2013;309:2473–4.
11. Mbanya CN, Motala AA, Sobngwi W, Assah FK, Enaru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. Lancet. 2010;375:2254–66.
12. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induce with checkpoint inhibitors. Diabetes. 2018;67:1471–80.
13. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:674–86.
14. Zaharia OP, Bobrov P, STrassburger K, Bodis K, Karusheva Y, Scholz M, Markgraf DF, Burkart V, Schloot NC, Müssig K, Szendroedi J, Roden M, GDS Group. Metabolic characteristics of recently diagnosed adult-onset autoimmune diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:429–37.
15. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1, and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57:1433–7.
16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes -2023. Diabetes Care 2023, 46 (Supple 1): S140-S157
17. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:385–99.
18. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T, Hougaard P, Parvin HH, Thorsteinsson B, Tarnow L. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:553–61.
19. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T, Hougaard P, Parving HH, Thorsteinsson B, Tranow L, Pedersen-Biergaard U. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. Diabetes Metab. 2016;42:249–55.
20. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, Norgaard K, Jensen T, Parving HH, Perrild H, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjegaard U. Comparing effects of insulin analogues and human insulin on nocturnal glycaemia in hypoglycaemia-prone people with type 1 diabetes. Diabet Med. 2017;34:625–31.
21. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Plank J, Pieber TR, Gerlach FM. Short-acting insulin analogies versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2016; https://doi.org/10.1002/14651858.CD012161.
22. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, SAch-Friedl S, Erichsen L, Basu R, Haahr H. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1615–22.
23. Russel-Jones D, Bode BW, DeBlock C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Osterskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care. 2017;40:943–50.
24. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, Bretler DM, Bang RB, Bode BW. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2trial. Diabetes Care. 2017;40:951–7.
25. Heise T, Linnebjerg H, Coutnt D, LaBell E, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1789–98.
26. Malecki MT, Cao D, Liu R, Hardy T, et al. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONOT-T1 DM continuous glucose monitoring substudy. Diabetes Technol Ther. 2020;11:853–60.
27. Poon K, King AB. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogues. Drug Healthc Patient Saf. 2010;2:213–23.
28. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2008;81:184–9.
29. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal aspart. Diabetes Care. 2003;26:590–6.
30. Woo VC. A review of the clinical efficacy and safety of insulin degludec and glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes mellitus. Clin Ther. 2017;39:S12–S33.
31. Blair HA, Keating GM. Insulin glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. Drugs. 2016;76:363–74.
32. Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patients care? Investigating the potential role of insulin degludec. Drugs. 2012;72:2319–25.
33. Lamos EM, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:389–400.
34. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemen M, Guo H, et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous

glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. Diabetes Care. 2017;40:554–60.
35. Rodacki M, Carvalho RM, Zajdenverg L. The potential effect of ultra-long insulin degludec on glycaemic variability. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:92–103.
36. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. Diabetologia. 2017;60:1691–703.
37. Degaard A, Lynggaard H, Rastam A, et al. No evidence of inscreased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia. 2009;52:2507–12.
38. Ampudia-Blasco FJ. Biosimilars and novel insulin. Am J Ther. 2020;27:e52–e61.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–88.
40. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Nathan DM, Cleary PA, Backlung JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353:2643–53.
41. Diabetes Control and Complications trial (DCCT), Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general populations. Diabetes Care. 2016;39:1378–83.
42. Kryszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. Diabetologia. 1987;30:16–21.
43. Gruden G, Giunti S, Baritta F, et al. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. Diabetes Care. 2012;35:125–7.
44. Pozzili P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. Diabetes Care. 2011;34(2):S166–S70.
45. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, Holl RW, Initiative DPD. German competence network diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2016;119:48–56.
46. Nwosi BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Flechman L, McShea N, Barton BA, Lee MM. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive metformin therapy in overweight/obese youth with type 1 diabetes. PLoS ONE. 2015;10:e137525.
47. von Scholten BJ, Kreinter FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. Diabetologia. 2021;64:1037–48.
48. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:597–609.
49. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009;67:376–87.
50. Heukamp I, Then C, Lechner A, Seissler J. Update Typ-1-Diabetes. Internist. 2013;54:201–16.
51. Schott M, Seissler J. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Renz H, Hrsg. Autoimmune diagnostics. Berlin:: De Gruyter; 2012. S. S177–S89.
52. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2014;31:126–35.
53. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004;350:2068–79.
54. Barker JM, Yu L, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. Diabetes Care. 2005;28:850–5.
55. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type 1 assigned to chromosome 21. Nat Genet. 1994;8:83–7.
56. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33 % of patients at type 1 diabetes onset. Diabetes Care. 2011;34:1211–3.
57. Umipierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care. 2003;26:1181–5.
58. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and associated conditions. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007. Pediatr Diabetes. 2007;8:171–6.
59. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type 1 diabetes. Diabetologia. 1999;42:1195–8.
60. Hogg-Kollars S, Al Dulaimi D, Tait K, Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2014;7:189–97.
61. DeBlock C, De Leeuw I, Bogers J, et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. Diabetes Care. 2003;26:82–8.
62. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. J Endocrinol. 1988;117:467–75.
63. Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol. 2008;159:1051–76.
64. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:242–4.
65. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber VVD, Hüppe A, Jäger A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by enti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:391–6.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S106–S114
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02169-5

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023)

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

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Im Kindes- und Jugendalter ist, im Gegensatz zum Erwachsenenalter, der Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) die am häufigsten auftretende Form des Diabetes mellitus (>90%). Nach der Diagnosestellung sollte die Betreuung der Kinder und Jugendlichen in einem pädiatrischen Zentrum mit viel Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen. Eine lebenslange Insulintherapie ist notwendig, wobei diese individuell an das Alter und den Alltag der Familie angepasst werden soll. In diesem Alter wird ausdrücklich die Verwendung von Diabetestechnologie (Sensorglukosemessung, Insulinpumpentherapie und seit kurzem eine Hybrid-Closed-Loop-Therapie) empfohlen. Eine möglichst optimale metabolische Einstellung ab Therapiebeginn verbessert die Langzeitprognose der jungen Menschen mit Diabetes. Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von PatientInnen und Eltern von einem entsprechend ausgebildeten multidisziplinären Team, bestehend aus pädiatrischen DiabetologInnen, DiabetesberaterInnen, DiätologInnen, PsychologInnen und SozialarbeiterInnen. Die APEDÖ (Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich) und die ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) empfehlen als metabolisches Ziel für alle pädiatrischen Altersgruppen einen HbA_{1c}-Wert ≤7,0% (IFCC ≤53 mmol/mol) mit einer „Time in Range“ (TIR) >70% ohne schwere Hypoglykämien. Eine altersentsprechend normale körperliche, kognitive und psychosoziale Entwicklung sowie die Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämien, diabetische Ketoazidose), das Screening auf assoziierte Erkrankungen und die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen zum Erhalt einer hohen Lebensqualität sind die Ziele der pädiatrischen Diabetestherapie.

Schlüsselwörter Typ 1 Diabetes · Metabolische Kontrolle · Schwere Hyperglykämien · Insulinpumpentherapie

Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2023)

Summary In contrast to adults, type 1 diabetes mellitus (T1D) is the most frequent form of diabetes in childhood and adolescence (>90%). After diagnosis the management of children and adolescents with T1D should take place in highly specialized pediatric units experienced in pediatric diabetology. The lifelong substitution of insulin is the cornerstone of treatment whereby modalities need to be individually adapted for patient age and the family routine. In this age group the usage of diabetes technology (glucose sensors, insulinpumps and recently hybrid-closed-loop-systems) is recommended. An optimal metabolic control right from the start of therapy is associated with an improved long-term prognosis. Diabetes education is essential in the management of patients with diabetes and their families and needs to be performed by a multidisciplinary team consisting of a pediatric diabetologists, diabetes educa-

B. Rami-Merhar (✉)
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
birgit.rami@meduniwien.ac.at

E. Fröhlich-Reiterer · M. Fritsch
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

S. E. Hofer
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Department für Pädiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

tor, dietitian, psychologist and social worker. The Austrian working group for pediatric endocrinology and diabetes (APEDÖ) and the ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) recommend a metabolic goal of HbA1c ≤ 7.0%, ((IFCC) < 53 mmol/mol), and a "Time in range" > 70% for all pediatric age groups without the presence of severe hypoglycemia. Age-related physical, cognitive and psychosocial development, screening for associated diseases, avoidance of acute diabetes-related complications (severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis) and prevention of diabetes-related late complications to ensure high quality of life are the main goals of diabetes treatment in all pediatric age groups.

Keywords Type 1 diabetes · Metabolic control · Severe hypoglycemic events · Insulin pump treatment

Definition

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

Klassifikation

Die derzeit gültige Klassifikation der American Diabetes Association (ADA 2022) und der ISPAD 2022 teilt die verschiedenen Diabetesformen in Typ 1–4 ein [1, 2]. Im Kindes- und Jugendalter tritt in Österreich zu > 90 % ein Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) auf, der aufgrund des Insulinmangels rasch zu einer diabetischen Ketoazidose (DKA) führen kann. In den letzten Jahren konnte in Österreich ein signifikanter Anstieg der DKA bei Erstmanifestation beobachtet werden. Die bedeutet, dass die Diagnose oft verzögert und sehr spät gestellt wird [3, 4]. Die Erstmanifestation eines T1D kann in jedem Kindes- und Jugendalter auftreten, auch im Säuglingsalter, der Erkrankungsgipfel liegt im Volksschulalter, es sind aber zunehmend jüngere Kinder betroffen.

Weitere im Kindes- und Jugendalter vorkommende Diabetesformen sind Diabetes mellitus Typ 2 (T2D), spezifische Diabetes-mellitus-Typen (z. B. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), CF-related DM (CFRD), nach Transplantation, bei Kortisontherapie) sowie assoziiert bei verschiedenen Syndromen (z. B. Trisomie 21, Prader-Willi-Syndrom u. a.).

Epidemiologie

Der T1D ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz der Erkrankung < 15 Jahren nimmt weltweit kontinuierlich zu [3, 5, 6].

Die aktuellsten Daten des österreichischen Diabetes-Inzidenz-Registers in der Altersgruppe 0 bis 14 Jahre stammen aus dem Zeitraum 1989–2021 [3]. Von den 5888 in diesem Zeitraum erfassten Fälle hatten 94,3 % einen T1D, 1,8 % einen T2D und 3,9 % eine andere Form des Diabetes. Nachdem in den Jahren 1989–2011 ein kontinuierlicher Anstieg der T1D Inzidenz beobachtet wurde (annual percent change [APC] 4,57 %, $p < 0{,}001$) folgte in den Jahren 2012–2020 eine Plateauphase (APC 0,78 %, $p = 0{,}379$). Im Jahr 2021 wurde mit 28,6/100.000/Jahr (95 % CI: 25,7–31,6) die höchste österreichische standardisierte T1D Inzidenzrate beobachtet. Diese Zunahme im Jahr 2021 fällt zeitlich, mit der globalen Covid-19-Pandemie zusammen. Im Inzidenz-Register sind keine Infektionen oder Impfungen erfasst, daher kann kein kausaler Zusammenhang gezogen werden.

Zum ersten Mal konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der T2D-Inzidenzrate beobachtet werden (1999–2021: APC 3,47 %, $p = 0{,}014$). Andere Diabetesformen kommen in der Altersgruppe bis < 15 Jahren aber doppelt so oft vor wie der T2D.

Klinische Symptome

Beim T1D im Kindes- und Jugendalter treten meist klassische Symptome wie Polyurie, Enuresis, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, Verhaltensauffälligkeiten oder Soorinfektionen auf, wobei die Dauer dieser Symptome meist kurz (Tage bis Wochen) ist. Wird die Diagnose spät gestellt, dann treten auch Symptome einer diabetischen Ketoazidose auf (u. a. vertiefte Atmung, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinstrübung). Je jünger das Kind ist, desto schwieriger kann es sein, die Symptome einer Diabetesmanifestation zuzuordnen.

Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus

Die Diagnose eines T1D im Kindesalter wird meist anhand der typischen Symptome, einer Harnuntersuchung, der Blutzucker- und HbA_{1c}-Bestimmung gestellt, zusätzlich sind bei rund 85 % der Kinder und Jugendlichen mit T1D diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, IA2, IAA, GAD, ZnT8-Ak) nachweisbar. Es gelten in der Pädiatrie die gleichen Diagnosekriterien wie bei Erwachsenen, lediglich die Glukosebelastung beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ist gewichtsbedingt unterschiedlich. Ein oGTT ist bei Kin-

Tab. 1 Diagnosekriterien [1, 2]. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023) [1, 2]

HbA_{1c} > 6,5 % (IFCC > 48 mmol/mol) (DCCT-standardisiertes Labor)
oder
Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl (mindestens 8 h keine Kalorienaufnahme)
oder
2-h-Plasma-Glukose beim oGTT ≥ 200 mg/dl (der oGTT soll mit einer Glukosebelastung von 1,75 g/kgKG, maximal 75 g durchgeführt werden)
oder
Klassische diabetesspezifische Symptome oder hyperglykämische Krise mit einer Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl

dern und Jugendlichen mit T1D nur selten notwendig, spielt aber bei der Diagnose seltenerer Diabetesformen (z. B. T2D, MODY, CF-related DM) eine wichtige Rolle (Tab. 1).

Bei klassischen Symptomen und Hyperglykämie und/oder Glukosurie/Ketonurie sollten die Kinder/Jugendlichen umgehend an eine Kinderabteilung mit ausreichend Erfahrung in der Behandlung von Kindern mit Diabetes und Expertise in pädiatrischer Diabetologie überwiesen werden. Der Anstieg der DKA-Rate bei Erstmanifestation weist auf eine verzögerte Diagnosestellung hin. Fast jedes 2. Kind mit Diabetesmanifestation wird in Österreich zu spät diagnostiziert [4].

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

Therapie und Ziele

Die Betreuung und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sollte grundsätzlich in einem Zentrum für pädiatrische Diabetologie bzw. einer Kinderabteilung mit ausreichender Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen. Diese Zentren benötigen eine ausreichende personelle Besetzung mit einem multidisziplinärem Team [7].

Ziele

Eine altersentsprechend normale körperliche, kognitive und psychosoziale Entwicklung, sowie die Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämien, diabetische Ketoazidose) und die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen (diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie u. a.) zum Erhalt einer hohen Lebensqualität sind die Ziele der pädiatrischen Diabetestherapie.

Dies beinhaltet eine regelmäßige Kontrolle des Längen- und Gewichtsverlaufs, des Pubertätsstatus sowie die Durchführung regelmäßiger Screening-Untersuchungen auf chronische Folgeerkrankungen im Frühstadium und diabetesassoziierte Erkrankungen (Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen u. a.).

Die österreichische Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ), wie auch die ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) empfehlen als Ziel für die metabolische Einstellung HbA_{1c}-Werte ≤ 7,0 % (IFCC ≤ 53 mmol/mol) [8, 9]. Die Empfehlungen internationaler Diabetesgesellschaften reichen von HbA_{1c} ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol, NICE – [10]) bis ≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol, ISPAD – [9]), auch die ADA hat erst kürzlich das Ziel auf ≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol), gesenkt [11]. Es gilt, den niedrigsten HbA_{1c}-Wert anzustreben, welcher ohne schwere Hypoglykämien zu erreichen ist. Mit der Verwendung der Sensorglukosewerte werden inzwischen vermehrt diese zur Beurteilung der metabolischen Einstellung herangezogen, weil sie im Gegensatz zum HbA_{1c} (Durchschnittswerte ohne Information zu Hypo- und Hyperglykämien) einen besseren Einblick in die glykämische Variabilität geben. Der Begriff „Time in Range“ (TIR = Zeit im Zielbereich), d. h. der Prozentsatz an Zeit mit Sensorglukosewerten im Bereich zwischen 70–180 mg/dl, hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist zu einer neuen Messgröße zusätzlich zum HbA_{1c} geworden. Mehr als 70 % eines Tages sollten in diesem Bereich verbracht werden. Weitere Ziele sind weniger als 4 % des Tages unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l), weniger als 1 % unter 54 mg/dl (3 mmol/l) und < 25 % > 180 mg/dl (10 mmol/l), bzw. < 5 % > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) zu verbringen [12]. Die Zeit im Zielbereich korreliert mit dem HbA_{1c}-Wert hinsichtlich des Folgeerkrankungsrisikos [13].

Kontinuierliche Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Insulintherapie

Eine Insulintherapie muss ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeleitet und lebenslang fortgesetzt werden, wobei der Insulinbedarf in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung variieren kann. Es wird empfohlen bei Kindern und Jugendlichen eine individualisierte, intensivierte Insulintherapie einzuleiten, dafür stehen folgende Therapien zur Verfügung: Basis-Bolustherapie, Insulinpumpentherapie, sensorunterstützte Pumpentherapie, Hybrid-Closed-Loop-Systeme.

Zur prandialen Insulinsubstitution und zur Korrektur sollten kurzwirksame Insuline, schnell oder ultraschnell wirksame Insulinanaloga, welche sich hinsichtlich ihres Wirkbeginns und der Wirkdauer unterscheiden, verwendet werden. In Insulinpumpen sollten vorzugsweise schnell oder ultraschnell wirksame Insulinanaloga Verwendung finden [14]. Bei Kleinkindern ist gelegentlich aufgrund des geringen Insulinbedarfs die Verwendung von verdünntem Insulin (U10/U20/U50) notwendig. Die Verdünnung kann mittels physiologischer Kochsalzlösung oder mit, von der pharmazeutischen Industrie, zur Verfügung gestelltem Verdünnungsmedium hergestellt werden. Die Haltbarkeit der verdünnten Insuline ist begrenzt (4 Wochen). Die Verdünnung selbst sollte vorzugsweise von Apotheken hergestellt werden.

Als Basalinsuline werden überwiegend lang oder ultralang wirksame Insulinanaloga (seltener NPH-Insuline) zur Substitution des basalen Insulinbedarfs verwendet. Lang wirksame Insuline finden bei der Pumpentherapie keine Verwendung, da der Basalbedarf durch die kontinuierliche Abgabe von schnell wirksamen Insulinanaloga (Basalrate) abgedeckt wird.

Die Insulinpumpentherapie sollte allen Kindern und Jugendlichen jeglichen Alters empfohlen werden [15, 16], bei folgenden Indikationen aber jedenfalls eingesetzt werden

- Kleinkinder (auch Säuglinge), Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Dawn-Phänomen, Risiko für Hypoglykämien, rezidivierende Hypoglykämien, fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, nächtlichen Hypoglykämien, Nadelphobie, hohe glykämische Variabilität unabhängig vom HbA_{1c}, bei Vorliegen von diabetischen Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie), schwangere Jugendliche.

Die Hybrid-Closed-Loop-Therapie ist eine neue Technologie, bestehend aus drei Komponenten:

- *Glukosesensor:* Der Glukosesensor, der im subkutanen Fettgewebe die Glukosewerte alle paar Minuten – kontinuierlich – misst.
- *Algorithmus:* Diese gemessenen Glukosewerte werden direkt an eine Insulinpumpe oder eine Handy-App gesendet. Der jeweilige Algorithmus, berechnet automatisch wieviel Insulin der Körper benötigt um die Glukosewerte im Zielbereich zu halten.
- *Insulinpumpe:* Das automatisierte Algorithmus-System, kommuniziert mit der Pumpe und die entsprechend berechnete Insulinmenge wird über die Insulinpumpe ins subkutane Fettgewebe abgegeben.

Alle derzeit in Österreich erhältlichen und im Kindesalter zugelassenen Systeme (ab 1. Lebensjahr CamDiab, ab 7. Lebensjahr Medtronic 780G) sind Hybrid-Closed-Loop-Systeme, das bedeutet, dass für die Mahlzeiten Boli abgegeben werden müssen. Die Anwendung dieser Systeme geht mit einer Steigerung der Zeit im Zielbereich und einer Reduktion des HbA_{1c}, ohne Steigerung von Hypoglykämien einher [17–19].

Eine gute metabolische Einstellung von Beginn an ist prognostisch essentiell [20–22], daher ist es notwendig, eine individualisierte, altersadäquate Therapie anzuwenden, um eine hohe Therapiezufriedenheit und ein gutes metabolisches Outcome zu erreichen.

Glukosemessung

Eine regelmäßige Glukoseselbstmessung entweder durch Blutzuckerbestimmung in kapillarem Blut aus der Fingerbeere oder mittels kontinuierlicher subkutaner Glukosemessung (isCGM oder rtCGM) muss begleitend zur Insulintherapie bei allen Kindern durchgeführt werden. Die blutige Messung der Glukosewerte wurde in den vergangenen Jahren weitestgehend durch subkutane, kontinuierliche Glukosemessungen verdrängt. Bei alleiniger Blutzuckermessung mittels Kapillarblut ist eine Häufigkeit von 6 bis 10 Messungen täglich empfohlen. Die Messung sollte jeweils VOR den Mahlzeiten und in der Nacht stattfinden. Bei Anwendung von Glukosesensoren können blutige Messungen zur Kalibration oder zur Kontrolle bei nicht plausiblen Werten empfohlen sein.

Glukosesensoren mit subkutaner kontinuierlicher Glukosemessung sind für alle Altersgruppen ab dem 1. Lebensjahr anwendbar. Die Liegedauer unterscheidet sich je nach Gerät. Eine regelmäßige Dokumentation der Glukosewerte, Insulindosen und Kohlenhydrateinheiten erscheint im Alltag hilfreich und kann zunehmend auch mit elektronischen Hilfsmitteln erfolgen. Alle diabetesrelevanten Geräte (Pumpe, Glukosemessgeräte, Sensoren) sollten im Rahmen der ärztlichen Kontrolle ausgelesen, standardisiert ausgewertet und analysiert werden, um therapeutische Maßnahmen ableiten und empfehlen zu können.

Weitere Details und Empfehlungen siehe ÖDG Leitlinie Technologie.

Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)

Zur Therapie des T2D wird eine Lebensstilmodifikation in Kombination mit einer medikamentösen Therapie empfohlen [23, 24]. Für eine medikamentöse Therapie des T2D sind derzeit Metformin (ab dem 10. Lebensjahr), Insulin und seit 2019 auch das GLP-1-Analogon Liraglutid (ab dem 10. Lebensjahr) zugelassen [23, 24]. Weitere neuere Medikamente wie DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren, sind für die pädiatrische Altersgruppe noch nicht erprobt bzw. zugelassen.

Als Ziel für die metabolische Einstellung wird auch beim T2D ein HbA_{1c}-Wert ≤ 7,0 % (IFCC ≤ 53 mmol/mol) angestrebt.

Die initiale Behandlung sollte von klinischer Symptomatik, Schweregrad der Hyperglykämie bzw. Bestehen einer Ketose/Ketoazidose abhängig gemacht werden ([23, 24]; Abb. 1).

1. Bei metabolisch stabilen, asymptomatischen Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 8,5 % (69,4 mmol/mol) soll initial mit einer Monotherapie mit Metformin begonnen werden. Falls das HbA1c Ziel ≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol) unter maximal empfohlener Metformindosis nicht erreicht wird, soll die Erweiterung der Therapie um Liraglutid bzw. Insulin erwogen werden [24], wobei der Vorteil einer Therapie mit Liraglutid im Vergleich zu Insulin im positiven Effekt auf den Gewichtsverlauf liegt. Einschränkend für die Therapie mit Liraglutid kann allerdings das häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen sein.
2. Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 8,5 % (69,4 mmol/mol) oder Vorliegen einer Ketose/Ketonurie oder Ketoazidose muss initial mit einer Insulintherapie begonnen werden. Zu beachten ist allerdings, dass eine Insulintherapie mit dem Risiko einer unerwünschten Gewichtszunahme und, wenn auch selten, mit Hypoglykämien einhergehen kann.

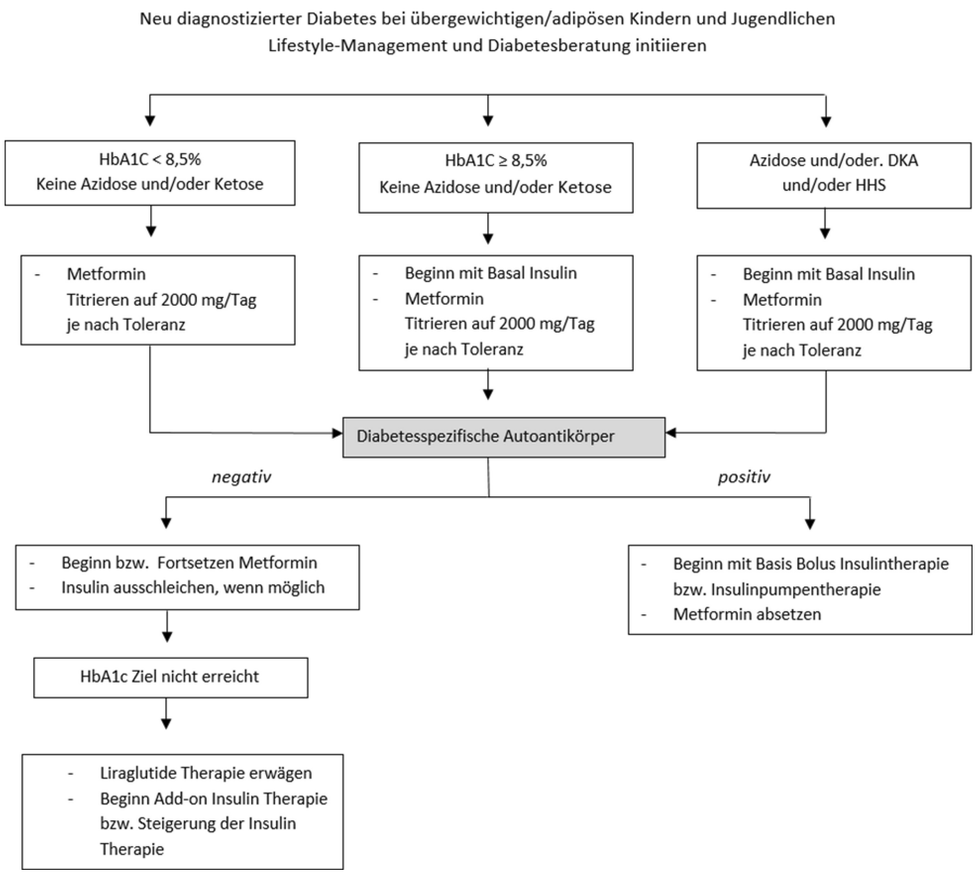


Abb. 1 Management des neu diagnostizierten Diabetes bei übergewichtigen Kindern bzw. Jugendlichen. (Modifiziert nach dem ADA Position Statement. *DKA* Diabetische Ketoazidose, *HHS* Hyperosmolares, hyperglykämisches Syndrom [23])

Bei Patienten ohne Ketoazidose kann zeitgleich eine Therapie mit Metformin eingeleitet werden [24].

3. Bei Ausschleichens der Insulintherapie sollte, auch wenn keine diabetesspezifischen Auto-Antikörper nachgewiesen werden konnten, an die Möglichkeit des Vorliegens eines T1D gedacht werden, insbesondere wenn bei der Diabetesdiagnosestellung eine DKA vorlag.

Ernährung

Die Ernährungsschulung und das Einhalten einer kohlenhydratberechnenden Kost sind eine wichtige Grundvoraussetzung für eine gute metabolische Einstellung. Die Schulung über die Berechnung der Nahrung (insbesondere der Kohlenhydrate) und deren Wirkung auf den Blutzucker sollte von DiätologInnen durchgeführt werden. Es sollte dabei auf kulturelle Ernährungsgewohnheiten Rücksicht genommen werden.

Neben einer altersgerechten Kalorien- und Energiezufuhr muss ein ausreichender Anteil an Kohlenhydraten (50–55 %) zur Sicherstellung eines regulären altersentsprechenden Wachstums zugeführt werden [25].

Der prandiale Insulinbedarf wird durch die Berechnung der Kohlehydrate ermittelt. Kohlehydrate werden im deutschsprachigen Raum als Broteinheit (BE = 12 g Kohlehydrate) oder Kohlehydrateinheit (KE = 10 g Kohlehydraten) angegeben. Bei neueren Pumpenmodellen erfolgt die Angabe allerdings in Gramm Kohlehydraten.

Neben der Berechnung der Kohlehydrate zeigt die Berücksichtigung des glykämischen Index (GI) mit Bevorzugung von Kohlehydraten mit niedrigen GI positive Effekte auf die glykämische Kontrolle [25].

Schulung

Eine altersangepasste, strukturierte Diabetesschulung ist integrativer Bestandteil der therapeutischen Bemühungen und Voraussetzung für ein funktionierendes Diabetesmanagement zu Hause. Die Diabetesschulung umfasst alle in dieser Behandlungsempfehlung aufgelisteten Aspekte der pädiatrischen Diabetestherapie. Eltern bzw. Betreuer aus dem sozialem Umfeld müssen ins Diabetesmanagement eingebunden werden.

Das multidisziplinäre Schulungs-Team sollte pädiatrischen DiabetologInnen, DiabetesberaterInnen, DiätologInnen, PsychologInnen sowie SozialarbeiterInnen umfassen.

Psychologische Betreuung

Das multidisziplinäre Behandlungsteam sollte durch PsychologInnen unterstützt werden, welche bei der Erfassung der psychosozialen Situation der PatientInnen/Familien im Rahmen dieser chronischen Erkrankung eine wichtige Rolle einnehmen und ggf. auch spezifische Interventionen durchführen kön-

nen. Der Erstkontakt mit Kind und Familie erfolgt idealerweise bei Diabetes Erstmanifestation.

Zahlreiche psychiatrische Komorbiditäten sind bei T1D bekannt (Essstörungen, Insulinmanipulation, Depression, Angststörung, ADHS u. a.).

Akute Komplikationen

Zu den Akutkomplikationen des T1D zählen zum einen die schwere Hypoglykämie und zum anderen die diabetische Ketoazidose (DKA).

Die schwere Hypoglykämie ist definiert als ein Ereignis mit Bewusstseinsbeeinträchtigung (Koma oder Krampfanfall), das einer Fremdhilfe bedarf.

Die Behandlung der schweren Hypoglykämie erfolgt im Homesetting mit Glukagon Nasenspray (3 mg nasal ab dem 4. Lebensjahr) oder Glukagon Fertigspritze (0,5–1 mg) i.m. oder s.c. (keine Altersbeschränkung). Im Kliniksetting kann eine Hypoglykämie auch mit intravenöser Glukosezufuhr von 2–3 ml/kgKG 10 % Glukose erfolgen. In jedem Haushalt mit einem Kind mit T1D sollte die Notfallmedikation Glukagon (Nasenspray oder Glukagon Fertigspritze) vorhanden sein. Die Behandlung mit Glukagon setzt eine entsprechende Schulung voraus [26].

Kleinkinder sind aufgrund der mangelnden Fähigkeit, Hypoglykämiesymptome zu äußern, und durch eine verminderte Hypoglykämiewahrnehmung einem höheren Risiko für das Auftreten einer schweren Hypoglykämie ausgesetzt.

Internationale Registerstudien konnten zeigen, dass die Inzidenz der schweren Hypoglykämien in den letzten zwei Dekaden abgenommen hat. Eine Korrelation von niedrigen HbA_{1c}-Werten und damit verbunden höherer Hypoglykämierate konnte nicht bestätigt werden [15].

Eine weitere akute Komplikation ist die diabetische Ketoazidose (DKA). Wie bereits erwähnt, wurde in Österreich im Zeitraum 2012 bis 2020 ein deutlicher Anstieg der DKA bei Diabetesmanifestation beobachtet, wobei bei 44 % der Kinder und Jugendlichen im Rahmen der Diabetesmanifestation eine Ketoazidose (schwere DKA) festgestellt wurde [4]. Auch im Verlauf der Diabeteserkrankung ist eine DKA möglich, die Ursache ist immer Insulinmangel [27]. Die klinischen Zeichen einer DKA sind: Dehydratation, Tachykardie, Tachypnoe, Kußmaul-Atmung, Azetongeruch, Übelkeit und Erbrechen, Schläfrigkeit bis hin zum Koma. Risikofaktoren für eine DKA bei Erstmanifestation sind: jüngeres Alter, verzögerte Diagnosestellung, niedriger sozioökonomischer Status und Länder mit niedriger Diabetesinzidenz. Risikofaktoren für eine DKA bei bekanntem T1D sind v. a. absichtliches Weglassen der Insulininjektionen, Fehlverhalten bei Krankheit und Fehlverhalten bei Insulinpumpentherapie, sowie das Vorliegen von psychiatrischen Vorerkrankungen (inkl. Essstörungen).

Die Therapie und Überwachung von Kindern mit DKA sollte von ÄrztInnen durchgeführt werden, die über Erfahrung in diesem Gebiet verfügen, und es muss die Möglichkeit zu einer intensivmedizinischen ärztlichen, pflegerischen und biochemischen Überwachung gesichert sein.

Die Therapieziele der DKA sind: Ausgleich der Dehydratation, Ausgleich der Azidose, Blutzuckerstabilisierung und -normalisierung und Vermeidung von Komplikationen (Hirnödem und Hypokaliämie). Die Therapie besteht aus Flüssigkeits-, Elektrolyt- (Kalium) und Insulinsubstitution (über 24–48 h). Mit einer iv-Flüssigkeitssubstitution sollte unverzüglich, noch vor Beginn der Insulin- und Elektrolytsubstitution, in Form von 0,9 % NaCl-Lösung begonnen werden. Vor Beginn der Kaliumsubstitution sollte die Diurese bzw. Nierenfunktion gesichert werden [27].

Die Vermeidung von akuten Komplikationen zählt zu den vorrangigen Zielen in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D.

Langzeitkomplikationen und Screening-Untersuchungen

Bei den Follow-up-Untersuchungen sollen routinemäßig die Körperlänge, das Körpergewicht, der Blutdruck (unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen und BMI-Standards), das Pubertätsstadium (Tanner Stadien) sowie die Injektionsstellen bzw. Katheter-Injektionsstellen (cave Lipohypertrophien/Lipoatrophien und Hautirritationen) und der CGM-Stellen (Ekzeme/Hautirritationen/Abszesse) kontrolliert werden [28, 29].

Einmal im Jahr ist auch die Kontrolle der Nieren- und Leberfunktionsparameter, des Blutbildes sowie des Lipidstatus indiziert. Der HbA_{1c} sollte alle 3 Monate bestimmt werden.

Um das Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen zu senken, sollte eine möglichst normoglykämische Stoffwechseleinstellung angestrebt werden, um das Auftreten von diabetischen Komplikationen, wie eine diabetische Retinopathie, eine Mikroalbuminurie, eine Hypertonie oder eine diabetische Neuropathie bei Jugendlichen zu verhindern [30].

Ein jährliches Screening auf mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathie (Morgenharn: Albumin/Kreatinin-Ratio), Retinopathie (Funduskopie) und Neuropathie (klinische Untersuchung auf Sensibilität, Vibrationsempfinden und Reflexe) wird jährlich ab dem 11. Lebensjahr oder 2 bis 5 Jahren Diabetesdauer empfohlen [30].

Ein Screening auf makrovaskuläre Komplikationen (Lipidstatus) sollte kurz nach Diagnosestellung (nach Stabilisierung der Stoffwechsellage) bei allen Kindern, die älter als 11 Jahre sind, durchgeführt werden. Sind die Blutfette normal, genügen 3-jährige Screening-Untersuchungen nach dem 11. Lebensjahr. Der RR sollte mindestens 1 × jährlich, idealerweise bei jeder Visite kontrolliert werden [30].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24-h-Blutdruckmessung durchgeführt werden (unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten) [30]. Zusätzlich zu einer Lifestyleintervention (DASH-Diät, Steigerung der körperlichen Aktivität und Reduktion von sitzenden Tätigkeiten), werden ACE-Hemmer zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks im Kindes- und Jugendalter empfohlen und haben sich als sichere und effektive Therapie in Kurzeitstudien erwiesen. Der klinische Benefit von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ist ähnlich wie bei ACE-Hemmern, wobei ihre Verwendung in der Kinder- und Jugendheilkunde nicht so weit verbreitet ist. Aufgrund des teratogenen Potentials sollte vor Beginn einer ACE-Hemmer Therapie bei Mädchen eine ausführliche Aufklärung erfolgen und eine effektive Verhütungsmethode implementiert werden. Des Weiteren vermindern ACE-Hemmer die Progression von einer Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie und erhöhen die Regressionsrate zur Normoalbuminurie [30, 31]. Bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie haben Kurzzeitstudien gezeigt, dass Simvastatin und Pravastatin bei Kindern effektiv und sicher in der Therapie der Hypercholesterinämie sind [30]. Es wurden keine signifikanten Nebenwirkungen im Hinblick auf Wachstum, Pubertätsfortschritt, endokrine Funktion sowie Leber und Muskelenzyme beobachtet, jedoch sollte ein Augenmerk auf Symptome gelegt werden, die die Leber sowie die Muskeln oder das Bindegewebe betreffen, da das Risiko einer Rhabdomyolyse bei Anwendung von Statinen erhöht ist. Bei Statinen muss aufgrund der potenziell teratogenen Wirkung bei Mädchen eine ausführliche Aufklärung erfolgen und ggf. eine effektive Verhütungsmethode implementiert werden [30, 31].

Bei an T2D erkrankten Patienten sollte bereits zum Diagnosezeitpunkt ein vollständiges Screening auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen erfolgen [30].

Assoziierte Erkrankungen

Kinder und Jugendliche mit T1D haben ein höheres Risiko, weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. Die häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen sind die Autoimmunthyreoiditis (AIT) und die Zöliakie (CD).

Bis zu 29 % der Menschen mit T1D haben bei T1D Erstmanifestation positive Schilddrüsenantikörper, welche prädiktiv für die Entwicklung einer AIT sind, 3–8 % davon entwickeln eine AIT wobei die Meisten eine Hypothyreose haben. Die AIT ist die häufigste assoziierte Autoimmunerkrankung und kommt häufiger bei Mädchen vor, oft manifestiert sie sich in der Pubertät, und sie ist mit einer längeren Diabetesdauer assoziiert [28, 29].

Ein Screening auf assoziierte AIT (mittels TSH, fT4, fT3 und TPO-¯und Tg-AK) wird bei Erstmanifestation (nach klinischer Stabilisierung) und danach alle 2 Jahre bei asymptomatischen Patienten empfohlen. Bei Vorliegen einer Struma, schlechter Wachstumsgeschwindigkeit oder klinischen Symptomen einer Schilddrüsen-Funktionsstörung sollte früher gescreent werden.

Die Hyperthyreose kommt, bei Kindern und Jugendlichen mit T1D, deutlich seltener vor als die Hypothyreose, jedoch häufiger als in der Normalbevölkerung. Die Prävalenz wird mit 0,5–6 % angegeben.

Die Prävalenz der Zöliakie (CD) wird bei Kindern und Jugendlichen mit T1D mit 1–16,4 % angegeben, wobei Kinder mit sehr jungem Diabetesmanifestationsalter ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie haben. Die klassischen Symptome der Zöliakie, wie z. B. Gedeihstörung, oder gastrointestinale Symptome sind eher selten, meist sind die Patienten asymptomatisch.

Ein Screening auf Zöliakie sollte mittels tTG IgA und/oder EMA und zusätzlichem Ausschluss eines IgA-Mangels durchgeführt werden. Bei nachgewiesenen IgA Mangel ist das Zöliakie-Screening mittels IgG basierten Tests (tTG IgG und/oder EMA IgG) empfohlen. Das Screening auf Zöliakie wird im ersten Jahr der Diagnosestellung und danach nach 2 Jahren und 5 Jahren empfohlen. Bei klinischen Symptomen oder erst-gradigen Verwandten mit Zöliakie sollte öfter gescreent werden. HLA-DQ2 und HLA-DQ8 sind bei Patienten mit T1D häufig positiv und werden deshalb nicht als Screening Untersuchung empfohlen.

Kinder mit positiven CD-Antikörpern sollten einem pädiatrischen Gastroenterologen vorgestellt werden. Die aktuellen ESPGHAN Guidelines aus 2020 empfehlen, dass bei Patienten mit hochpositiven tTG-AK (>10 fache des oberen Normbereichs) auf eine Dünndarmbiopsie verzichtet werden kann [32]. In diesen neuen Guidelines wird aber nicht speziell auf die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit T1D eingegangen.

Die APEDÖ empfiehlt derzeit bei asymptomatischen Kindern mit T1D und positiven tTG-AK (unabhängig von der Höhe der AK) weiterhin die Duodenalbiopsie, um anhand der Marsh Klassifikation die Diagnose zu bestätigen [28]. Bei Kindern mit Symptomen und hochpositiven tTG-AK (>10 fache des oberen Normbereichs) und positiven EMA kann in Absprache mit den pädiatrischen Gastroenterologen und der Familie eventuell auf eine Biopsie verzichtet werden [28, 29].

Weitere Autoimmunerkrankungen wie, Morbus Addison, rheumatoide Arthritis, Autoimmungastritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Vitiligo oder Polyendokrinopathien sind seltener. Bei Symptomen sollten DiabetologInnen aber auch an die Möglichkeit dieser selteneren Autoimmunerkrankungen denken.

Transition

Im Alter von 18 bis 19 Jahren bzw. mit Abschluss der Schulausbildung/Lehre sollten die jungen Erwachsenen mit Diabetes zur langfristigen Betreuung durch Internisten an Abteilungen für Erwachsenenmedizin übergeben werden. Diese Transition soll flexibel, je nach „Reife“ des Jugendlichen, geordnet und im Idealfall im Rahmen einer Transitionsklinik erfolgen. Die Transition sollte möglichst frühzeitig besprochen und individuell geplant werden, und es sollte keine „Lücke“ in der Betreuung entstehen. Mit der Vorbereitung soll mindesten 1 Jahr vor Transfer begonnen werden. Besonderer Fokus soll auf Selfmanagement und Selbstverantwortung gelegt werden. Eine geschriebene Zusammenfassung (aktuelle Problemliste, Medikation, Stoffwechselkontrolle …) soll vorliegen. Spezielle Transitionskliniken und internistische Kliniken, die auf die Bedürfnisse der Jugendlichen eingehen und bei denen eine Verbindung zwischen pädiatrischem und internistischem Zentrum besteht, haben sich bewährt [33]. Rückmeldungen nach erfolgreicher Transition an den Pädiater sind wünschenswert.

Funding Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Open access funding provided by the Medical University of Vienna.

Open access funding provided by the Medical University of Graz

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Insulet, Abbott, Sanofi. E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Vortragshonorare, Forschungsgelder und Honorare für Beratungstätigkeit erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi und Merck. S.E. Hofer erklärt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare der Firmen E. Lilly, Medtronic, Insulet, Dexcom und Ypsomed erhalten zu haben. M. Fritsch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl):17–38.
2. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1160–74.
3. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Waldhör T, Fritsch M, Nagl K. Ongoing increase in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents < 15 years (1999–2021). Pediatr Diabetes. 2022;23:15. Special Issue: 48th Annual ISPAD Conference 2022.
4. Nagl K, Waldhör T, Hofer SE, Fritsch M, Meraner D, Prchla C, et al. Alarming increase of Ketoacidosis prevalence at type 1 diabetes-onset in Austria—Results from a nationwide registry. Front Pediatr. 2022;10:820156.
5. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107842.
6. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. Diabetologia. 2019;62(3):408–17.
7. Rami-Merhar B, Lück U, Fritsch M, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Struktur der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus. Paediatr Paedol. 2021;56(Suppl 1):5–7.
8. Fröhlich-Reiterer E, Tauschmann M, Rami-Merhar B, Fritsch M, Hofer S. Therapie, Ziele und Insuline. Paediatr Paedolog. 2021;56(S1):15–8.
9. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, Marcovecchio L, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. Pediatr. Diabetes. 2022;23(8):1270–6.
10. National Institute for Health and Care Excellence. General practice indicator for the NICE menu. 2017. S. 6–8.
11. Redondo MJ, Libman I, Maahs DM, Lyons SK, Saraco M, Reusch J, et al. The evolution of hemoglobin a1c targets for youth with type 1 diabetes: Rationale and supporting evidence. Diabetes Care. 2021;44(2):301–12.
12. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593–603.
13. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400–5.
14. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of diabetes mellitus in children and adolescents. Diabetologe. 2021;17(5):557–84.

15. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. J Am Med Assoc. 2017;318(14):1358–66.
16. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Soff PD. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;376(15):1407–18.
17. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(9):836–45.
18. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2022;386(3):209–19.
19. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, et al. Improved glycemic outcomes with medtronic minimed advanced hybrid closed-loop delivery: Results from a randomized crossover trial comparing automated insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2021;44(4):969–75.
20. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. J Pediatr. 2014;165(5):956–961.e2.
21. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood-a pilot study using two nation-wide population based quality registries. Pediatr Diabetes. 2014;15(3):229–35.
22. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, Chesters H, Charalampopoulos D, Dunger DB, et al. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. Pediatr Diabetes. 2019;20(5):494–509.
23. Care D, Suppl SS. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes—2020. Diabetes Care. 2020;43(January):163–82.
24. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23(7):872–902.
25. Judmaier S, Kovac U. Ernährungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ1. Paediatr Paedolog. 2021;56(S1):8–12.
26. Abraham MB, Karges B, Dovc K, Naranjo D, Arbelaez AM, Mbogo J, Javelikar G, Jones TW, Mahmud FH. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1322–40.
27. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JI, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2022;23(7):835–56.
28. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, Holl RW, Betz S, Mahmud FH. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1451–67.
29. Fröhlich-Reiterer E, Hofer S, Jasser-Nitsche H, Lück U, Rami-Merhar B. Assoziierte Erkrankungen und andere Komplikationen. Paediatr Paedolog. 2021;56(S1):33–7.
30. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, Wadwa RP, Zabeen B, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1432–50.
31. Fritsch M, Nagl K, Rojacher T, Dorninger L, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E. Spätkomplikationen. Paediatr Paedolog. 2021;56(S1):38–42.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):141–56.
33. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K, Agarwal S, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: diabetes in adolescenc. Pediatr Diabetes. 2022;23(7):857–71.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S115–S128
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02181-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023)

Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Herbert Kiss · Veronica Falcone · Angelika Berger · Monika Lechleitner · Raimund Weitgasser · Jürgen Harreiter

Angenommen: 27. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Gestationsdiabetes (GDM) wird als Glukosetoleranzstörung definiert, die erstmals in der Schwangerschaft festgestellt wird. GDM ist mit einer erhöhten feto-maternalen Morbidität sowie Langzeitkomplikationen bei Mutter und Kind assoziiert. Frauen, die die Kriterien eines manifesten Diabetes mellitus bereits in der Frühschwangerschaft erfüllen (Nüchternplasmaglukose ≥126 mg/dl, Spontanglukosemessung ≥200 mg/dl oder HbA_{1c} ≥6,5 % vor der 20. Schwangerschaftswoche) sollen als Schwangere mit manifestem Diabetes klassifiziert und ebenso behandelt werden. Ein Screening auf unerkannten Typ 2 Diabetes bei der ersten pränatalen Kontrolle wird besonders bei Frauen mit hohem Risiko (Anamnese eines GDM/Prädiabetes, Fehlbildungen, Totgeburt, wiederholte Aborte oder Geburtsgewicht über 4500 g in früheren Schwangerschaften, Adipositas, metabolisches Syndrom, Alter >35 Jahre, bei Gefäßerkrankungen, Auftreten von Diabetessymptomen wie Glukosurie, ethnische Zugehörigkeit zu Gruppen mit hohem Risiko [arabisch, S und SO-asiatisch, lateinamerikanisch]) empfohlen. GDM wird durch einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT, 120 min; 75 g Glukose) oder durch Nüchternplasmaglukose ≥92 mg/dl diagnostiziert. Bei hohem Risiko kann ein oGTT bereits im ersten Trimenon sinnvoll sein, zwischen der 24.–28. Schwangerschaftswoche muss dieser Test aber in jedem Fall bei allen Schwangeren mit bis dahin unauffälligen Glukosewerten im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung durchgeführt werden. Nach WHO Empfehlungen basierend auf der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study" liegt ein GDM vor, wenn die Plasmaglukose nüchtern 92 mg/dl, nach 60 min 180 mg/dl oder nach 120 min 153 mg/dl überschreitet (Internationale Konsensuskriterien). Ein einziger erhöhter Wert ist für die Diagnose ausreichend und bedarf bereits einer strikten Stoffwechselkontrolle. Nach bariatrischer Operation wird aufgrund der Gefahr einer postprandialen Hypoglykämie die Durchführung eines oGTT nicht empfohlen. Alle Frauen mit GDM müssen eine Ernährungsberatung erhalten und ihre Blutzuckerwerte (4 Messzeitpunkte) regelmäßig kontrollieren. Ebenso sollte, falls nicht kontraindiziert, die körperliche Aktivität erhöht werden. Falls die Blutzuckerspiegel nicht im Therapiezielbereich liegen (nüchtern <95 mg/dl und 1 h postprandial <140 mg/dl, Evidenzklasse B) soll als erste Wahl eine Insulintherapie initiiert werden (Evidenzklasse A). Neben der mütterlichen Stoffwechselüberwachung sind geburtshilfliche Kontrollen und ein ultraschallgestütztes, fetales Monitoring notwendig, um die mütterliche und fetale/neonatale Morbidität und die perinatale Mortalität möglichst gering

Univ.-Prof.in Dr.in A. Kautzky-Willer (✉) · Y. Winhofer · J. Harreiter
Gender Medicine Unit, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

H. Kiss · V. Falcone
Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

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

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

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

zu halten (Evidenzklasse A). Im Rahmen der neonatalen Untersuchungen müssen bei Neugeborenen von Müttern mit GDM Blutzuckerkontrollen erfolgen und bei Erfordernis geeignete Maßnahmen eingeleitet werden. Nach der Entbindung (4–12 Wochen post partum) wird neuerlich die Durchführung eines oGTT (75 g; WHO Kriterien) bei allen Frauen mit GDM empfohlen, um eine über die Schwangerschaft hinaus bestehende Glukosetoleranzstörung auszuschließen. Bei Normalbefund sollen alle 2–3 Jahre regelmäßig weitere Testungen (Nüchternblutzucker, Spontanglukose, HbA_{1c} oder oGTT) erfolgen (Evidenzklasse B). Alle Frauen sollen über ihr deutlich erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes, das höhere kardiovaskuläre Risiko, sowie über entsprechende Präventionsmaßnahmen, informiert werden. Dazu gehören Lebensstilmaßnahmen, wie Gewichtsreduktion bei Übergewicht, gesunde Ernährung und ausreichend körperliche Aktivität (Evidenzklasse A). Auch die Kinder sollen hinsichtlich einer unauffälligen Entwicklung regelmäßig nachuntersucht werden, da in rezenten Untersuchungen höheres Risiko für Übergewicht und Adipositas sowie erhöhte Glukoseparameter festgestellt wurden. Wenn möglich sollte die gesamte Familie über Lebensstilmaßnahmen zur Aufrechterhaltung/Verbesserung der Gesundheit informiert werden.

Schlüsselwörter Gestationsdiabetes · Diabetische Fetopathie · Prädiabetes · Typ 2 Diabetes mellitus · Übergewicht/Adipositas · Kardiovaskuläres Risiko · Schwangerschaft · Schwangerschaftskomplikationen · Geburtshilfliche Versorgung · Neonatale Versorgung

Gestational diabetes mellitus (Update 2023)

Summary Gestational diabetes (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset during pregnancy and is associated with increased feto-maternal morbidity as well as long-term complications in mothers and the offspring. Women detected to have diabetes early in pregnancy receive the diagnosis of overt, non-gestational, diabetes (glucose: fasting ≥ 126 mg/dl, spontaneous ≥ 200 mg/dl or HbA_{1c} ≥ 6.5% before 20 weeks of gestation). GDM is diagnosed by an oral glucose tolerance test (oGTT) or increased fasting glucose (≥ 92 mg/dl). Screening for undiagnosed type 2 diabetes at the first prenatal visit is recommended in women at increased risk (history of GDM/pre-diabetes; malformation, stillbirth, successive abortions or birth weight > 4500 g previously; obesity, metabolic syndrome, age > 35 years, vascular disease; clinical symptoms of diabetes (e.g. glucosuria) or ethnic origin with increased risk for GDM/T2DM (Arab, South- and Southeast Asian, Latin American)) using standard diagnostic criteria. Performance of the oGTT (120 min; 75 g glucose) may already be indicated in the first trimester in high-risk women but is mandatory between gestational week 24–28 in all pregnant women with previous non-pathological glucose metabolism. Following WHO recommendations, which are based on the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, GDM is defined, if fasting venous plasma glucose is ≥ 92 mg/dl or 1 h ≥ 180 mg/dl or 2 h ≥ 153 mg/dl after glucose loading (international consensus criteria). In case of one pathological value a strict metabolic control is mandatory. After bariatric surgery we do not recommend to perform an oGTT due to risk of postprandial hypoglycemia. All women with GDM should receive nutritional counseling, be instructed in blood glucose self-monitoring and motivated to increase physical activity to moderate intensity levels—if not contraindicated (Evidence level A). If blood glucose levels cannot be maintained in the therapeutic range (fasting < 95 mg/dl and 1 h after meals < 140 mg/dl, Evidence level B) insulin therapy should be initiated as first choice (Evidence level A). Maternal and fetal monitoring is required in order to minimize maternal and fetal/neonatal morbidity and perinatal mortality. Regular obstetric examinations including ultrasound examinations are recommended (Evidence level A). Neonatal care of GDM offspring at high risk for hypoglycaemia includes blood glucose measurements after birth and if necessary appropriate intervention. Monitoring the development of the children and recommendation of healthy lifestyle are important issues to be tackled for the whole family. After delivery all women with GDM have to be reevaluated as to their glucose tolerance by a 75 g oGTT (WHO criteria) 4–12 weeks postpartum. Assessment of glucose parameters (fasting glucose, random glucose, HbA_{1c} or optimally oGTT) are recommended every 2–3 years in case of normal glucose tolerance. All women have to be instructed about their increased risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease at follow-up. Possible preventive meassures, in particular lifestyle changes as weight management and maintenance/increase of physical activity should be discussed (evidence level A).

Keywords Gestational diabetes mellitus · Diabetic fetopathy · Prediabetes · Type 2 diabetes mellitus · Overweight/obesity · Cardiovascular risk Pregnancy · Pregnancy complications · Neonatal care

Grundsatz Statement

Bei Frauen mit in der Schwangerschaft erstmals aufgetretener oder diagnostizierter Glukosetoleranzstörung besteht gegenüber Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz ein höheres Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität und operative Entbindungen und ein höheres Risiko nach Entbindung einen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und kardiovaskuläre Komplikationen zu entwickeln [1, 2]. Frauen mit Gestationsdiabetes (GDM) und strikter metabolischer Kontrolle haben bessere Schwangerschaftsergebnisse als Frauen mit GDM, die nicht behandelt werden

[3, 4]. Antenatale Lifestyle-Interventionen (strukturierte Ernährungsempfehlungen und Bewegungsprogramme) führen zu besseren Schwangerschafts-Outcomes [5]. Patientinnen, bei denen sich während der Schwangerschaft ein Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert, sowie solche mit einem bereits präkonzeptionell oder zu Schwangerschaftsbeginn bestehenden, aber erst in der Gravidität diagnostizierten anderen Diabetestyp, sollen wie Patientinnen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes mellitus behandelt und überwacht werden (siehe Leitlinie: Gravidität bei vorbestehendem Diabetes). Ein präkonzeptionell bestehender Diabetes mellitus kann angenommen werden, wenn bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche die Kriterien für einen manifesten Diabetes mellitus erfüllt sind: Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl oder Spontanmessung ≥ 200 mg/dl; bzw. 2 h-Wert im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ≥ 200 mg/dl oder HbA_{1c} ≥ 6,5 %. Frauen mit GDM haben postpartal ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2DM und sollen deshalb über Präventionsmaßnahmen informiert und lebenslang überwacht werden [6].

Risikoevaluierung und Diagnose (Abb. 1)

Bei Erstvorstellung beim Frauenarzt werden schwangere Frauen bezüglich ihres Risikos für GDM oder Diabetes mellitus eingestuft. Bei Vorliegen eines höheren Risikos (siehe unten) soll die Frau möglichst früh hinsichtlich einer Glukosestoffwechselstörung untersucht werden: Dies kann durch eine Nüchternglukosemessung, eine Spontanglukosemessung, eine HbA_{1c}-Bestimmung und/oder Durchführung eines oGTT erfolgen.

Hohes Risiko für GDM bzw. Risiko für vorbestehende, unerkannte Stoffwechselstörung (Prädiabetes oder Diabetes) besteht bei:

- GDM in einer früheren Schwangerschaft
- Prädiabetes in der Anamnese (gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchternglukose > 100 mg/dl)
- Kongenitale fetale Fehlbildung in einer früheren Schwangerschaft
- Geburt eines Kindes > 4500 g
- Intrauteriner Fruchttod (IUFT)
- Habitueller Abortus (> 3 Fehlgeburten hintereinander)
- Diabetes-Symptome
- Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Alter über 35 Jahre
- Metabolisches Syndrom
- Vaskuläre Erkrankung (Koronare Herzkrankheit (KHK), Insult (cAVK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK))
- Familienanamnese von T2DM bei erstgradigen Verwandten
- Ethnizität (z. B. arabisch, S- und SO-asiatisch, lateinamerikanisch)

Bei Auftreten von diabetes-spezifischen Symptomen oder klinischer Auffälligkeiten (Polydipsie, Polyurie, Glukosurie; Makrosomie) ist ein Test – auch bei unauf-

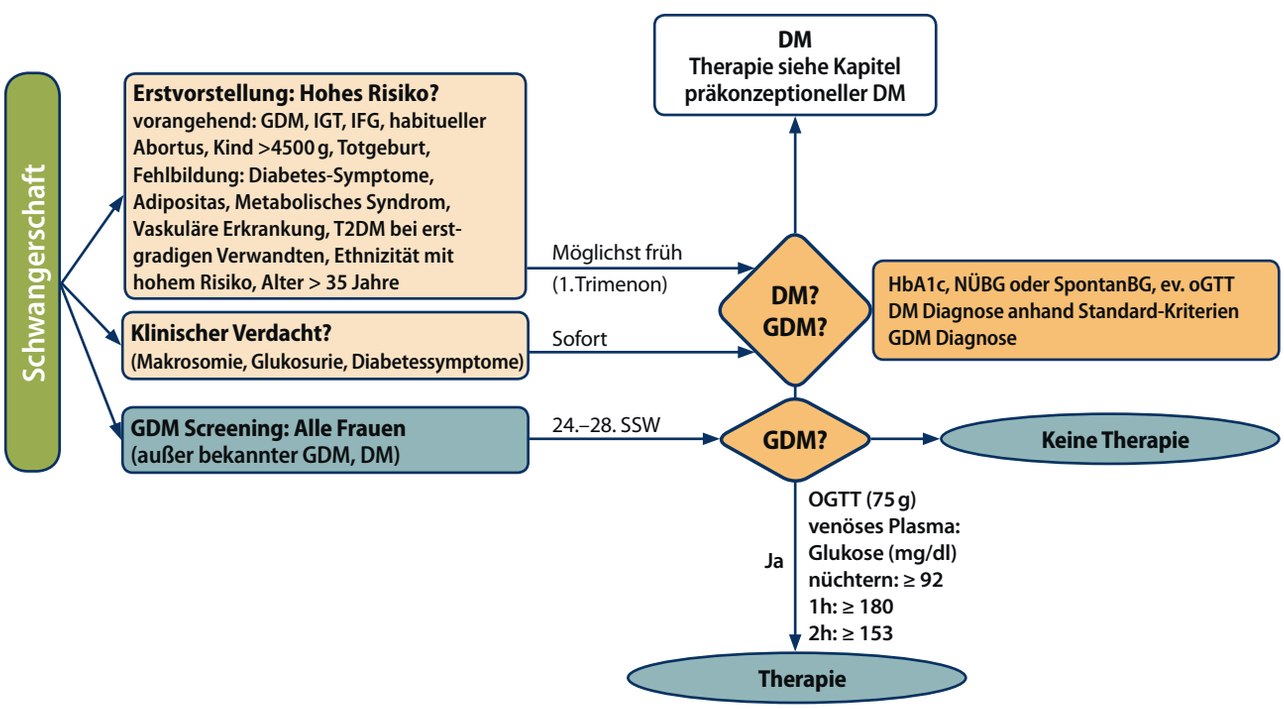


Abb. 1 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) – Risikoevaluierung und Diagnose. *DM* Diabetes mellitus, *GDM* Gestationsdiabetes, *IGT* gestörte Glukosetoleranz, *IFG* gestörte Nüchternglukose, *SSW* Schwangerschaftswoche, *oGTT* oraler Glukosetoleranztest, *NüBG* Nüchternglukose, *HbA_{1c}* Langzeitzucker, *BG* Blutglukose

fälligem Vorbefund und unabhängig von der Schwangerschaftswoche – unmittelbar durchzuführen.

In einer multizentrischen österreichischen Studie waren ein GDM in einer früheren Schwangerschaft, das Auftreten einer Glukosurie, Übergewicht (präkonzeptioneller BMI >27 kg/m^2), ein Alter über 30 Jahre und der Verdacht auf Makrosomie im Ultraschall die besten unabhängigen Prädiktoren für einen GDM [7], wobei das Risiko bei vorangegangenem GDM fast 3-fach, ansonsten ungefähr 2-fach erhöht war. Eine multinationale europäische Studie zeigte, dass fast jede 4. adipöse Frau bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche erhöhte Blutzuckerwerte im Sinne eines GDMs nach IADPSG/WHO 2013 Kriterien und Parameter des metabolischen Syndroms aufwies [8].

Um geburtshilfliche Komplikationen, wie fetale Malformationen, Makrosomie, IUFT, Schulterdystokie oder sekundäre Sectio zu vermeiden, ist eine Früherkennung vom GDM bereits in der Frühschwangerschaft wünschenswert. Obwohl Frauen, die einen GDM in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft entwickeln, bereits in der Frühschwangerschaft deutlich erhöhte Nüchternblutzucker-, sowie HbA_{1c} und C-Peptid Werte zeigen, bleibt die Analyse von derartigen Surrogaten des Glukosestoffwechsels (Nüchternblutzucker, HbA_{1c}, C-Peptid, HOMA-B, HOMA-IR) in der Frühschwangerschaft für die Diagnose eines GDMs nur beschränkt aussagekräftig [9]. Die Erstellung von Prädiktionsmodellen, welche gleichzeitig anamnestische Faktoren und biochemische Variablen untersuchen, könnte zur Früherkennung von GDM führen und die Risiken für unerwünschte geburtshilfliche Outcomes reduzieren [10].

Alle Schwangeren erhalten im Rahmen der 2. Mutter-Kind-Pass-Labor-Vorsorge Untersuchung zwischen der 24.–28. Schwangerschaftswoche einen 75 g oGTT [11–13]. Durch die Einführung des oGTTs im Mutter-Kind-Pass konnte in Österreich eine Reduktion der IUFT Fälle bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für GDM erreicht werden [14]. Bei Frauen mit bereits diagnostiziertem GDM oder Diabetes bzw. wenn der unmittelbar gemessene Nüchternglukosewert (venöse Plasmaglukose) 92 mg/dl oder höher ist, sollte auf den oGTT verzichtet werden. Ausgenommen von der Durchführung eines oGTT sind auch Frauen nach bariatrischer/metabolischer Chirurgie, da das Risiko einer postprandialen Hypoglykämie (Dumping Phänomen) nach der Ingestion der Glukoselösung besonders hoch ist [15]. Nach bariatrischer Operation werden daher regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen zur Diagnose eines GDM herangezogen. Ebenso ist die Verwendung eines kontinuierlichen Glukosemesssystem (CGMS, FGM) in diesem Fall denkbar [15].

Methodik: Diagnostischer 75 g oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Der Test soll bei allen Frauen mit bisher unauffälligen oder unbekannten Blutglukosewerten in der Schwangerschaft zwischen 24–28. Schwangerschaftswoche morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz durchgeführt werden. Eine Änderung der bisherigen Ernährung, eine Reduktion der Kohlenhydrate oder Diäten vor dem Test sollten vermieden werden. Ebenso sollten vor dem Test keine außergewöhnlichen körperlichen Belastungen erbracht werden. Der Testbeginn sollte zwischen 6.00 h und 9.00 h erfolgen, da die Glukosetoleranz tageszeitlichen Änderungen unterliegt. Die Schwangere soll die Glukoselösung (75 g Glukose in 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min trinken, während des Testes sitzen (liegende Position vermeiden, keine unnötige körperliche Aktivität) und nicht rauchen. Zur GDM Diagnostik sollen Blutglukosewerte ausschließlich mit einer qualitätsgesicherten Methode in venösem Plasma direkt gemessen werden oder in venösem Vollblut gemessen und mit einem Faktor von 1,11 (+11 %) in venöse Plasmawerte umgerechnet werden.

Um möglichst exakte oGTT Resultate zu erhalten ist es erforderlich gewisse Standards zu berücksichtigen [12]. Diese sind wie folgt (abgeleitet nach [12]):

- Messungen aus venösem Plasma und nicht aus Kapillarblut
- Messung in einem zertifizierten Labor nach zertifizierten Methoden, um präanalytische Fehler zu minimieren.
- Am Testtag ist vor dem oGTT die eine Einnahme kontrainsulinärer Medikamente (z. B. Thyroxin, Progesteron, Glukokortikoide, Sympathikomimetika) zu vermeiden.
- Nach Einleitung der fetalen Lungenreife mittels Glukokortikoiden sollte man bis zur Testdurchführung mindestens fünf Tage zuwarten.
- Bei Fieber, akuten Erkrankungen oder verordneter Bettruhe ist der Test bis zur vollständigen Genesung zu verschieben.
- Bei operativen Eingriffen am Magen-Darm-Trakt (z. B. bariatrische Operation) ist die Aussagekraft eines oGTT limitiert. Zudem besteht die Gefahr eines Dumping-Syndroms. In diesem Fall sollte eine Blutzuckerselbstmessung über mehrere Tage erfolgen und Blutzuckerprofile zur Bewertung herangezogen werden.
- Bei Hyperemesis gravidarum oder stärkerer Schwangerschaftsübelkeit ist der Test um einige Tage zu verschieben.

Die internationale Klassifikation (Tab. 1; [13, 16]) beruht auf Evidenz-basierten (=HAPO-Studie) Blutzuckergrenzwerten [17, 18]. Ab einem pathologischen Wert ist ein GDM diagnostiziert. In einer aktuellen randomisiert kontrollierten Studie, die die HAPO GDM Diagnosekriterien (0–1–2 h: 92–180–153 mg/dl)

Tab. 1 Bewertung: oGTT 75 g (nach WHO, IADPSG und ADA Empfehlung [13, 16, 20])

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

oGTT oraler Glukosetoleranztest, *WHO* World Health Organization, *IADPSG* International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

mit höheren Diagnosekriterien (0–2 h: 99–162 mg/dl) verglich und kindliche und mütterliche Schwangerschaftsoutcomes untersuchte, konnte kein signifikanter Unterschied im Primäroutcome large for gestational age Geburt beobachtet werden [19]. In Sekundäranalysen wurde eine erhöhte Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, aufgrund häufigerer GDM Diagnosen bei niedrigeren Grenzwerten, aber auch ein signifikant niedrigeres Risiko für Präeklampsie, Gewichtszunahme und häufigeres Stillen in der Gruppe mit niedrigeren Diagnosekriterien festgestellt.

Anhand von Auswertungen der Schwangerschaftsergebnisse an fünf österreichischen Zentren konnte auch ein einfacher Algorithmus und Risiko-Score zur Vorhersage des GDM entwickelt werden, der auf der Messung der Nüchternplasmaglukose beruht und im Einzelfall herangezogen werden kann [21].

Prävention

Die Prävention von GDM wurde in zahlreichen Studien untersucht und dabei an verschiedenen Risikogruppen getestet. Bei Frauen mit Adipositas konnte in den bisherigen großen Studien mit Lebensstilintervention keine Verbesserung im fetalen Outcome (large for gestational age, LGA) oder eine Verbesserung der mütterlichen Stoffwechselsituation oder GDM Prävalenz erreicht werden [22, 23]. In der DALI Studie konnte im Vergleich drei verschiedener Interventionsgruppen (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Kombination aus beidem) eine signifikante Gewichtsabnahme in der kombinierten Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrolle gezeigt werden, dies hatte aber keinen Einfluss auf die mütterlichen oder kindlichen Outcomes bei Geburt [22, 23]. Bei adipösen Frauen konnte mit Ernährungsmaßnahmen das GDM Risiko, sowie eine kindliche Makrosomie verringert werden. Dies konnte bei körperlicher Aktivität nicht beobachtet werden. Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft führte zwar zu einer signifikanten Reduktion der Nüchternglukose im 3. Trimenon, dies hatte aber klinisch keine Relevanz und konnte die GDM Prävalenz bzw. das Risiko für LGA-Geburten bei adipösen, schwangeren Frauen im Vergleich zu Placebo trotz suffizienter Vitamin D-Werte nicht reduzieren [24]. Trotz der signifikanten Erhöhung von Vitamin D und einer hohen Suffizienzrate waren durch eine Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft im Vergleich zu Placebogruppe auch die Lipidparameter in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich [25]. Eine Supplementation mit Probiotika und Myoinositol konnte das GDM Risiko verringern. Bei adipösen schwangeren Frauen konnte unter Gabe von Metformin keine Reduktion des GDM Risikos und keine Verbesserung des mütterlichen Stoffwechsels oder Geburtsoutcomes erreicht werden [22]. Die bisherigen Studien zeigen, dass der Beginn einer Lebensstilmodifikation vor dem ersten Trimester oder idealerweise bereits bei Kinderwunsch sinnvoll ist. [5, 22]. Eine rezente Metaanalyse zeigt, dass die Implementierung strukturierter antenataler Interventionsprogramme (Ernährung, Bewegung oder beides kombiniert) das Auftreten eines Gestationsdiabetes vermindern und die mütterlichen Schwangerschafts-Outcomes verbessern können, die neonatalen Ergebnisse aber nur durch Diät beeinflusst werden konnten [5].

Therapie (Abb. 2)

Diabetologische/Internistische Betreuung

Erstellung eines individuellen Therapieplans bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit Ernährung, Bewegung und Blutglukoseselbstmessungen:

a) Ernährung: Je nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichteter Diätplan (bei Normalgewicht ca. 24–30 kcal/kg: 40–50 % Kohlenhydrate, 30–35 % Fett und 20 % Eiweiß). Auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate sollte verzichtet werden. Eine ballaststoffreiche Ernährung (ca. 30 g/Tag) ist zu empfehlen. Die ausreichende Versorgung mit Mineralstoffen und Vitaminen ist zu berücksichtigen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). Hier gelten die nationalen Referenzwertempfehlungen für Nahrungszufuhr in der Schwangerschaft (D-A-CH Referenzwerte, www.oege.at) Die täglich empfohlene Proteinzufuhr in der Schwangerschaft entspricht der einer gesunden Schwangerschaft (60–80 g/Tag). Eine Aufteilung der Mahlzeiten auf 3 kleine bis mittlere Hauptmahlzeiten und 2–4 kleine Zwischenmahlzeiten inklusive Abendsnack sollte erfolgen [26]. Für eine DASH- oder Mediterrane Ernährung werden sowohl präventive als auch outcome-orientiert positive Daten bezüglich GDM berichtet [27]. Die Endocrine Society empfiehlt bei Adipositas eine Kalorienrestriktion um etwa ein Drittel, so keine deutliche Gewichtsreduktion (bis maximal 5 kg) und Katabolismus auftritt. Die minimale Aufnahme liegt zwischen 1500 und 2000 kcal/Tag [27]. Bei einer Low Carb-Ernährung mit nur 35–40 % Kalorien aus Kohlenhydraten wird eine ausgleichende Protein- und Fettzufuhr vorwiegend pflanzlichen Ursprungs empfohlen. In einer Sekundäranalyse einer GDM Präventionsstudie konnte in der Ernährungsinterventionsgruppe mit reduzierter Kohlenhydratzufuhr zwar eine nied-

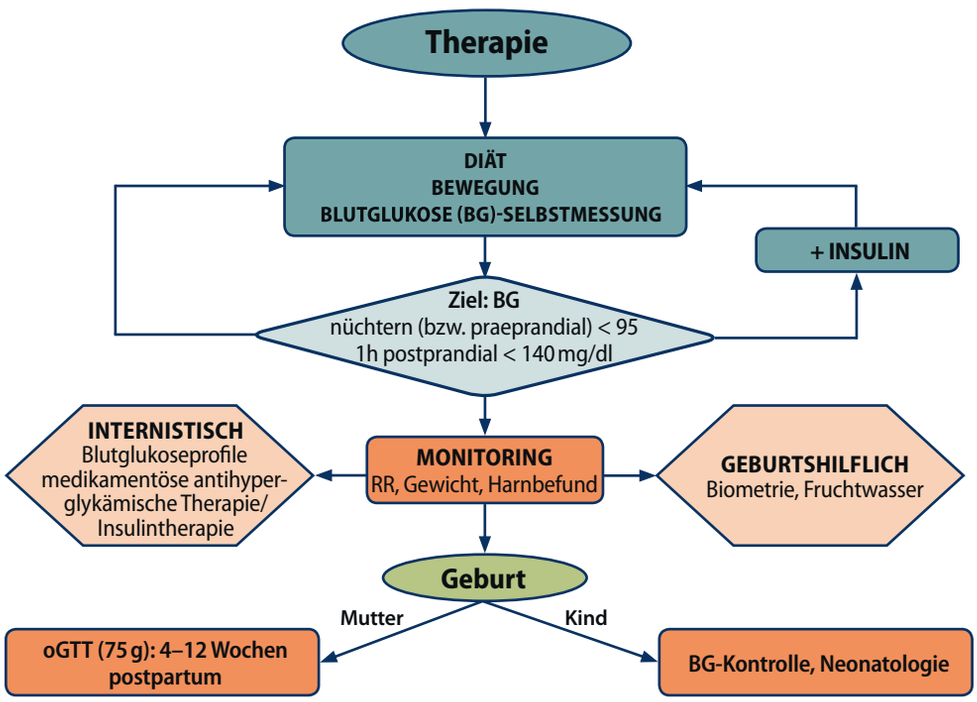


Abb. 2 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) – Behandlung. *BG* Blutglukose, *RR* Blutdruck, *oGTT* oraler Glukosetoleranztest

rigere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft aber auch ein Zusammenhang mit vermutlich Lipolyse induzierten, höheren Nüchternglukosewerten, freien Fettsäuren und Ketonkörpern beobachtet werden [28]. Auch im Nabelschnurblut konnten erhöhte freie Fettsäuren festgestellt werden, wobei Langzeitbeobachtungen leider fehlen. Eine Gewichtskontrolle sollte bei jedem Kontrollbesuch erfolgen bzw. selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden.

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sollte dabei den Empfehlungen des Institute of Medicine folgen (Tab. 2; [29]).

b) Schulung in Blutzucker-Selbstmessung. Dokumentation der Glukose-Profile: mindestens 4 Messungen täglich (nüchtern, 1 h postprandial). Bei Beginn einer Insulintherapie sollte die Patientin über die Symptome und Risiko von Hypoglykämien, sowie über das richtige Verhalten in dieser Situation geschult werden. Eine schlechte Adhärenz zu regelmäßigen selbstständigen Blutzuckermessungen steht mit einem erhöhten Präeklampsierisiko in Zusammenhang und war in einer Studie mit Zugehörigkeit zu niedriger sozialer Klasse, nichteuropäischer Herkunft und Diabetes in der Familienanamnese assoziiert [30]. Hingegen konnten bei guter Adhärenz mit guter Blutzuckereinstellung keine Unterschiede zwischen täglich 4 Messungen und Messungen jeden zweiten Tag in mütterlichen und kindlichen Outcomes festgestellt werden [31]. Eine Reduktion der Blutzuckermessungen (Messung alle 2 Tage) kann bei guter Blutzuckereinstellung und fortgeschrittener Schwangerschaft überlegt werden. Sollte eine kontinuierliche Glukosemessung erfolgen sind folgende Blutzuckerwerte anzustreben: Zielbereich 63–140 mg/dl, Zeit im Zielbereich (Time in Range) > 70 %, Zeit unter Zielbereich < 4 %, Zeit über Zielbereich < 25 % [11]

c) Bewegung: Bei einer unproblematischen Schwangerschaft ist regelmäßige moderate körperliche Aktivität ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzepts. Die Aktivitätszeit sollte dabei mindestens 150 min pro Woche betragen und sollte in den Alltag integriert werden. Bei Ausübung von Sport sollten Sportarten gewählt werden, die mit einer Schwangerschaft vereinbar sind (kein Kontaktsport, Kampfsport, Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr) und dem jeweiligen Trainingszustand entsprechen. Zur GDM-Prävention mittels körperlicher Aktivität vor der Schwangerschaft oder in der Frühschwangerschaft und adäquater oben beschriebener Ernährung (DASH-, mediterrane Ernährung) liegt eine Metaanalyse aus 40 Studien vor [32].

d) Therapieziele und pharmakologische Therapie:

Bei unzureichender Einstellung durch Lebensstilmaßnahmen ist unmittelbar eine medikamentöse

Tab. 2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Empfehlungen [29]

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

BMI Body Mass Index, *WHO* World Health Organization

Tab. 3 Blutzuckerzielwerte

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

Therapie einzuleiten. Insulin sollte gegenüber oralen glukosesenkenden Medikamenten aufgrund der deutlich besseren Studienlage und keiner Plazentagängigkeit bevorzugt eingesetzt werden [11].

Werden die Grenzwerte zu einem Messzeitpunkt zu 50 % überschritten (Tab. 3), ist eine individuell anzupassende Insulintherapie, zu beginnen. Liegen Nüchternglukosewerte über 110 mg/dl vor ist ein sofortiger Therapiebeginn mit Insulin erforderlich [12]. Der HbA_{1c} Wert ist für die Diagnose eines GDM ungeeignet, kann aber zur Verlaufskontrolle der Metabolik herangezogen werden und soll jedenfalls im Referenzbereich für Gesunde liegen (HbA_{1c} < 6,0 %). Die mütterlichen Blutzuckerprofile müssen auch während der Geburt im Zielbereich liegen (80–130 mg/dl), um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern.

Zur weiteren Individualisierung der Therapie dient die fetale Biometrie, die zur Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie begonnen, intensiviert oder gelockert werden muss, herangezogen werden soll [12]. Der fetale Abdomenumfang korreliert mit dem fetalen Insulinspiegel. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und liegt die abdominelle Zirkumferenz über der 75. Perzentile des Gestationsalters sind strengere Therapieziele anzustreben. Hierbei sollen Nüchternglukosewerte bei kapillärer Messung < 90 mg/dl und 1 h postprandial < 130 mg/dl erreicht werden. Bei fötaler Wachstumsretardierung sind dementsprechend auch individuell angepasste, höhere mütterliche Glukosegrenzwerte zulässig bzw. ist der Beginn einer Insulintherapie zurückhaltend zu wählen [12].

Regelmäßige Kontrollen sollen individuell den Bedürfnissen der schwangeren Frauen entsprechend im Abstand von wenigen Tagen bis 3 Wochen erfolgen. Dabei ist anhand der Blutglukoseprofile eine Therapieanpassung (Insulindosis) je nach Erfordernis durchzuführen. Der Blutdruck und die Gewichtszunahme sollten kontrolliert und ein Harnbefund erhoben werden.

Auch telemedizinische Visiten können die Betreuungsqualität erhöhen und können vor allem bei Zugangsbeschränkungen aufgrund COVID 19 und zur Reduktion der Patientenzahlen in der Ambulanz als Social Distancing Maßnahme als Alternative überlegt werden. Telemedizinische Visiten bei GDM konnten in einer Metanalyse das Risiko für GDM assoziierte Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zur Standardbetreuung reduzieren [11, 33].

Insulin

Aufgrund der sehr gut dokumentieren Datenlage für Insulin sollte bevorzugt Insulin in der Schwangerschaft verwendet werden. Primär wird NPH-Insulin als Basisinsulin verwendet. Auch andere Langzeitinsuline (Glargin, Glargin U300 oder Detemir) können ohne Bedenken in der Schwangerschaft angewendet werden, jedoch zeigt eine Metaanalyse keine signifikanten Differenzen in Bezug auf mehrere maternale oder neonatale Parameter im Vergleich zu NPH-Insulin [34]. Im Vergleich NPH zu Glargin gibt es keine Unterschiede im Geburtsgewicht, sowie vergleichbares Risiko für neonatale Komplikationen und Malformationen. Ebenso sind die mütterlichen Outcomes Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie vergleichbar selten. Für Insulin Detemir ist das Risiko für LGA oder neonatale Hypoglykämie ebenso vergleichbar mit NPH Insulin [34]. Randomisiert kontrollierte Studien zu Insulin Degludec zeigen wie bereits zuvor publizierte Fallbeschreibungen keinen Hinweis auf maternale oder kindliche Komplikationen in der Schwangerschaft beziehungsweise vergleichbare Resultate wie bei anderen Langzeitinsulinen [35–38].

Schnellwirksame Insuline werden zur Korrektur postprandialer Spitzen angewendet. Vielfach finden Insulin Lispro oder Aspart Anwendung und sollten gegenüber Humaninsulin auch aufgrund der einfacheren Handhabung vorgezogen werden. Zu Glulisin liegen nur Vigilanzdaten in der Gravidität vor [39], die keine besonderen Auffälligkeiten in der Schwangerschaft zeigen, jedoch sollte es derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht verwendet werden. Die Analoga konnten aber bisher nur teilweise Überlegenheit gegenüber Normalinsulin zeigen [34]. Der Vergleich von Aspart zu Humaninsulin zeigt keine Unterschiede bei Makrosomie oder Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten. Lispro verglichen zu Humaninsulin war mit niedrigerer Inzidenz für Ikterus und weniger maternalen Hypoglykämien verbunden, andererseits wurden in der Gruppe mit Lispro höhere Inzidenzen für LGA und höheres Geburtsgewicht berichtet. Ultraschnell-wirksames Insulin Aspart (Fiasp) und ultrarapid Lispro (URLi, Lyumjev) sind in der Schwangerschaft zugelassen. Ultraschnellwirksame Insuline werden rascher resorbiert, sind daher schneller wirksam als bisherige Analoginsuline und werden zur Optimierung postprandialer Hyperglykämien angewendet.

Orale Antidiabetika

Der Sulfonylharnstoff Glibenclamid und das Biguanid Metformin werden in manchen Therapieempfehlungen (z. B. NICE, ADA Guidelines) als mögliche Alternativen oder zusätzlich zu Insulin in der Schwangerschaft genannt. Die Empfehlung wurde aber zuletzt aufgrund ungewisser Langzeitfolgen bei Nachkommen abgeschwächt [11, 12]. Metformin und Glibenclamid sind plazentagängig. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz von Gliben-

clamid und Metformin [40, 41] bei GDM zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der oralen Behandlung und einer Insulintherapie. Bei Verwendung eines dieser Präparate in der Schwangerschaft sollten die Patientinnen in die Therapieentscheidung miteinbezogen und aufgeklärt werden. Die Verabreichung von anderen oralen und subkutanen glukosesenkenden Medikamenten wie Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Glinide, GLP-1-Analoga, DPP-4- und SGLT-2-Hemmer wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Es fehlt neben den Studiendaten zur sicheren Anwendung auch die Zulassung in der Schwangerschaft.

Metformin An die Gabe von Metformin sollte insbesondere bei übergewichtigen insulinresistenten Frauen als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin gedacht werden [26]. Unter Gabe von Metformin ab der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [40]. Eine rezente Metaanalyse zeigt bei Frauen mit Metformintherapie verglichen zu einer Insulintherapie eine geringere maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, weniger Hypoglykämien bei Mutter und Kind sowie ein geringeres Geburtsgewicht [42]. Die Mütter in der Metformingruppe konnten bei der Nachuntersuchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als insulinbehandelte Frauen; bezüglich des postpartalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Unterschiede [40]. Ein Grund für einen zögerlichen Einsatz von Metformin ist das Fehlen ausreichender Langzeitdaten zur kindlichen Entwicklung. Die MIGTOFU Studie zeigte, dass Kinder aus der Metformintherapie-Gruppe in der Schwangerschaft erhöhte subkutane Fettmasse verglichen zur Insulingruppe aufwiesen – die Gesamtkörperfettmasse blieb jedoch vergleichbar [43]. Eine weitere Studie bei Nachkommen von Müttern, die bei PCOS 1700–2000 mg Metformin in der Schwangerschaft erhielten, konnte 4 Jahre nach Entbindung ein deutlich erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas im Vergleich zur Placebogruppe feststellen [44]. Bei Frauen mit PCOS und Metformintherapie zu Beginn der Schwangerschaft zur Ovulationsstimulierung wird eine Beendigung der Metformintherapie vor Ende des ersten Trimesters empfohlen [11].

Sulfonylharnstoff Bei Ablehnung einer notwendigen Insulintherapie stellt eine Therapie mit Glibenclamid eine mögliche, wenn auch hierzulande äußerst selten genutzte Alternative zur Behandlung eines GDM dar. Eine Insulintherapie sollte aber jedenfalls präferiert werden, wenn der GDM bereits vor der 25. Schwangerschaftswoche besteht oder Glukosewerte über 110 mg/dl vorherrschen [26]. Vorteile von Metformin gegenüber Glibenclamid konnten in einer Metaanalyse gezeigt werden – unter Glibenclamidtherapie konnten höhere maternale Gewichtszunahme, sowie vermehrte Raten von fetaler Makrosomie und neonataler Hypoglykämie festgestellt werden [45]. Auch im Vergleich zu Insulin häufte sich unter Glibenclamid das Risiko für Makrosomien, neonatalen Hypoglykämien und höherem Geburtsgewicht [45]. Neugeborene aus Glibenclamid behandelten GDM-Schwangerschaften weisen zudem höheres Risiko für Geburtskomplikationen (Hypoglykämie, Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS), Intensivstationsaufenthalte, LGA) auf [46]. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte ein höheres Risiko an kumulativ perinatalen Komplikationen (Makrosomie, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie) in der Glibenclamidgruppe im Vergleich zu Insulin festgestellt werden [47]. Zwar konnten keine erhöhten Makrosomieraten im Vergleich Glibenclamid zu Insulin beobachtet werden, jedoch waren die Hypoglykämieraten bei geringen Glibenclamiddosen von durchschnittlich 5,4 mg signifikant höher als unter Insulin. Aufgrund der Datenlage ist die primäre Verwendung von Insulin zur Behandlung von GDM klar zu favorisieren [48]. Eine Anwendung von Sulfonylharnstoffen in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Geburtshilfliche Überwachung

Schwangere mit GDM sollten in einem Krankenhaus mit diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie entbunden werden. Empfohlen werden:

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

Schwangere Frauen, die einen GDM im Laufe der Schwangerschaft entwickeln, zeigen eine herabgesetzte Insulinsensitivität bereits vor der Schwangerschaft [49, 50]. Dies könnte zu oxidativem Stress in der ersten Phase der Schwangerschaft führen und eine Ursache für kongenitale Defekte darstellen [51]. Um große anatomische Fehlbildung zu erkennen, ist für jede schwangere Frau eine Routine Ultraschall-Untersuchung zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche empfohlen [52].

Da die mütterliche Hyperglykämie einen direkten Einfluss auf die fetale Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und, letztendlich, auf das fetale Wachstum hat [53], sind sonographische fetale Wachstumskontrollen alle 2–4 Wochen empfohlen [54]. Regelmäßig durchgeführte Ultraschallkontrollen führen zu einem

besseren neonatalen Outcome und sollen zu einem nicht ultraschall-basierten Management präferiert werden [55]. Hierbei soll das erwartete fetale Gewicht (EFW) durch die Vermessung vom Kopfumfang (KU), Abdomenumfang (AU) und Femurlänge (FL) geschätzt werden [56]. Unter den geburtshilflichen Komplikationen eines GDMs erkennt man die fetale Makrosomie, welche bereits ab der 24. Schwangerschaftswoche sonographisch diagnostiziert werden kann, wenn der Abdomenumfang (AU) eine akzelerierte Wachstumstendenz aufweist [57]. Eine übermäßige Fruchtwassermenge (Polyhydramnion) wird als Hinweis einer diabetischen Fetopathie gesehen, wobei bis dato keine Referenzwerte festgelegt wurden [58]. Die Messung des fetalen subkutanen Fettgewebes könnte als Zusatzparameter für die Evaluation der diabetischen Fetopathie herangezogen werden, dies ist aber heute aufgrund der mäßigen Reproduzierbarkeit der Messwerte noch nicht Teil der Routine Untersuchungen bei GDM Schwangerschaften [59].

Eine Überschreitung des Geburtstermins sollte bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM vermieden werden.

Ob zwischen Schwangerschaftswoche 38 + 0 und 40 + 0 eine Geburtseinleitung stattfinden soll, soll individuell entschieden werden. Dabei sollen der Insulinbedarf, die Ultraschallbefunde (Kindsgewicht, Doppler, Fruchtwasser), maternale Erkrankungen wie Präeklampsie und die vorausgegangenen Schwangerschaftsverläufe in die Entscheidung miteinbezogen werden [60–62]. Eine Einleitung wegen schlechter Blutzucker-Einstellung vor Schwangerschaftswoche 38 + 0 sollte wegen frühgeburtlichkeitsbedingter Morbidität vermieden werden. Vielmehr sollte eine pränatale Optimierung der Blutzucker-Werte erfolgen.

Es ist bekannt, dass das Risiko für eine Schulterdystokie ab einem Geburtsgewicht von 4250 g signifikant ansteigt [63]. Ab einem geschätzten Geburtsgewicht von 4500 g sollte deshalb bei einer Schwangeren mit GDM eine Sectio empfohlen werden. Bei einem Schätzgewicht von 4000–4499 g sollte eine differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokie-Risiko erfolgen, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen Differenz.

Überwachung und Management des Neugeborenen (Abb. 3)

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

Generell zu vermeiden sind prolongierte und rezidivierende Hypoglykämien, da diese mit akuten systemischen und langfristigen neurologischen Konsequenzen einhergehen können [64].

Blutglukosebestimmungen nach Geburt

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

Weitere Messungen: Zumindest zweimal vor den nächsten beiden Mahlzeiten (ca. nach 3 und 6 h, evtl. auch nach 12 h z. B. bei mütterlichem Diabetes, grenzwertigen Messungen). Ende der Messungen: Es sollen zumindest zwei normale präprandiale Glukosewerte hintereinander dokumentiert sein, um die Messungen beenden zu können.

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

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 soll durch eine laborchemische Bestimmung kontrolliert werden. Dies sollte aber zu keiner Verzögerung der Therapie führen.

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 (siehe Intervention: < 25 mg % intravenös, 25–35 mg % enteral).

Die „therapeutischen Zielwerte“ beinhalten einen Sicherheitsabstand.

Ernährung des Säuglings nach Geburt

Neugeborene sollen bereits innerhalb der ersten Lebensstunde angelegt werden, dies gilt besonders für Kinder aus diabetischer Schwangerschaft. Nahrung aus der Flasche (Anfangsmilch) soll nur angeboten werden, wenn Stillen nicht möglich/erwünscht ist bzw. als Intervention bei zu niedrigem Blutzucker (siehe „Intervention“) [65].

Intervention

Enteral: Nur bei asymptomatischer Hypoglykämie 25–35 mg % → Verabreichung von 10–20 ml (3–5 ml/kg) abgepumpter Muttermilch, Frauenmilch, Maltodextrinlösung 15 % oder Formulanahrung. Alternativ ist die Verwendung von buccal zu verabreichendem 40 %igen Dextrose-Gel möglich. Intravenös: Bei deutlicher Hypoglykämie < 25 mg %, symptomatischen

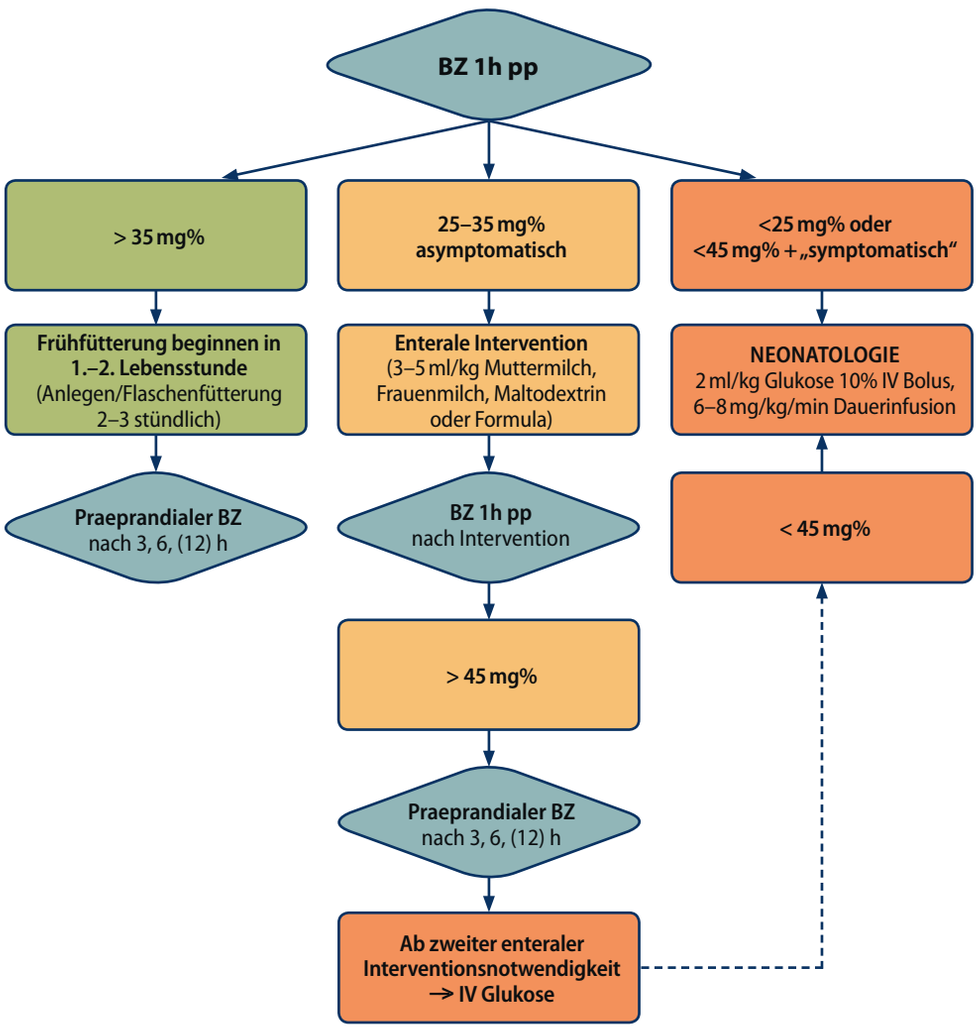


Abb. 3 Flussdiagramm Blutzuckermanagement, bei Risikoneugeborenen. *BZ* Blutzucker, *MD* Maltodextrin, *pp* postprandial, *iv* intravenös

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

Kinder von Frauen mit GDM haben ein höheres Risiko im späteren Leben übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln [66]. Deshalb sollte bei allen – und besonders bei makrosomen – Kindern auf eine normale Gewichtsentwicklung geachtet werden (s. „Nachbetreuung der Kinder“).

Nachbetreuung der Mutter

Falls nach der Geburt normale Blutzuckerwerte erhoben werden (nüchtern <100 mg/dl und unabhängig von Mahlzeiteneinnahme <200 mg/dl) ist keine weitere definierte Ernährungstherapie oder Blutzuckerselbstmessung notwendig. Allerdings muss 4 bis 12 Wochen nach der Geburt eine Reklassifizierung der mütterlichen Glukosetoleranz mittels Standard-oGTT erfolgen. Bei pathologischem Befund müssen Therapieempfehlungen erfolgen (s. Leitlinien Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention, Diabetes-Therapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz (2 h Wert 140–199 mg/dl) im oGTT oder erhöhter Nüchternglukose [100–125 mg/dl]) wird eine Lebensstiländerung mit Ernährungs- und Bewegungsberatung empfohlen. Eine Subanalyse des Diabetes Prevention Programs zeigte, dass bei vergleichbarer Ausgangslage bezüglich Glukosetoleranzstatus und Insulinresistenz Frauen mit GDM-Anamnese ein doppelt so hohes Risiko für die Progression zu einem manifesten Diabetes aufwiesen wie jene, die eine unauffällige Schwangerschaft hatten. Weiters profitierte diese Gruppe von einer Therapie mit Metformin besonders [67]. Dies wurde im 10 Jahres Follow up erneut bestätigt: Lebensstilmaßnahmen und Metformin konnten das Diabetesrisiko um 35–40 % verglichen zu Placebo verringern [68]. Eine Analyse des Wiener GDM Programms zeigte dass ein 2 h Blutzucker-

wert im ersten oGTT postpartum über 140 mg/dl, ein HDL unter 50 mg/dl und ein Alter über 35 Jahre die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines manifesten Diabetes innerhalb von 10 Jahren darstellten [69]. Untersuchungen belegen nun auch für die seit einigen Jahren geltenden GDM Diagnoserichtlinie (basierend auf der HAPO Studie) ein mehr als 3-fach höheres Risiko für eine Glukosestoffwechselstörung bei Frauen mit GDM im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz nach 11 Jahren Follow up [70].

Entsprechend der Datenlage müssen alle Frauen mit GDM außerdem über ihr erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2DM, eines GDM-Rezidivs (20–50 %) bei neuerlicher Schwangerschaft, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie über Möglichkeiten der Diabetesprävention informiert werden [70].

Bei unauffälligem Erstbefund sollen die Frauen alle zwei bis drei Jahre mittels oGTT oder zumindest mittels Messung der Nüchternglukose und des HbA_{1c} nachuntersucht werden.

Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft sollen, wenn immer es möglich ist, ihr Kind stillen, da protektive Effekte in Studien gezeigt werden konnten [26]. Bei einer Stilldauer von mehr als drei Monaten weisen stillende Mütter eine um bis zu zehn Jahre verzögerte Progression von GDM zu T2DM auf als nicht stillende Frauen [71].

Frauen nach GDM sollen reine Gestagen-Präparate insbesondere in der Stillzeit vermeiden, da sich dadurch das Risiko für die Manifestation eines T2DM erhöhen könnte [72]. Außer auf eine Glukosestoffwechselstörung soll auch auf weitere kardiovaskuläre Risikoparameter wie Dyslipidämie und Hypertonie untersucht werden, da Frauen nach GDM ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen [73, 74].

Nachbetreuung der Kinder

Bei Nachkommen von GDM Schwangerschaften ist ein erhöhtes Risiko für Übergewicht/Adipositas und T2DM bekannt [70, 75]. Ein gesunder Lebensstil und regelmäßige Gewichtskontrollen sind zu empfehlen. Bei Hinweisen auf Hyperglykämie ist eine sofortige Abklärung empfohlen (siehe auch Leitlinie Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention). Ein T2DM-Screening sollte bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen bei Adipositas (BMI >95. Perzentile, geschlechts- und altersadjustiert) oder ein Übergewicht (BMI >85. Perzentile) und mütterlichem GDM in der Schwangerschaft des Kindes erfolgen [76].

Evidenzlage

Gesichert ist, dass eine mütterliche Hyperglykämie im 1. Trimenon mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Embryopathie, im 2. und 3. Trimenon für die Entwicklung einer diabetischen Fetopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist [77]. 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 [17, 70, 78].

Während eine Ernährungstherapie alleine in Metaanalysen nicht eindeutig zu besseren fetalen Ergebnissen führt, ist die Verbesserung der postprandialen Blutglukosewerte unter Insulintherapie mit einer geringeren Morbidität verbunden. Studien konnten belegen, dass eine Behandlung (Ernährung und Bewegung, je nach Glukosewerten Insulin) des GDM das Risiko für schwere kindliche Komplikationen im Vergleich zu unbehandelten Frauen signifikant reduzieren konnte [3, 4].

Es konnte klar gezeigt worden, dass Frauen nach GDM ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines T2DM haben [1, 6, 70], und auch ein höheres Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vorliegt [79, 80]. Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention führen zu einer deutlichen Verringerung der Diabetesmanifestationsrate [67, 68]. In der Schwangerschaft war vor allem in Risikogruppen der Erfolg der bisherigen GDM Präventionsstudien bescheiden oder nicht vorhanden [22, 81]. Präzisionsmedizin-Ansätze könnten in der Zukunft zu größeren Erfolgen beitragen [82]. Kinder von Frauen mit GDM haben ein höheres Risiko selbst übergewichtig zu werden und Stoffwechselstörungen zu entwickeln [70, 78].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith-Kline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. Y. Winhofer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Sanofi Aventis, Eli Lilly, Astra Zeneca, Novartis. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, Amgen, Allergan, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi.. H. Kiss, V. Falcone, A. Berger und J. Harreiter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle

ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9677):1773–9.
2. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. Endocr Rev. 2022;43(5):763–93. https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352(24):2477–86.
4. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3:CD3395.
5. Teede HJ, Bailey C, Moran LJ, et al. Association of antenatal diet and physical activity-based interventions with gestational weight gain and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2022;182(2):106–14.
6. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;369:m1361.
7. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1689–95.
8. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, et al. IADPSG and WHO 2013 gestational diabetes mellitus criteria identify obese women with marked insulin resistance in early pregnancy. Diabetes Care. 2016;39(7):e90–2.
9. Falcone V, Kotzaeridi G, Breil MH, et al. Early assessment of the risk for gestational diabetes mellitus: can fasting parameters of glucose metabolism contribute to risk prediction? Diabetes Metab J. 2019;43(6):785–93.
10. Kotzaeridi G, Blatter J, Eppel D, et al. Performance of early risk assessment tools to predict the later development of gestational diabetes. Eur J Clin Invest. 2021;51(12):e13630.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S232–S43.
12. Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG). S3-Leitlinie: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2018. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html, AWMF-Registernummer 057–008. Zugegriffen: 12.05.2022
13. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a world health organization guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):341–63.
14. Muin DA, Pfeifer B, Helmer H, et al. Universal gestational diabetes screening and antepartum stillbirth rates in Austria—a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022;101(4):396–404.
15. Harreiter J, Schindler K, Bancher-Todesca D, et al. Management of pregnant women after bariatric surgery. J Obes. 2018;2018:4587064.
16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676–82.
17. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991–2002.
18. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes. 2009;58(2):453–9.
19. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, et al. Lower versus higher glycemic criteria for diagnosis of gestational diabetes. N Engl J Med. 2022;387(7):587–98.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S17–S38.
21. Gobl CS, Bozkurt L, Rivic P, et al. A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and a risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2012;55(12):3173–81.
22. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:220.
23. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, et al. Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: the DALI lifestyle study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):903–13.
24. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, et al. The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: no major benefit shown besides vitamin D sufficiency. Clin Nutr. 2020;39(3):976–84.
25. Harreiter J, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Devlieger R, Galjaard S, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen LLT, Dunne F, Lapolla A, Dalfra MG, Bertolotto A, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Hill D, Jelsma JGM, Snoek FJ, Worda C, Bancher-Todesca D, van Poppel MNM, Corcoy R, Kautzky-Willer A, On Behalf Of The Dali Core Investigator Group. Vitamin D3 Supplementation in Overweight/Obese Pregnant Women: No Effects on the Maternal or Fetal Lipid Profile and Body Fat Distribution-A Secondary Analysis of the Multicentric, Randomized, Controlled Vitamin D and Lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). Nutrients. 2022;14(18):3781. https://doi.org/10.3390/nu14183781.
26. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4227–49.
27. Kapur K, Kapur A, Hod M. Nutrition management of gestational diabetes mellitus. Ann Nutr Metab. 2021; https://doi.org/10.1159/000509900.
28. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, et al. Nutritional lifestyle intervention in obese pregnant women, including lower

carbohydrate intake, is associated with increased maternal free fatty acids, 3-β-Hydroxybutyrate, and fasting glucose concentrations: a secondary factorial analysis of the European multicenter, randomized controlled DALI lifestyle intervention trial. Diabetes Care. 2019;42(8):1380–9.
29. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guideline. 2009. https://nap.nationalacademies.org/resource/12584/Report-Brief---Weight-Gain-During-Pregnancy.pdf. Zugegriffen: 21.03.2023
30. Cosson E, Baz B, Gary F, et al. Poor reliability and poor adherence to self-monitoring of blood glucose are common in women with gestational diabetes mellitus and may be associated with poor pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2017;40(9):1181–6.
31. Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, et al. Gestational diabetes mellitus and frequency of blood glucose monitoring: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2017;130(1):163–70.
32. Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, et al. Associations of diet and physical activity with risk for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018;10(6):698. https://doi.org/10.3390/nu10060698.
33. Xie W, Dai P, Qin Y, et al. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):198.
34. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(4):749–56.
35. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, Dunne F, Feig DS, Hod M, Jia T, Kalyanam B, Kar S, Kautzky-Willer A, Marchesini C, Rea RD, Damm P; EXPECT study group. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):86–95. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00307-2.
36. Milluzzo A, Tumminia A, Scalisi NM, et al. Insulin degludec in the first trimester of pregnancy: report of two cases. J Diabetes Investig. 2018;9(3):629–31.
37. Keller MF, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER, Ringholm L. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: an observational study of 22 cases. Diabetes Res Clin Pract. 2019;152:58–64.
38. Ringholm L, Do NC, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. Acta Diabetol. 2022;59(5):721–7.
39. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, Landgraf W, Lin S. Insulin glulisine in pregnancy—experience from clinical trials and post-marketing surveillance. Eur Endocrinol. 2015;11(1):17–20.
40. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003–15.
41. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. BJOG. 2011;118(7):880–5.
42. He K, Guo Q, Ge J, et al. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2022;47(2):168–77.
43. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. Diabetes Care. 2011;34(10):2279–84.
44. Hanem LGE, Stridsklev S, Juliusson PB, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1612–21.
45. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015;350:h102.
46. Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. JAMA Pediatr. 2015;169(5):452–8.
47. Senat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(17):1773–80.
48. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Needle beats pill in gestational diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(8):448–9. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0050-0.
49. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(4):903–16.
50. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol. 1993;264(1):E60–7.
51. Wu Y, Liu B, Sun Y, et al. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn. Diabetes Care. 2020;43(12):2983–90.
52. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al. ISUOG practice guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):715–23.
53. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. Birth Defects Res C Embryo Today. 2015;105(1):53–72.
54. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007;30(2):S251–60.
55. Davidson SJ, de Jersey SJ, Britten FL, et al. Fetal ultrasound scans to guide management of gestational diabetes: Improved neonatal outcomes in routine clinical practice. Diabetes Res Clin Pract. 2021;173:108696.
56. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. ISUOG practice guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59(6):840–56.
57. Greco P, Vimercati A, Scioscia M, et al. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. Fetal Diagn Ther. 2003;18(6):437–41.
58. Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG). S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft. 2021. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-023.html. Zugegriffen: 30. Nov. 2021, AWMF-Registernummer 057-023.
59. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, et al. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(6):591–7.
60. Sutton AL, Mele L, Landon MB, et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild

gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(3):244.e1–244.e7.
61. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;5:CD938.
62. Melamed N, Ray JG, Geary M, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(3):364.e1–364.e8.
63. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4):831–7.
64. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. Frauenarzt. 2003;44(4):439–41.
65. Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. J Hum Nutr Diet. 2009;22(2):166–9.
66. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care. 2007;30(9):2287–92.
67. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4774–9.
68. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1646–53.
69. Göbl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, et al. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2011;118(1):71–8.
70. Lowe WL Jr., Scholtens DM, Lowe LP, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. JAMA. 2018;320(10):1005–16.
71. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes. 2012;61(12):3167–71.
72. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29(3):613–7.
73. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008;31(8):1668–9.
74. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2019;62(6):905–14.
75. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, et al. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. Diabetologia. 2016;59(7):1396–9.
76. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(1):S13–S27.
77. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet. 2009;373(9677):1789–97.
78. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism. Diabetes Care. 2019;42(3):381–92.
79. Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. Womens Health (Lond). 2014;10(1):91–108.
80. Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, Simmons D. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? Curr Diab Rep. 2020;20(11):61.
81. Harreiter J, Desoye G, van Poppel MNM, et al. The effects of lifestyle and/or vitamin D supplementation interventions on pregnancy outcomes: what have we learned from the DALI studies? Curr Diab Rep. 2019;19(12):162.
82. Sparks JR, Ghildayal N, Hivert MF, Redman LM. Lifestyle interventions in pregnancy targeting GDM prevention: looking ahead to precision medicine. Diabetologia. 2022;65(11):1814–24. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05658-w.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S129–S136
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02188-2

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes (Update 2023)

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

Angenommen: 3. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Bereits vor mehr als 30 Jahren forderte die St. Vincent Deklaration, dass Schwangere mit vorbestehendem Diabetes mellitus vergleichbare Schwangerschaftsergebnisse wie gesunde Frauen erreichen sollen. Dennoch bestehen bei Frauen mit konzeptionell manifestem Diabetes nach wie vor höhere Komplikationsraten und eine höhere perinatale Morbidität und Mortalität. Eine fehlende oder zumindest unzureichende Schwangerschaftsplanung und präkonzeptionelle Betreuung mit Optimierung der Stoffwechsellage vor Konzeption ist dafür verantwortlich. Alle Frauen mit Diabetes sollen im Selbstmanagement der Insulintherapie mit Anpassungen der Insulindosis geschult sein und eine stabile Stoffwechsellage vor Schwangerschaftsbeginn aufweisen. Eine Schilddrüsendysfunktion, Hypertonie oder diabetische Komplikationen vor der Konzeption sollten ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt sein, um das Risiko einer möglichen Progression der Komplikationen und Begleiterkrankungen sowie insgesamt mütterliche und fetale Risiken zu minimieren. Ein Ziel der mütterlichen Stoffwechselkontrolle ist das Erreichen von Normoglykämie und normalen HbA_{1c}-Werten, falls dies ohne Risiko für Hypoglykämien möglich ist, da eine schlechte Blutzuckereinstellung mit diabetischer Embryopathie und diabetischer Fetopathie assoziiert ist. Das Hypoglykämierisiko ist speziell bei Typ 1 Diabetes mellitus in der Frühschwangerschaft deutlich erhöht, nimmt aber mit den hormonellen Veränderungen und der Zunahme der Insulinresistenz im Schwangerschaftsverlauf deutlich ab. Eine weltweit steigende Adipositasprävalenz führt zusätzlich zu einem Anstieg von Müttern mit Typ 2 Diabetes. Dieser Trend ist auch bei Frauen mit Typ 1 Diabetes zu beobachten und aggraviert die Metabolik und die perinatalen Ergebnisse. Eine funktionelle, intensivierte Insulintherapie mit multiplen täglichen Insulininjektionen oder eine Insulinpumpentherapie tragen neben dem vermehrten Einsatz des kontinuierlichen Glukosemonitorings zum Erreichen einer guten mütterlichen Stoffwechselkontrolle vor und während der Schwangerschaft bei. Orale Antidiabetika (Metformin) können vor allem bei Typ 2 Diabetes und Adipositas helfen die Insulinsensitivität zu verbessern und dadurch den Insulinbedarf zu vermindern, sollten jedoch aufgrund der Plazentagängigkeit und ungewissen Langzeitergebnissen bei den Nachkommen mit Bedacht (shared decision making) verordnet werden. Aufgrund des erhöhten Präeklampsierisikos bei Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft ist hier ein frühes Screening zu empfehlen. Regelmäßige und engmaschige geburtshilfliche Kontrollen in einem spezialisierten Zentrum und bei spezialisierten Fachärzt:innen sowie interdisziplinäre Zusammenarbeit werden empfohlen um eine gute Stoffwechseleinstellung und gesunde Entwicklung des Kindes zu sichern.

Univ.-Prof.in Dr.in A. Kautzky-Willer (✉) · Y. Winhofer · J. Harreiter
Gender Medicine Unit, Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich

M. Lechleitner
Avomed-Arbeitskreis für Vorsorgemedizin und Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

Schlüsselwörter Präkonzeptionell bestehender Diabetes · Typ 1 Diabetes mellitus · Typ 2 Diabetes mellitus · Adipositas · Schwangerschaft · Schwangerschaftsplanung · Diabetische Embryopathie · Diabetische Komplikationen · Perinatale Morbidität

Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Update 2023)

Summary In 1989 the St. Vincent Declaration aimed to achieve comparable pregnancy outcomes in women with diabetes and those with normal glucose tolerance. However, currently women with pregestational diabetes still feature a 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. All women should be experienced in the management of their therapy and on stable glycemic control prior to conception. In addition, thyroid dysfunction, hypertension as well as the presence of diabetic complications should be excluded or treated adequately before pregnancy in order to decrease the risk for a progression of complications during pregnancy as well as maternal and fetal morbidity. Near normoglycaemia and HbA_{1c} in the normal range are targets for treatment, preferably without the induction of frequent resp. severe hypoglycaemic reactions. Especially in women with type 1 diabetes mellitus the risk of hypoglycemia is high in early pregnancy, but it decreases with the progression of pregnancy due to hormonal changes causing an increase of insulin resistance. In addition, obesity increases worldwide and contributes to higher numbers of women at childbearing age with type 2 diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. Intensified insulin therapy with multiple daily insulin injections and pump treatment are equally effective in reaching good metabolic control during pregnancy. Insulin is the primary treatment option. Continuous glucose monitoring often adds to achieve targets. Oral glucose lowering drugs (Metformin) may be considered in obese women with type 2 diabetes mellitus to increase insulin sensitivity but need to be prescribed cautiously due to crossing the placenta and lack of long-time follow up data of the offspring (shared decision making). Due to increased risk for preeclampsia in women with diabetes screening needs to be performed. Regular obstetric care as well as an interdisciplinary treatment approach are necessary to improve metabolic control and ensure the healthy development of the offspring.

Keywords Pre-gestational diabetes · Type 1 diabetes mellitus · Type 2 diabetes mellitus · Obesity · Pregnancy · Pre-pregnancy care · Diabetic embryopathy · Diabetic complications · Perinatal morbidity

Grundsatz-Statement

In der St. Vincent Deklaration wurde 1989 als Ziel festgelegt, dass Frauen mit Diabetes in Zukunft vergleichbare Schwangerschaftsergebnisse haben sollen wie stoffwechselgesunde Frauen. Dennoch weisen Frauen mit Diabetes nach wie vor mehr mütterliche und kindliche Komplikationen und eine höhere perinatale Mortalität auf. Dies liegt vor allem an der immer noch unzureichenden Schwangerschaftsvorbereitung und Blutzuckeroptimierung zu Beginn der Gravidität. Auch während der Gravidität einschließlich der Geburt muss eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet sein. Nach Möglichkeit sollten Frauen mit Diabetes von einem in der Behandlung schwangerer Frauen mit Diabetes erfahrenen, interdisziplinären Team an einem spezialisierten Zentrum betreut werden. Die Entbindung sollte an einer Abteilung mit neonataler Intensivstation erfolgen.

Schwangerschaftsplanung – perikonzeptionelle Betreuung

Eine Schwangerschaft bei Frauen mit manifestem Diabetes betrifft immer noch hauptsächlich Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM). Rezente Erhebungen zeigen aber auch eine kontinuierliche Zunahme des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), der zusätzlich zur Hyperglykämie durch die adipositas-bedingten Risiken und oft auch durch ein höheres mütterliches Alter kompliziert wird [1–3]. Selbst bei den Schwangeren mit T1DM wird im letzten Jahrzehnt ein signifikanter Anstieg des BMI festgestellt [3]. Sowohl bei T1DM als auch T2DM waren neben der Stoffwechselkontrolle und Diabetesdauer zu Schwangerschaftsbeginn ein höherer mütterlicher BMI und ein höherer Blutdruck mit schlechteren Schwangerschaftsergebnissen verbunden [4]. Frauen mit Migrationshintergrund sowie Frauen aus niedrigen sozialen Schichten machen einen beträchtlichen Anteil der Frauen mit T2DM aus, insbesondere bei jener Gruppe, die vor der Gravidität unzureichend behandelt und auf die Schwangerschaft vorbereitet war oder bei der ein vorbestehender Diabetes überhaupt erst in der Schwangerschaft neu entdeckt wurde. Persistierend schlechte Schwangerschafts-Outcomes bei Frauen mit präkonzeptionellem Diabetes werden auch in aktuellen Populationsbasierten Erhebungen bestätigt [5]. Mütterliche Adipositas und unzureichende Stoffwechseleinstellung sind die wesentlichen veränderbaren (mütterliches Alter, Diabetesdauer und Deprivation die wichtigsten nicht modifizierbaren) Risikofaktoren. Keine Unterschiede fanden sich bei kongenitalen Fehlbildungen und Totgeburten zwischen Frauen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes, während Frühgeburten und LGA Neugeborene bei Typ 1 Diabetes häufiger auftraten [5]. Frauen mit Typ 2 Diabetes wiesen allerdings eine höhere neonatale Mortalitätsrate auf. Ein $HbA_{1c} \geq 6{,}5\,\%$ (48 mmol/mol) im 3. Trimester, Typ 2 Diabetes und

Tab. 1 Risiko für kongenitale Fehlbildung und perinataler Mortalität nach HbA_{1c} (nach [9])

HbA_{1c} [%] [a] (mmol/mol)	Kongenitale Fehlbildungen [%]	RR (95 % KI) [b]	Perinatale Mortalität [%]	RR (95 % KI) [b]
< 6,9 (< 52)	3,9	1,4 (0,8–2,4)	2,1	2,8 (1,3–6,1) [c]
6,9–7,8 (52–62)	4,9	1,8 (1,0–2,9)	2,8	3,8 (1,9–7,3) [c]
7,9–8,8 (63–73)	5,0	1,8 (0,9–3,3)	3,3	4,4 (2,0–9,4) [c]
8,9–10,3 (74–89)	3,9	1,4 (0,6–3,1)	6,3	8,3 (4,2–15,9) [c]
≥ 10,4 (≥ 90)	10,9	3,9 (1,8–7,8) [c]	5,5	7,3 (2,5–19,8) [c]
Durchschnittsbevölkerung	2,8	1,0	0,75	1,0

RR relatives Risiko
[a] Standard Referenzwert 5,4 ± 1,0 % (36 ± 11 mmol/mol) (Mittelwert ± 2 SD) in der gesunden Durchschnittsbevölkerung
[b] im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung
[c] Signifikant höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Signifikanzniveau 0,05)

eine soziale Schlechterstellung der Mütter waren unabhängige Risikofaktoren für den perinatalen Tod. Verstärkte Beachtung ist auf die optimale Glykämie der Frauen mit Typ 2 Diabetes vor und in der Schwangerschaft zu legen, da diese Patientinnen oft bereits zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und medikamentöse Therapie aufweisen und das Komplikationsrisiko oft unterschätzt wird [6].

Frauen mit Diabetes 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]. Frauen mit Diabetes sollten bezüglich der Verhütungsmethode dieselben Optionen wie gesunden Frauen zur Verfügung stehen, da das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft das Risiko der Kontrazeption übertrifft [7]. In einer großen amerikanischen Studie mit Frauen mit T1DM und T2DM konnte die Sicherheit von hormonellen Verhütungsmethoden und niedriges Risiko für thromboembolische Ereignisse (1 thromboembolischer Event pro 100 Patientinnen-Jahre) gezeigt werden, wobei das niedrigste Risiko bei Verwendung von intrauterinen und implantierbaren subdermalen kontrazeptiven Methoden beobachtet wurde [8]. Das Hauptproblem bei vorbestehendem Diabetes ist die Entstehung einer diabetischen Embryopathie [1, 2]. Aus diesem Grund werden eine prinzipielle präkonzeptionelle Beratung und engmaschige Betreuung aller Frauen mit vorbestehendem Diabetes und Kinderwunsch oder Schwangerschaft empfohlen. Um Missbildungen und Aborte zu vermeiden soll der Glukosestoffwechsel mit einem HbA_{1c} < 6,5 %, zumindest aber unter 7 % bereits bei Kinderwunsch optimiert sein [7, 9]. Generell sollte versucht werden Normoglykämie zu erreichen, sofern dies ohne Hypoglykämien möglich ist. Bei einem HbA_{1c} über 8 % ist das Risiko für Morbidität und Mortalität deutlich erhöht (Tab. 1, Abb. 1). Die perikonzeptionelle Stoffwechselkontrolle und eine Nephropathie waren in einer populationsbasierten Kohortenstudie die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von kindlichen Anomalien, die insgesamt 3- bis 6-fach häufiger waren als bei gesunden Schwangeren [10]. Dabei stieg das Fehlbildungsrisiko linear an (nahezu 30 % per 1 % HbA_{1c}-Anstieg über 6,3 %). Das Hypoglykämierisiko ist insbesonders im 1. Trimenon sehr hoch und muss individuell berücksichtigt werden, sinkt dann aber mit zunehmender Insulinresistenz deutlich. In einem systematischen Review wurde pro 1 % HbA_{1c}-Absenkung eine Reduktion des relativen Risikos für kongenitale Fehlbildungen um 0,39–0,59 bei Frauen mit T1DM oder T2DM ermittelt [11]. Um eine normoglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, sollen die Frauen in funktioneller Insulintherapie geschult oder in der Insulinpumpentherapie erfahren sein. Prinzipiell sind die beiden Therapieformen in ihrer Effektivität vergleichbar. Dies wird in einem Cochrane Review bei allgemein schlechter Studienqualität bestätigt [12]. Aufgrund des Fortschritts in der Pumpentechnologie wird die Durchführung von neuen, qualitativ hochwertigen Studien empfohlen. Derzeit ist von den in Österreich erhältlichen closed loop Systeme nur ein System in der Schwangerschaft zugelassen. Eine multizentrische Studie mit fast 400 Schwangerschaften mit Frauen mit Typ 1 Diabetes zeigte unter einer Basis-Bolus-Therapie im Vergleich zu einer Pumpentherapie niedrigere HbA_{1c}-Werte für letztere bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko [13]. Eine rezente Analyse der CONCEPTT Studie zeigte allerdings ein schlechteres Outcome von schwangeren Frauen mit Insulinpumpentherapie im Vergleich zu Basis-Bolus Therapie [14]. Unter einer intensivierten Basis Bolus Therapie wurden bessere glykämische Parameter, sowie ein geringeres Risiko für Schwangerschaftshypertonie, neonatale Hypoglykämie und Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation festgestellt.

Komplexere Therapiekonzepte sollten bereits frühzeitig präkonzeptionell bei Kinderwunsch geschult und erlernt werden, um eine Gravidität bei stabiler normoglykämischer Stoffwechsellage zu ermöglichen. Der Einsatz der Pumpentherapie in Kombination mit Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) Messungen kann die Einstellung in der Schwangerschaft erleichtern. In der CONCEPTT Studie konnte bei der Verwendung von CGMS in der Schwangerschaft oder der Zeit der Schwangerschaftsplanung bei Frauen mit

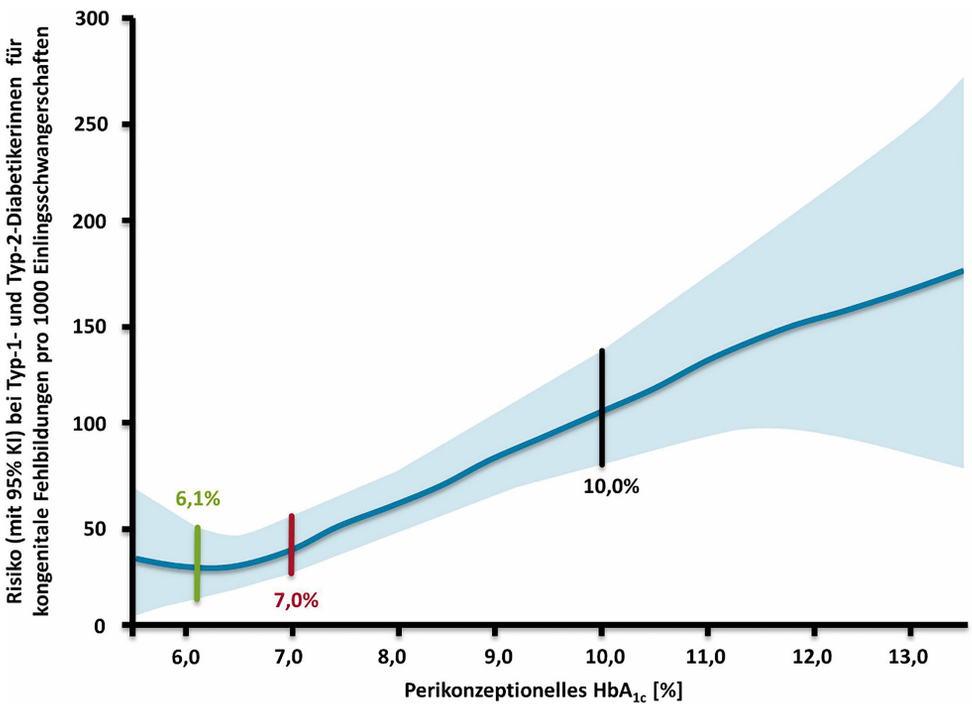


Abb. 1 Zusammenhang von perikonzeptionellem HbA_{1c} bei Frauen mit Diabetes und dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung (nach [10]). Das National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) empfiehlt einen HbA_{1c} unter 6,1 %, die American Diabetes Association (USA) unter 7,0 % bei Frauen mit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

T1DM gezeigt werden, dass ein besseres neonatales Outcome im Vergleich zur kapillären Blutzuckerselbstmessung mit signifikant weniger LGA Geburten, Hypoglykämien und Aufenthalten auf der neonatologischen Intensivstation und kürzerem Spitalsaufenthalt verbunden ist [15]. Ebenso konnte eine signifikant geringere Zeit mit hyperglykämischen Blutzuckerwerten und dabei mehr Zeit im Zielbereich, bei nur minimalen Änderungen des HbA_{1c} und vergleichbaren Hypoglykämieraten beobachtet werden. Die sichere und verlässliche Anwendung eines Flash Glucose Systems im Vergleich zu Blutzuckerselbstmessung wurde in der Schwangerschaft bei T1DM, T2DM und Gestationsdiabetes beobachtet [16]. Wichtig ist die korrekte Einstellung des Zielbereichs bei kontinuierlicher Blutzuckermessung. Dieser liegt zwischen 63–140 mg/dl bei schwangeren Frauen und sollte >70 % (Time in Range) im Zielbereich bei schwangeren Frauen mit T1DM und wenn möglich noch höher bei T2DM und GDM sein [17]. Die Zeit unter dem Zielbereich (Time below Range) sollte so gering wie möglich sein, aber zumindest <4 %.

Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine Abklärung diabetischer Spätkomplikationen dringend erforderlich (Tab. 2). Eine Kontrolle des Augenhintergrundes beim Augenfacharzt, Kontrolle der Nierenfunktion und falls erforderlich weitere Abklärung durch einen spezialisierten Facharzt, die Einstellung des Blutdrucks mit in der Schwangerschaft geeigneten Medikamenten (potenziell teratogene Eigenschaften von Medikamenten wie ACE Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker, Statine, usw. beachten), eine Abklärung koronarer Herzkrankheit, Dyslipidämie, ein Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung, sowie eine Gewichtsreduktion bei Adipositas sollten bei Kinderwunsch bestenfalls vor dem Absetzen von Verhütungsmitteln erfolgen [3, 18]. Im ersten Trimenon sollte ein TSH Wert unter 2,5 µU/L angestrebt werden, in jedem Fall aber ist bei schwangeren Frauen mit positiven TPO Antikörpern oder TSH Werten über 10 µU/L ein sofortiger Therapiebeginn mit Schilddrüsen-Hormonen empfohlen [19]. Die Einnahme von Folsäure (mindestens 400 µg/Tag) bereits bei Kinderwunsch bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche ist obligat. Bei Adipositas oder T2DM werden bis zur 12. Schwangerschaftswoche sogar höhere Dosen (5 mg) empfohlen [20].

Gravidität

Während der Schwangerschaft soll versucht werden individualisiert die bestmögliche Stoffwechsellage unter Berücksichtigung der Hypoglykämie-Wahrnehmung und -häufigkeit, der individuellen Fähigkeiten so wie der Lebensumstände mit normoglykämischen Blutzuckerwerten (Tab. 3) zu erreichen. Lebensstilmaßnahmen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung sind auch in der Schwangerschaft zu empfehlen und eine diätologische Beratung soll den schwangeren Frauen mit Diabetes angeboten werden (siehe Kapitel Gestationsdiabetes). Generell ist bei Frauen mit präkonzeptionellem Diabetes mellitus eine Insulintherapie in der Schwangerschaft zu empfehlen [7]. Gerade zu Beginn der Schwangerschaft ist die Hypoglykämierate relativ groß und die Insulindosis vorsichtig anzupassen. Insbesonders bei Frauen mit Typ 1 Diabetes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft 3- bis

Tab. 2 Übersicht: Erforderliche Maßnahmen vor und bei Schwangerschaft bei Frauen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus (nach [18, 21])

Insulintherapie	Funktionelle Insulintherapie (Basal-Bolus-Prinzip) oder Insulinpumpe werden präferiert
	Der Wechsel auf komplexere Dosierungsformen sollte möglichst vor Beendigung von Verhütungsmethoden erfolgen
Hypoglykämierisiko	Kann limitierend für eine optimale Therapieeinstellung sein
	Besonders in der Frühschwangerschaft bei T1DM ist das Risiko besonders hoch (3–5 × erhöht) [22]
Folsäure	Beginn mit Folsäurepräparat drei Monate vor Beenden der Verhütung [18]
Augenkontrollen	Kontrolle beim Spezialisten bei Kinderwunsch (Fundus)
	Bei Retinopathie ist falls erforderlich eine Therapieeinleitung durchzuführen. Der Kinderwunsch sollte bis zur Stabilisierung einer Retinopathie und Erreichen der Glukoseziele verzögert werden
	Kontrolle: wenn möglich präkonzenptionell/bei Kinderwunsch, jedes Trimester, 3 Monate postpartum, danach individuell je nach Erfordernis (zumindest 1 × /Jahr)
Nierenfunktion	Stadieneinteilung nach Nephropathieklassifikation
	Bei Niereninsuffizienz Risikoab- und -aufklärung durch spezialisierte/*n*/Fachärztin/Facharzt vor Absetzen der Verhütungsmethoden. Regelmäßige Kontrollen (1 × /Trimeneon) in der Schwangerschaft – Screening auf Albuminurie
Neurologische Komplikationen	Möglich bei langer Diabetesdauer und schlechter Blutzuckereinstellung
	Evtl. Vorliegen von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, diabetischer Gastroparese oder orthostatischer Hypotonie
Makrovaskuläre Komplikationen	Schwangerschaft steigert kardiovaskuläres Risiko bei Frauen mit Diabetes
	Erhöhtes Risiko bei: langer Diabetesdauer, höherem Alter, Nikotinkonsum, art. Hypertonie, fam. Hyperlipidämie, positiver Familienanamnese bzw. bei bereits stattgehabten kardiovaskulärem Ereignis, diabetischer Nephropathie
Blutdruck	Zielwert: 110–140/75–85 mm Hg, Kontraindikation: ACE Hemmer + AT1-Rezeptor-Blocker
	Abklärung einer KHK, wenn vorhanden: Risikoab- und -aufklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung
	Erhöhtes Präeklampsierisiko: Acetylsalicylsäure (Aspirin®) (100–150 mg/Tag) zur Prävention, Beginn bei erhöhtem Risiko vor der 16. Schwangerschaftswoche bis zur 36. Schwangerschaftswoche empfohlen
Lipide	Statine, Bempedoinsäure, PCSK9-Hemmer, Fibrate und Niacin kontraindiziert
	Gallesäurebindende Substanzen prinzipiell möglich, aber Nebenwirkungen (Gastrointestinaltrakt) beachten. Schwache Evidenz, in Kasuistiken wurde außerdem ein erhöhtes Risiko von fetalen intrakraniellen Blutungen aufgrund eines Vitamin K Mangels beschrieben [23]
Endokrine Abklärung	Messung von TSH und TPO Antikörper vor Schwangerschaft
	Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion vor Schwangerschaft empfohlen (5–10 %)

5-fach höher als vor der Schwangerschaft [22]. In der CONCEPTT Studie zeigten 30 % der Schwangeren mit Typ 1 Diabetes eine verminderte Hypoglykämiewahrnehmung, was mit mehr hypoglykämischen Episoden, größerer Glukosevariabilität und Hypoglykämie-Angst/Diabetes Distress trotz CGM verbunden war[24]. Generell gilt, dass im Lauf der Gravidität (üblicherweise beginnend mit der 20. Schwangerschaftswoche) die Tagesdosis auf 50–100 %, bei adipösen Frauen mit Typ 2 Diabetes oft noch höher angehoben werden müssen, um die zunehmende Insulinresistenz zu kompensieren und die empfohlenen Blutzuckerzielwerte in der Schwangerschaft zu erreichen (Tab. 3). Frauen mit T2DM und Kinderwunsch sollten bereits präkonzeptionell auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Im Falle einer ungeplanten Gravidität bei T2DM unter Einnahme oraler Antidiabetika (OAD) gibt es bisher keine Evidenz für ein erhöhtes Missbildungsrisiko durch OAD, jedoch ist zu bedenken, dass Metformin plazentagängig ist und es bezüglich Langzeitfolgen bei den Nachkommen noch wenige Erkenntnisse vorliegen [7, 25]. Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit T2DM kann aber eine zusätzliche Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz zu mildern [26]. Bei langzeitiger Einnahme von Metformin und Schwangerschaft wird eine Vitamin B12 Kontrolle empfohlen [7, 25]. Für den Einsatz anderer OADs kann keine Empfehlung abgegeben werden. Eine Umstellung von OAD auf Insulin und eine entsprechende Schulung der Patientinnen zur Selbstanpassung der Insulindosis und Aufklärung über mögliche Risiken, sowie die zu erwartenden Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft sollten durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bei Schwangerschaftsplanung/Kinderwunsch erfolgen. Bevorzugt werden die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin Aspart und Insulin Lispro verabreicht und mittlerweile in der Regel gegenüber Normalinsulin präferiert eingesetzt. Studien zeigen die sichere Anwendbarkeit von Insulin Lispro und Insulin Aspart in der Schwangerschaft [27, 28]. Die ultraschnell-wirksamen Insuline Aspart (Fiasp®) und Lispro (Lyumjev®) sind in der Schwangerschaft ebenso zugelassen. Für Glulisin liegen in der Gravidität derzeit nur Vigilanzdaten vor [29], die keine besonderen Auffälligkeiten zeigen. Aufgrund der schlechten Datenlage wird eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Einige langwirksame Insulinanaloga sind in der Schwangerschaft zugelassen (Insulin Glargin, Insulin Glargin U300, Insulin Detemir) und können sicher angewendet werden, jedoch zeigten bisherige Daten keine eindeutigen Vorteile von Insulin Glargin oder Insulin Detemir gegenüber einer Therapie mit NPH-Insulinen bei T1DM oder T2DM [30]. In einer Ver-

Tab. 3 Blutglukose – Zielwerte in der Gravidität

Zeitpunkt der Blutzucker-Selbstmessung	Blutzucker (mg/dl)
Nüchtern und vor den Mahlzeiten	65–95
1 h nach Beginn der Mahlzeit	<140
2 h nach Beginn der Mahlzeit	<120
Vor dem Schlafen gehen, ca. 22:00–23:00 Uhr	90–120
Nachts in der Zeit von 2:00–4:00 Uhr	>60
Zeit im Zielbereich 63–140 mg/dl	>70 %

gleichsstudie zwischen Detemir und NPH-Insulinen wurden vergleichbare HbA_{1c}-Werte und ein ähnliches Hypoglykämierisiko beschrieben [30, 31]. Die Detemirgruppe konnte jedoch signifikant niedrigere Nüchternwerte in der 24. und 36. Schwangerschaftswoche vorweisen [30]. Auch in der Analyse der perinatalen Komplikationen gab es zwischen den Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbare Resultate [32]. Eine rezente Metaanalyse von Insulin Glargin Daten mit etwa 700 diabetischen schwangeren Frauen verglichen zu NPH zeigt vergleichbare maternale und kindliche Ergebnisse [33]. Eine Behandlung mit Insulin Degludec kann – falls medizinisch indiziert – während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Studien zu Insulin Degludec in der Schwangerschaft beschreiben eine sichere Anwendbarkeit und vergleichbare Outcomes verglichen zu bereits länger etablierten Basalinsulinen [34–36].

Während der Geburt sind Blutzuckerwerte zwischen 90–126 mg/dl anzustreben [37]. Nach Entbindung ist eine rasche Reduktion der Insulindosen um etwa 50 % und enge Blutzuckerkontrolle erforderlich, da die Insulinsensitivität rasch zunimmt [38].

Diabetische Folgeerkrankungen wie eine Retinopathie, Nephropathie oder autonome Neuropathie können fortschreiten, wobei die Veränderungen meist postpartal reversibel sind und im Langzeitverlauf somit üblicherweise durch die Gravidität selbst keine Progression eintritt. Eine diabetische Retinopathie kann erstmalig in der Schwangerschaft auftreten, aber auch eine Progression in der Schwangerschaft ist möglich [21]. Es handelt sich um die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes in der Schwangerschaft, weswegen regelmäßige Kontrollen empfohlen werden (Tab. 2). Risikofaktoren für eine Progression sind schlechte perikonzeptionelle Blutzuckerkontrolle, lange Diabetesdauer (>10 Jahre), diabetische Nephropathie, arterielle Hypertonie, unzureichende Vorbehandlung einer diabetischen Retinopathie beziehungsweise eine ungünstige Ausgangslage, Nikotinkonsum und die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft an sich, aber auch eine Anämie [21].

Frauen mit Nephropathie haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, Frühgeburt sowie eine Wachstumsretardierung des Kindes. Im Falle bereits vor der Schwangerschaft bestehender Spätkomplikationen muss eine Aufklärung der schwangeren Frau über ihr Risiko erfolgen. Während der Gravidität und postpartal sollte eine engmaschige, regelmäßige Beobachtung der Patientin durchgeführt werden (Tab. 2). Eine Schwangerschaft an sich führt nicht zur Abnahme der Nierenfunktion. Falsch positive Befunde können beispielsweise bei schlechter Stoffwechselkontrolle oder Harnwegsinfekt auftreten [21]. Erhöhtes maternales und fetales Risiko besteht bei erhöhtem Serumkreatinin >1,5 mg/dl, einer Nephropathie Stadium 3 sowie unkontrollierter oder schwer behandelbarem Bluthochdruck. Eine interdisziplinäre Betreuung in Kooperation mit spezialisierten Nephrolog:innen ist zur Risikoreduktion essenziell.

An eine diabetische Neuropathie soll vor allem bei Frauen und Kinderwunsch mit langjähriger Diabetesdauer gedacht werden.

Diabetes in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko verbunden. Daher sollte eine präventive Anwendung von niedrig dosiertem Aspirin (100–150 mg/Tag) zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche begonnen werden, um die Morbidität, Mortalität und auch Kosten zu senken [7, 39]. In den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft wird eine Beendigung der Therapie bis zur 36. SSW basierend auf einer rezenten randomisiert kontrollierten Studie zur Verringerung von Blutungsrisiken empfohlen [37, 40]. Bei schwangeren Frauen mit Diabetes und Hypertension sind Blutdruckzielwerte zwischen 110–140/75–85 mm Hg anzustreben [7, 41]. Als hypertensive Werte gelten Blutdruckwerte >140/90 mm Hg [41].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk. Y. Winhofer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Sanofi Aventis, Eli Lilly, Astra Zeneca, Novartis. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda. J. Harreiter gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care. 2008;31(5):1060–79.
2. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. Lancet. 2002;359(9318):1690–2.
3. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Diabetes und Schwangerschaft. Wien Klin Wochenschr Educ. 2016;11(1–4):23–42.
4. Handisurya A, Bancher-Todesca D, Schober E, et al. Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Womens Health (Larchmt). 2011;20(2):263–71.
5. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(3):153–64.
6. Yamamoto JM, Murphy HR. Treating to target glycaemia in type 2 diabetes pregnancy. Curr Diabetes Rev. 2022. https://doi.org/10.2174/1573399818666220201111200
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee, et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S232–S43.
8. O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, Schwarz EB. Hormonal contraception and risk of thromboembolism in women with diabetes. Diabetes Care. 2017;40(2):233–8.
9. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(6):1046–8.
10. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. Diabetologia. 2012;55(4):936–47.
11. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. BMC Pregnancy Childbirth. 2006;6:30.
12. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD5542.
13. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. Diabetologia. 2014;57(4):681–9.
14. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, et al. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. Diabetes Care. 2018;41(12):2471–9.
15. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10110):2347–59.
16. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer Accuracy A. User acceptability, and safety evaluation for the freestyle libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018;20(3):180–8.
17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593–603.
18. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4227–49.
19. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315–89.
20. Harreiter J, Schindler K, Bancher-Todesca D, et al. Management of pregnant women after bariatric surgery. J Obes. 2018;2018:4587064.
21. Kleinwechter H, Schafer-Graf U, Buhrer C, et al. Diabetes and pregnancy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;129(S 01):S1–S8.
22. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2012;29(5):558–66.
23. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, and Charité – Universitätsmedizin Berlin. Embryotox – Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. 2018. https://www.embryotox.de. Zugegriffen: 6. Apr. 2022.
24. Bahrami J, Tomlinson G, Murphy HR, Feig DS, Group CC. Impaired awareness of hypoglycaemia in women with type 1 diabetes in pregnancy: Hypoglycaemia fear, glycaemic and pregnancy outcomes. Diabet Med. 2022;39:e14789.
25. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. Diabetologia. 2017;60(9):1612–9.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. In: NICE guideline (NG3). 2015.
27. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care. 2007;30(4):771–6.
28. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. Diabetes Care. 2007;30(4):e11.
29. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, Landgraf W, Lin S. Insulin glulisine in pregnancy—Experience from clinical trials and post-marketing surveillance. Eur Endocrinol. 2015;11(1):17–20.
30. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(10):2012–7.
31. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, et al. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and

baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(6):543–51.
32. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(1):7–13.
33. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(4):749–56.
34. Milluzzo A, Tumminia A, Scalisi NM, et al. Insulin degludec in the first trimester of pregnancy: Report of two cases. J Diabetes Investig. 2017; https://doi.org/10.1111/jdi.12721.
35. Ringholm L, Do NC, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. Acta Diabetol. 2022;59(5):721–727. https://doi.org/10.1007/s00592-021-01845-0.
36. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, Dunne F, Feig DS, Hod M, Jia T, Kalyanam B, Kar S, Kautzky-Willer A, Marchesini C, Rea RD, Damm P; EXPECT study group. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):86–95. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00307-2.
37. DDG. Diabetes in der Schwangerschaft. 2021. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-023.html. Zugegriffen: 6. Apr. 2022.
38. Feldman AZ, Brown FM. Management of type 1 diabetes in pregnancy. Curr Diab Rep. 2016;16(8):76.
39. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(3):287–293 e1.
40. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613–22.
41. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018;72(1):24–43.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S137–S142
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02120-0

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023)

Raimund Weitgasser · Christian Ciardi · Julia Traub · Merlena Barta · Michaela Riedl · Martin Clodi · Bernhard Ludvik

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Diabetesschulung und Selbstmanagement nehmen eine zentrale Rolle in der Diabetesbetreuung ein. Das dabei angestrebte Patient:innen-Empowerment zielt auf die aktive Beeinflussung des Diabetesverlaufs durch Selbstkontrolle und Therapieanpassung sowie die Befähigung der Betroffenen, den Diabetes in ihren Alltag zu integrieren und an ihre Lebensumstände entsprechend anzupassen. Eine Diabetesschulung ist allen Personen mit Diabetes zugänglich zu machen. Um ein strukturiertes und validiertes Schulungsprogramm anbieten zu können, sind adäquate personelle, räumliche, organisatorische und finanzielle Voraussetzungen nötig. Neben dem Zuwachs an Wissen über die Erkrankung konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte Diabetesschulung ergebnisorientiert Parameter wie Blutzucker, HbA_{1c}, Blutfette, Blutdruck und Körpergewicht positiv beeinflussen kann. Neuere Schulungsmodelle betonen neben der Ernährung die körperliche Bewegung als wichtigen Bestandteil der Lebensstil-Therapie und bedienen sich interaktiver Methoden, um die persönliche Verantwortung herauszuarbeiten. Spezifische Situationen (z. B. verminderte Hypoglykämie-Erkennung, Krankheit, Reisen), das Auftreten diabetischer Folgeerkrankungen und der Einsatz technischer Geräte wie Glukosesensor-Systeme und Insulinpumpen bedürfen zusätzlicher Schulungsmaßnahmen unterstützt durch adäquate elektronische Hilfsmittel (Diabetes-Apps, Diabetes-Web-Portale). Neue Erkenntnisse belegen den Nutzen telemedizinischer oder internetbasierter Dienste für die Diabetesprävention und das Diabetesmanagement.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus bei Erwachsenen · Lebensstil-Maßnahmen · Strukturierte Diabetesschulung · Patient:innen Empowerment · Patient:innen Selbtkontrolle

Prim. Univ.-Prof. Dr. R. Weitgasser
Kompetenzzentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich
raimund.weitgasser@diabeteszentrum-salzburg.at

C. Ciardi
Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams, Österreich

J. Traub
Ernährungsmedizinischer Dienst, LKH Univ. Klinik Graz, Graz, Österreich

M. Barta
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

M. Riedl · M. Clodi (✉)
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
Martin.clodi@jku.at

M. Clodi
Abteilung für Innere Abteilung, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

Diabetes education and counseling in adult patients with diabetes (Update 2023)

Summary Diabetes education and self-management play a critical role in diabetes care. Patient empowerment aims to actively influence the course of the disease by self-monitoring and subsequent treatment modification as well as the ability of patients to integrate diabetes into their daily life and to appropriately adapt diabetes to their life style situation. Di-

abetes education has to be made accessible for all persons with the disease. In order to be able to provide a structured and validated education program, adequate personnel as well as space, organizational and financial prerequisites are required. Besides an increase in knowledge about the disease it has been shown that a structured diabetes education is able to improve diabetes outcome as measured by parameters, such as blood glucose, HbA1c, lipids, blood pressure and body weight in follow-up evaluations. Modern education programs emphasize the ability of patients to integrate diabetes into everyday life, stress physical activity besides healthy eating as important components of life style therapy and use interactive methods in order to increase the acceptance of personal responsibility. Specific situations (e.g. impaired hypoglycemia awareness, illness, travel), the occurrence of diabetic complications and the use of technical devices such as glucose sensor systems and insulin pumps require additional educational measures supported by adequate electronic tools (diabetes apps and diabetes web portals). New data demonstrate the effect of telemedicine and internet-based services for diabetes prevention and management.

Keywords Diabetes in adults · Lifestyle measures · Structured diabetes education · Patient empowerment · Patient self-control

Grundsatz-Statement

Der Diabetesverlauf hängt wesentlich vom Umgang der Betroffenen mit ihrer Erkrankung ab. Maßnahmen, welche sie befähigen, sich aktiv mit dem Diabetes auseinanderzusetzen, sind wichtiger Bestandteil jeder Behandlung. Angebot und Finanzierung der Schulung und Beratung sowohl im niedergelassenen Bereich als auch in den Krankenhäusern sollen in diesem Sinne sichergestellt sein.

Zielsetzung

Die Diabetesschulung soll betroffene Personen zur Auseinandersetzung mit ihrer Erkrankung motivieren und ihnen Wissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten vermitteln, welche für eine Umsetzung der Therapiemaßnahmen im Alltag zur Behandlung des Diabetes und möglicher Begleiterkrankungen und Komplikationen nötig sind, und damit die Erreichung individueller Behandlungsziele unterstützen. Betroffene werden über Diagnostik, Therapie (Ernährung, körperliche Aktivität, Medikation), mögliche Komplikationen, Begleiterkrankungen und Risiken bei Diabetes mellitus informiert. Diese Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten werden bei der Schulung im Zusammenhang mit dem Selbstbehandlungsverhalten überprüft (Abb. 1).

Moderne Ansätze in der Diabetesschulung bevorzugen dabei die Integration des Diabetes in den gelebten Alltag und bieten Bewältigungsstrategien zum Lösen persönlicher, sozialer und anderer Probleme an. Damit sollen sowohl die Lebensqualität erhalten als auch akute und chronische Folgen der Erkrankung verhindert werden. Langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Lebensstilmodifikation sind damit ebenso gemeint wie das „Empowerment“ zum Selbstmanagement des Diabetes. Allgemeinmaßnahmen sind die Basis der Therapie und sollen bei Bedarf durch medikamentöse Interventionen begleitet werden. Die Definitionen von individuellen Zielen und Zielvereinbarungen sind wichtige Bestandteile im Behandlungsprozess. Jede Beratung im Sinne eines Coachings soll den unmittelbaren Vorteil – d. h. die unmittelbar erlebte Lebensqualität – einer guten Diabetestherapie täglich erkennen lassen, um langfristig ein komplikationsarmes Leben führen zu können [1–3].

Indikationen

Es gibt fünf kritische Zeitpunkte, um die Notwendigkeit einer Schulung für Patient:innen mit Diabetes zu bewerten:

- Zeitpunkt der Diagnose
- Nicht Erreichen der Behandlungsziele im Rahmen der Kontrollen
- Umstellung von oraler auf parenterale Therapie
- Einsatz neuer Diabetestechnologie (Insulinpumpen, Glukosesensoren)
- Entwicklung von Komplikationen

Primär muss jeder/em Betroffenen baldmöglichst nach Diagnosestellung eines Diabetes die Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung geboten werden. Bei Personen mit Typ-1-Diabetes geschieht dies üblicherweise im Rahmen des Beginns eine Insulinbehandlung stationär an einer geeigneten Krankenhausabteilung. Einige Wochen nach dieser „Grundschulung“ sollte die Möglichkeit gezielter individualisierter Information angeboten werden. Für Personen mit Typ-2-Diabetes steht die Schulung am Beginn einer Betreuung im Rahmen des Disease-Management-Programms „Therapie aktiv“, an welchem sich möglichst alle Ärzt:innen, welche Personen mit Typ-2-Diabetes betreuen, beteiligen sollten. Selbstverständlich wird eine Diabetesschulung aber auch Betroffenen angeboten, welche sich nicht in ein solches Programm einschreiben wollen. Auch spezialisierte Krankenhausabteilungen und Versicherer wie die ÖGK bieten dazu strukturierte Schulungskurse an. Bei Therapieänderung, insbesondere einer Umstellung von oraler Therapie auf eine parenterale Behandlung (wie GLP-1-Analoga und Insulin), soll unbedingt erneut eine Diabetesschulung erfolgen. Da Lebensstilmaßnahmen einer stetigen Auseinandersetzung damit bedürfen, sind wiederholte Schulungs- und Motivationsmaßnahmen notwendig und sinnvoll.

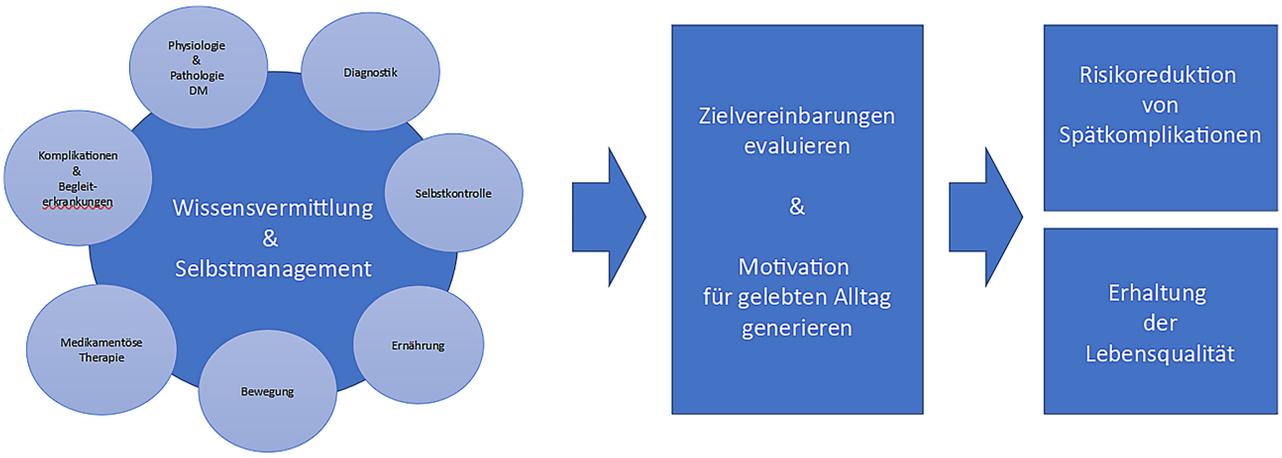


Abb. 1 Zielsetzung von Diabetes Schulungen

Inhalt und Umfang der Diabetesschulung:

- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung
- Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- Befähigung zur Integration der Diabetestherapie in den Alltag, insbesondere im sozialen Umfeld
- Kenntnisse über die Physiologie des Stoffwechsels
- Kenntnisse über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose), Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen

Interaktiv mit praktischen Beispielen unter Vermittlung von Information, Kenntnissen und praktischen Fertigkeiten:

- zu einer gesunden Ernährung in Abhängigkeit von BMI und Therapieform, unterstützt durch Einkaufstraining und -strategie
- zu körperlicher Aktivität und Sport
- zur Behandlung (Lebensstil- und medikamentöse Therapie)
- Erlernen von Selbstkontrolle und Anwendung notwendiger Maßnahmen (Blut- und Gewebszucker, Blutdruck)
- Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Infekte)
- Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß)
- Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, Festtage, körperliche Aktivität, Schwangerschaft, Stillzeit, Gestationsdiabetes, etc.)
- zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Gewicht, Blutdruck, Augen, Füße, Blutfette, HbA_{1c}, Kreatinin, Mikroalbumin/Eiweiß im Harn, etc.)
- zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Status der Behinderung, Finanzausgleich etc.)

Zusätzlich bei Insulintherapie Vermittlung von:

- Kenntnissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten zur Insulintherapie (Applikation, Dosisanpassung)
- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung und entsprechenden Interaktion zwischen Ernährung und Insulintherapie (Grundlagen Ernährung und Diabetes, Kohlenhydrat- bzw. BE-Berechnung, etc.) unterstützt durch Einkaufstraining und -strategie
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität, Sport und deren Auswirkungen auf die Erkrankung und die Insulintherapie
- Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Infekte)

Eine spezielle Schulung/Beratung für Personen mit:

- Gestationsdiabetes
- Insulinpumpen, Glukosesensoren
- Hypoglykämie-Erkennungsstörung etc.
- Anderen speziellen Diabetesformen (z. B. pankreopriver Diabetes, medikamentös induzierter Diabetes)

sollte in Diabeteszentren zusätzlich angeboten werden.

Strukturelle Voraussetzungen

Um eine vergleichbare Schulungsqualität zu erreichen, sind neben inhaltlichen und methodischen auch räumliche, personelle und organisatorische Voraussetzungen nötig. Kriterien der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten dazu erfüllt sein. Dies umfasst für die Struktur im niedergelassenen Bereich, Institut oder Krankenhaus die Beschreibung der Ziele,

der Zielgruppe, der Art und Anzahl der Schulungseinheiten, der Teilnehmerzahl, der räumlichen Voraussetzungen, der Qualifikation der Schulenden, der Methodik und Didaktik, der Schulungsunterlagen und verwendeten Medien, der Maßnahmen zur Sicherung des Schulungserfolges und der Evaluierungsergebnisse. Die Prozessqualität muss durch ein Schulungsteam, üblicherweise bestehend aus Diabetesberater:in, Diätologe:in und Ärzt:in mit entsprechender Ausbildung gesichert werden. Die Ergebnisqualität der Schulungen sollte durch Kontrolle der Zielparameter Körpergewicht, Blutdruck, LDL-Cholesterin, Albumin/Kreatinin-Ratio im Harn, Blutzucker und HbA_{1c} festgestellt werden. Dazu ist die Beurteilung der Lebensqualität miteinzubeziehen. Für Patient:innen mit Typ-2-Diabetes erfolgt dies am besten im Rahmen der im DMP „Therapie aktiv" vorgegebenen Quartalsuntersuchungen. Geschlechtsspezifische und ethnisch-kulturelle Aspekte sowie Sprachbarrieren sollten in der Schulung berücksichtigt werden, um eine nachhaltige Verbesserung der Stoffwechsellage zu erreichen [4, 5].

Schulungsprogramme

Das Schulungs-Curriculum mit den oben genannten Inhalten kann dabei verschiedenen validierten Schulungsprogrammen folgen, welche an die vorherrschende Situation (Krankenhaus, Ordination, mobiles Schulungsteam) adaptiert werden können. Als Beispiel seien hier die auf dem „Düsseldorfer Schulungsmodell" basierenden Programme „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 1 Diabetiker", „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die nicht Insulin spritzen" und „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die Insulin spritzen" genannt, bei welchen die Wissensvermittlung im Vordergrund steht. Neuere Programme wie das an der MedUni Wien entwickelte DiabetesFIT Curriculum oder die in Bad Mergentheim/Deutschland entwickelten interaktiven Programme für Typ 1 „PRIMAS" (Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit Typ-1-Diabetes) und Typ 2 „MEDIAS 2" (Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2) zielen auf das Empowerment der Patienten ab. Psychologische Aspekte des Alltagslebens untermauern diese Programme im Sinne einer Adaptierung des Diabetes an den individuellen Tagesablauf. Die Verwendung von multimedialen Schulungsmaterialien mit alltagsgerechten Beispielen unterstützt dies. Als stark interaktives Schulungsprogramm gelten die „Conversation Maps®" („Gesprächslandkarten") [6–8]. Diese sind ergebnisorientiert und flexibel auf Alltagssituationen aufgebaut. Diese Programme sind evidenzbasiert entwickelt und bauen auf internationalen klinischen Guidelines der IDF (International Diabetes Federation) auf [9]. Ein einfaches Programm zur Darstellung des Einflusses von körperlicher Bewegung auf den Blutzucker bietet z. B. DiSko („wie Diabetiker zum Sport kommen"), welches als zusätzliches Motivationsmodul in die Schulung eingebaut werden kann. Unterstützend können des Weiteren die Bewegungsbox und Ernährungsbox der ÖDG (www.ernaehrungsbox.at, www.bewegungsbox.at) eingesetzt werden. Psychologische Unterstützung sollte allen Patienten insbesondere bei Neumanifestation der Erkrankung und beim Auftreten von Komplikationen angeboten werden. Zusätzlich stehen für die Schulung von Komplikationen verschiedene Programme zur Verfügung: z. B. „HyPOS" (Hypoglykämie – POsitives Selbstmanagement), Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. „Neuros" (Aktiv werden – Neuropathie richtig behandeln), das neue Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit Diabetes und Neuropathie. Programme zum Umgang mit technischen Neuerungen wie Glukosesensorsystemen und Insulinpumpen ergänzen diese (z. B. SPECTRUM für CGM, FLASH für FGM, INPUT für Insulinpumpentherapie) [10, 11].

Erkenntnisse der letzten Jahre belegen zusätzlich den Nutzen von Diabetes-Apps (z. B. MySugr) und tele-medizinischer oder internet-basierter Dienste (z. B. Diabetes Patientenfuchs) für die Diabetesprävention und das Diabetes-Selbstmanagement. Metaanalysen beschreiben dazu eine HbA_{1c}-Verbesserung um 0,5 % [12–14, 27–33].

Evidenzlage

Metaanalysen [15–18], ein NICE-Report [19] und ein bereits älterer Cochrane Review [20] können als Referenzen herangezogen werden. Letzterer gibt signifikante Effekte einer strukturierten Diabetesschulung an: HbA_{1c}-Absenkung nach 12 Monaten um 0,8 %, Gewichtsreduktion um 1,6 kg, Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2,6 mmHg, deutlicher messbarer Wissenszuwachs, jeweils im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Vergleichbare Ergebnisse zeigen die Metaanalysen. Programme, welche das Selbstmanagement gegenüber einer reinen Wissensvermittlung betonen, schneiden dabei besser ab [1–3, 20–23]. Dies gilt ebenso für solche mit individualisierter Betreuung, Einbeziehung psychosozialer Komponenten, alters-angepasste Programme sowie die längerfristige Betreuung in Form von Einzelberatungen oder Nachschulungen in Gruppen [1, 6, 19–22]. Ein Standard liegt dazu beispielsweise von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der American Diabetes Association vor [1, 2]. Im Licht der zunehmenden Diabetesprävalenz werden Betreuungsprogramme mit wiederholtem Schulungsbedarf durch medizinisches Personal alleine kaum mehr zu bewältigen sein [24]. Disease-Management-Programme sind in der Diabetesbetreuung effektiv [25]. Peer-Support-Programme, in welchen Patienten selbst initiativ werden, um das Empowerment zu fördern, können unterstützend eingesetzt werden, zeigen aber uneinheitliche Effekte [26]. Selbsthilfe-

vereine, zuletzt verbunden im Dachverein „Wir sind Diabetes“ bieten Betroffenen Unterstützung sowohl für die Bewältigung des Alltags als auch zu spezifischen Themen wie juristische Beratung oder Fragen zum Führerschein. In der Organisation von Gruppen-Treffen bieten sie verschiedene Möglichkeiten zum Austausch von Erfahrungen (Kinder- und Jugend-Camps, Lebensmittelkauf, Kochkurs, Insulin-Pumpen-Treffen, etc.) an.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi. C. Ciardi hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Novartis. J. Traub hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Fresenius Kabi, Baxter Healthcare, Takeda Pharmaceutical, Nestle Österreich, Aengus Ernährungskonzepte. M. Riedl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, AstraZeneca, Medtronic. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda, Metacure. M. Barta gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Kulzer B, Haller N, Müller UA, et al. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme. 2013. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de. Zugegriffen: 11.11.2022.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl.1):S60–82.
3. NICE updates guidance to help adults and children achieve better control of their diabetes. 2014. http://www.nice.org.uk. Zugegriffen: 11.11.2022.
4. Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Rojas-García A, Pastor G, Rodríguez-Barranco M, Gonçalves DC. Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. BMC Endocr Disord. 2014;14:60.
5. Jones V, Crowe M. How people from ethnic minorities describe their experiences of managing type-2 diabetes mellitus: a qualitative meta-synthesis. Int J Nurs Stud. 2017;76:78–91.
6. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Arch Intern Med. 2011;171:2001–10.
7. Srulovici E, Key C, Rotem M, Golfenshtein N, Balicer RD, Shadmi E. Diabetes conversation map™ and health outcomes: a systematic literature review. Int J Nurs Stud. 2017;70:99–109.
8. Creamer J, Attridge M, Ramsden M, Cannings-John R, Hawthorne K. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes in ethnic minority groups: an updated Cochrane Review of randomized controlled trials. Diabet Med. 2016;33(2):169–83.
9. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;104(1):1–52.
10. Gehr B, Holder M, Kulzer B, Lange K, Liebl A, Sahm C, von Sengbusch S, Schlüter S, Siegmund T, Thurm U, Ziegler R, Freckmann G, Heinemann L, SPECTRUM Group. SPECTRUM. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(2):284–9.
11. Heller S, Gianfrancesco C, Taylor C, Elliott J. What are the characteristics of the best type 1 diabetes patient education programmes (from diagnosis to long-term care), do they improve outcomes and what is required to make them more effective? Diabet Med. 2020;37(4):545–54.
12. Hou C, Xu Q, Diao S, Hewitt J, Li J, Carter B. Mobile phone applications and self-management of diabetes: a systematic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trials, and GRADE. Diabetes Obes Metab. 2018;20(8):2009–13.
13. Bonoto BC, de Araújo VE, Godói IP, de Lemos LL, Godman B, Bennie M, Diniz LM, Junior AA. Efficacy of mobile Apps to support the care of patients with diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. JMIR Mhealth Uhealth. 2017;5(3):e4.
14. Heitkemper EM, Mamykina L, Travers J, Smaldone A. Do health information technology self-management interventions improve glycemic control in medically underserved adults with diabetes? A systematic review and meta-analysis. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(5):1024–35.
15. Song Y, Nam S, Park S, Shin IS, Ku BJ. The impact of social support on self-care of patients with diabetes: what

is the effect of diabetes type? Systematic review and meta-analysis. Diabetes Educ. 2017;43(4):396–412.
16. Cheng L, Sit JW, Choi KC, Chair SY, Li X, He XL. Effectiveness of interactive self-management interventions in individuals with poorly controlled type 2 diabetes: a Meta-analysis of randomized controlled trials. Worldviews Evid Based Nurs. 2017;14(1):65–73.
17. Doshmangir P, Jahangiry L, Farhangi MA, Doshmangir L, Faraji L. The effectiveness of theory- and model-based lifestyle interventions on HbA1c among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Public Health. 2018;155:133–41.
18. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2252–61.
19. London, National Institute for Clinical Excellence. NG28. Type 2 diabetes in adults: management. 2022. http://www.nice.org.uk. Zugegriffen: 11.11.2022.
20. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group-based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005; https://doi.org/10.1002/14651858.CD003417.pub2.
21. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(2):130–42.
22. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Self-management education programs in chronic disease. A systematic review and methodological critique of the literature. Arch Intern Med. 2004;164:1641–9.
23. White RD. Patient empowerment and optimal glycemic control. Curr Med Res Opin. 2012;28(6):979–89.
24. Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. Am J Med. 2004;117:182–92.
25. Reynolds R, Dennis S, Hasan I, Slewa J, Chen W, Tian D, Bobba S, Zwar N. A systematic review of chronic disease management interventions in primary care. BMC Fam Pract. 2018;19(1):11.
26. Afshar R, Tang TS, Askari AS, Sidhu R, Brown H, Sherifali D. Peer support interventions in type 2 diabetes: Review of components and process outcomes. J Diabetes. 2020;12(4):315–38.
27. Pereira K, Phillip B, Johnson C, Vorderstrasse A. Internet delivered diabetes self-management education: a review. Diabetes Technol Ther. 2015;17:55–6339.
28. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. J Med Internet Res. 2015;17:e9240.
29. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. J Diabetes Sci Technol. 2017;11:1015–27.
30. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a2-year non-randomized clinical trial. Front Endocrinol. 2019;10:34842.
31. Kumar S, Moseson H, Uppal J, Juusola JL. A diabetes mobile app with in-app coaching from a certified diabetes educator reduces A1C for individuals with type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2018;44:226–23643.
32. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. Diabetes Ther. 2018;9:583–61244.
33. Dening J, Islam SMS, George E, Maddison R. Web-based interventions for dietary behavior in adults with type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. J Med Internet Res. 2020;22:e16437.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S143–S146
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02172-w

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Blutzuckerselbstkontrolle Update 2023

Thomas C. Wascher für Ausschuss Leitlinien · Lars Stechemesser für Ausschuss Leitlinien · Jürgen Harreiter für Ausschuss Leitlinien

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

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

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Blutzucker · Selbstkontrolle

Blood glucose self monitoring

Summary Self monitoring of blood glucose contributes to the integrated management of diabetes mellitus. It, thus, should be available for all patients with diabetes mellitus. 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.

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

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

J. Harreiter (✉)
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Spitalgasse 23, 1090 Wien, Österreich
juergen.harreiter@meduniwien.ac.at

Keywords Diabetes mellitus · Blood glucose · Self monitoring

Grundsatz Statement

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

I) Reduzierte Spätkomplikationen (Senkung des HbA_{1c})
II) Erhöhte Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien)
III) Verbesserte Krankheitsbewältigung (Empowerment)

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

Strukturierte Blutzuckertagesprofile und laufende Therapiekontrolle

Jede Form von Blutzuckertagesprofil und laufender Therapiekontrolle sollte strukturiert sein. Es sollten dabei sowohl prä- wie postprandiale Werte erfasst werden. Strukturierte Blutzuckertagesprofile dienen dabei primär der Information über den individuellen Tagesverlauf der Glykämie. Diese Dynamik des Blutzuckers kann durch eine regelmäßige Kontrolle des HbA_{1c}-Wertes nicht erfasst werden. Weiters erhält der Patient über die BZSK unmittelbare Rückmeldungen über den Einfluss von Ernährung und Bewegung auf seine Blutzuckereinstellung. Dies kann das Verständnis für die Erkrankung und die empfohlene Therapie verbessern. Die Messzeitpunkte und Häufigkeit der

Messung für die laufende Therapiekontrolle hängen von der Art der antihyperglykämischen Therapie, deren Hypoglykämiepotential und der Notwendigkeit von Selbstanpassungen ab. Bei Neudiagnose und in Phasen der Einstellung oder Umstellung der Therapie kann eine engmaschigere BZSK sinnvoll sein. In Tab. 1 sind strukturierte Blutzuckertagesprofile unterschiedlicher Intensität dargestellt. Durch vorgegebene Messzeitpunkte, Integration in Behandlungsalgorithmen und Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsprotokollen werden für Patienten und behandelndes Diabetesteam sowohl erhöhter Informationsgewinn als auch verbesserte Krankheitsbewältigung ermöglicht.

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

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

	Früh vor	Nach	Mittags vor	Nach	Abends vor	Nach	Nachts
Niedrige Intensität							
Montag	X	X	–	–	–	–	–
Di	–	–	–	–	–	–	–
Mi	–	–	X	X	–	–	–
Do	–	–	–	–	–	–	–
Fr	–	–	–	–	X	X	–
Sa	–	–	–	–	–	–	–
So	X	X	–	–	–	–	–
Mittlere Intensität							
Montag	X	X	–	–	–	–	–
Di	–	–	X	X	–	–	–
Mi	–	–	–	–	X	X	–
Do	X	X	–	–	–	–	–
Fr	–	–	X	X	–	–	–
Sa	–	–	–	–	X	X	–
So	X	X	–	–	–	–	–
Hohe Intensität							
Montag	X	X	X	X	X	X	(X)
Di	X	X	X	X	X	X	(X)
Mi	X	X	X	X	X	X	(X)
Do	X	X	X	X	X	X	(X)
Fr	X	X	X	X	X	X	(X)
Sa	X	X	X	X	X	X	(X)
So	X	X	X	X	X	X	(X)

BZSK bei Hypoglykämieverdacht und in Ausnahmesituationen

Grundsätzlich sollte jeder Verdacht einer Hypoglykämie, d. h. jede Hypoglykämiesymptomatik durch eine Blutzuckermessung überprüft werden. Nur so lassen sich Pseudohypoglykämien ausschließen. Akut-intermittierende Erkrankungen, physische und psychische Ausnahmesituationen sollten in ihrer Auswirkung auf den Blutzucker durch BZSK überprüft werden. Die Resultate der BZSK setzen Patienten in die Lage rechtzeitig Therapien anzupassen bzw. das betreuende Diabetesteam zu kontaktieren.

Harnzuckerselbstkontrolle als möglicher Ersatz zur BZSK?

Die Harnzuckerkontrolle kann keinesfalls als Alternative zur BZSK gesehen werden und hat keinen Stellenwert in der Selbstkontrolle. Sie reflektiert nicht den aktuellen Blutzucker sondern ein Summenphänomen seit der letzten Entleerung der Harnblase, beeinflusst durch die individuelle Nierenschwelle. In der Schwangerschaft ist die Harnzuckerkontrolle durch eine Änderung der Nierenschwelle nicht verwertbar. Zusätzlich wird die Harnzuckermenge auch medikamentös beeinflusst. Bei der Einnahme von SGLT-2-Hemmern wird eine Glukosurie therapeutisch induziert, wodurch die Harnzuckerkontrolle gänzlich ihre Aussagekraft verliert. Im Hinblick auf die o. a. differenzierten Aufgaben der BZSK ist evident, dass diese keinesfalls durch eine Harnzuckerkontrolle erfüllt werden können.

Blutzuckerselbstkontrolle versus Blutzuckertagesprofil beim Arzt

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

Kontinuierliche Glukosemessung (s. a. Leitlinie Diabetestechnologie)

Zur kontinuierlichen Glukosemessung stehen grundsätzlich Systeme zur Verfügung die in Echtzeit arbeiten (rtCGM) und solche die intermittierend ausgelesen werden müssen (isCGM).

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

Kontrollsituation und Blutzuckerkontrollen pro Monat, ca.	A (5)	H (10–15)	STP (25–30)	TK (30–150)	Kontrollen/Monat
Ausschließlich Diät	X	–	X	–	30
OADs ohne Hypoglykämiepotenial	X	–	X	–	30
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	200 (–250)

A Kontrolle bei Ausnahmesituationen (interkurrente Krankheit etc.), *H* Hypoglykämieüberprüfung, *STP* Strukturierte Blutzuckertagesprofile, *TK* kontinuierliche Therapiekontrolle

rtCGM

Technisch steht die Möglichkeit des kontinuierlichen Glukosemonitorings in Echtzeit in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit über mehrere Tage von Seiten unterschiedlicher Anbieter zur Verfügung. Die Daten der Messung werden in Echtzeit an ein Endgerät (Systemempfänger, Mobiltelefon, Smartwatch) des Trägers übertragen.

isCGM

Anders als beim rtCGM handelt es sich bei isCGM (aktuell Abbott Freestyle Libre) nicht um ein Echtzeit-System – vielmehr müssen die Daten zumindest alle 8 h ausgelesen werden um ein komplettes 24 Stundenprofil des Glukoseverlaufes zu erhalten.

Indikationen für den kurzfristigen, diagnostischen Einsatz von CGM sind etwa der Verdacht auf nächtliche, nicht wahrgenommene Hypoglykämien, oder unerklärlich stark schwankende Blutzuckerwerte. Indikationsstellung, Durchführung und kontinuierliche Betreuung sollten an Schwerpunkteinrichtungen erfolgen.

Im Zusammenhang mit einer intensivierten Insulintherapie oder einer Therapie mittels CSII (Pumpentherapie) stellt das CGM im dauerhaften Einsatz eine wichtige, die Patientensicherheit und den Therapieerfolg fördernde technische Möglichkeit dar. Im Vergleich zur blutigen Punktmessung werden wesentlich umfangreichere und strukturiertere Informationen generiert, die einer strukturierten Auswertung und Analyse unterzogen werden sollten.

Struktur und Häufigkeit der BZSK

Die Struktur und Häufigkeit der Messungen hängt dabei in erster Linie von der Art der antihyperglykämischen Therapie ab. Tab. 2 fasst die unterschiedlichen Indikationen im Rahmen der BZSK zusammen und gibt eine Näherung an die dazu durchschnittlich notwendigen Messungen pro Monat an. Für Patienten welche eine intensivierte Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie haben kann auf Grund individueller Situationen (Sport, häufige Hypoglykämien, Gastroparese) eine höhere Messintensität notwendig sein. Eine Sonderstellung nimmt der Gestationsdiabetes ein. Betroffene Patientinnen sollen den Blutzucker zumindest nüchtern und 1 h nach den Hauptmahlzeiten – also mindestens 4 × pro Tag – unabhängig von der Therapiemodalität überprüfen.

Evidenzlage

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

Die Studienlage über den Nutzen von BZSK, insbesondere bei Patienten mit Typ-2 Diabetes ohne Insulintherapie, ist weniger eindeutig. Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes die mit Insulin behandelt werden scheint, so wie bei Patienten mit Typ-1 Diabetes, eine höhere Intensität der BZSK, gemessen an der Zahl der täglichen Kontrollen, mit einem niedrigeren HbA_{1c} assoziiert zu sein [3, 4]. In der selben Querschnittsuntersuchung konnte dies für Patienten mit Typ-2 Diabetes unter oralen Antidiabetika nicht gezeigt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 [5] kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage zwar einen bescheidenen Effekt der BZSK auf das HbA_{1c} bei Patienten mit Typ-2 Diabetes ohne Insulintherapie vermuten lässt, weitere Studien allerdings dringend notwendig wären (Evidenzklasse A). In einer weiteren Metaanalyse findet Jansen [6], dass bei Patienten unter oraler Therapie nur eine sogenannte „Feedback kontrollierte“ BZSK in einem gering aber signifikant verbesserten HbA1c resultiert (Evidenzklasse A). Dies bedeutet, dass erst eine adäquate Reaktion auf die BZSK potenziell die glykämische Kontrolle verbessern kann. Dabei wird das Resultat in erster Linie von einer Studie [7] getrieben. Ein dazu divergierendes Studienresultat wurde aus England berichtet. Farmer et al. [8] konnten trotz Feedback Kontrolle keinen Zusammenhang zwischen BZSK und HbA1c feststellen. Andererseits zeigen auch die retrospektive ROSSO Studie [9] wie auch eine große ($n = 610$), randomi-

sierte Studie [10] günstige Effekte der BZSK auf das HbA1c. Sowohl ein Cochrane Review als auch eine Metaanalyse (beide 2012 veröffentlicht) kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Typ-2 Diabetes ohne Insulintherapie der Effekt der BZSK auf das HbA1c nach einer Diabetesdauer von mehr als 1 Jahr moderat ist ([11, 12], Evidenzklasse A). Einschränkend dazu muss jedoch angemerkt werden, dass Patienten bereits bei Diagnosestellung hinsichtlich BZSK zu schulen sind und die zuletzt genannte Analyse daher nur eingeschränkt alltagstaugliche Bedeutung hat.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt T. C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Roche, Medtronic. L. Stechemesser hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Roche, Medtronic. J. Harreiter hat keine für diese Leitlinie relevanten Offenlegungen.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Pfuetzner A, Weissmann J, Mougiakakou S, Daskalaki E, Weis N, Ziegler R. Glycemic variability is associated with frequency of blood glucose testing and bolus: Post hoc analysis results from the proact study. Diabetes Technol Ther. 2015;17(6):392–7.
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB. T1D Exchange Clinic Network: evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange Clinic Registry participants. Diabetes Care. 2013;36:2009–14.
3. Houle J, Beaulieu MD, Chiasson JL, Lesperance F, Cote J, Strychar I, Bherer L, Meunier S, Lambert J. Glycaemic control and self-management behaviours in type 2 diabetes: results from a 1-year longitudinal cohort study. Diabet Med. 2015; https://doi.org/10.1111/dme.12686.
4. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW, DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(7):384–8.
5. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2):CD5060.
6. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. Curr Med Res Opin. 2006;22(4):671–81.
7. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G, SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2002;25(11):1928–32.
8. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ. 2007;335(7611):132.
9. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia. 2006;49(2):271–8.
10. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, Imamoglu S, Perusicová J, Uliciansky V, Winkler G. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab. 2008;10(12):1239–47.
11. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev. 2012; https://doi.org/10.1002/14651858.cd005060.pub3.
12. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, Coates V, Schwedes U, O'Malley S. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. BMJ. 2012;344:e486. https://doi.org/10.1136/bmj.e486.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S147–S156
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02189-1

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patient:innen mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2023)

Christoph H. Saely · Gerit-Holger Schernthaner · Johanna Brix · Renate Klauser-Braun · Emanuel Zitt · Heinz Drexel · Guntram Schernthaner

Angenommen: 3. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität bei Patient:innen mit Diabetes mellitus, die – wenn unzureichend behandelt – signifikant zur erhöhten Mortalität und zum Auftreten von mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen beiträgt. Eine Individualisierung der Blutdruckzielwerte in Abhängigkeit vom Patient:innenalter und vom Vorliegen bestimmter vaskulärer Komplikationen wird heute weltweit diskutiert. Blutdruckzielwerte um 130/80 mm Hg waren in den Studien mit der geringsten Ereignisrate an Komplikationen assoziiert, wobei die Blutdruckzielwerte je nach Alter und Komorbiditäten individualisiert werden sollten; am wichtigsten ist für die meisten Patient:innen, dass ein Blutdruck < 140/90 mm Hg erreicht wird. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker sollen in der Hypertonie-Therapie bei Patient:innen mit Diabetes mellitus bevorzugt werden, vor allem wenn Albuminurie oder KHK vorliegen. Für die meisten Patient:innen mit Diabetes ist eine Kombinationstherapie notwendig, wobei Medikamente mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen (neben ACE-Hemmern und altenativ Angiotensin-Rezeptorblockern, Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Thiazid-Diuretika) eingesetzt werden sollten, präferentiell als Kombinationspräparate. Nach Erreichung der Zielwerte muss die antihypertensive Therapie fortgeführt werden, wobei regelmäßige Blutdruckmessungen durch die Patient:innen für die Optimierung der Blutdruckeinstellung sehr hilfreich sind. Neuere Antidiabetika wie SGLT2-Inhibitoren oder GLP1-Rezeptoragonisten tragen ebenfalls zur Blutdrucksenkung bei.

Schlüsselwörter Hypertonie · Diabetes · Blutdruckzielwerte · Individualisierung · Vaskuläre Komplikationen

C. H. Saely · E. Zitt · H. Drexel
VIVIT Institut Feldkirch, Feldkirch, Österreich

C. H. Saely · H. Drexel
Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Liechtenstein, Liechtenstein

C. H. Saely
Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

G.-H. Schernthaner (✉) · G. Schernthaner
Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, Wien, Österreich
gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

J. Brix
1. Med. Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

E. Zitt
Innere Medizin III, LKH Feldkirch, Feldkirch, Österreich

H. Drexel
Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

ESC-Working Group „Cardiovascular Pharmacotherapy“, Sophia Antipolis, Frankreich

G. Schernthaner
Universität Wien, Wien, Österreich

R. Klauser-Braun
3. Medizinische Abteilung, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

Individualising antihypertensive therapy in patients with diabetes. A guideline by the Austrian Diabetes Association (update 2023)

Summary Hypertension is one of the most important comorbidities of diabetes, contributing significantly to death and leading to macrovascular and microvascular complications. When assessing the medical priorities for patients with diabetes, treating hypertension should be a primary consideration. In the present review practical approaches to hypertension in diabetes, including individualized targets for preventing specific complications are discussed according to current evidence and guidelines. Blood pressure values of about 130/80 mm Hg are associated with the best outcome; most importantly, at least blood pressure values < 140/90 mm Hg should be achieved in most patients. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers should be preferred in patients with diabetes, especially in those who also have albuminuria or coronary artery disease. Most patients with diabetes require combination therapy to achieve blood pressure goals; agents with proven cardiovascular benefit should be used (including, besides angiotensin converting enzyme inhibitors and alternatively angiotensin receptor blockers, dihydropyridin-calcium antagonists and thiazide diuretics), preferable in single-pill combinations. Once the target is achieved, antihypertensive drugs should be continued. Newer antidiabetic medications such as SGLT-2-inhibitors or GLP1-receptor agonists have also antihypertensive effects.

Keywords Hypertensin · Diabetes · Target values · Individualisation · Vascular complications

Definition

Eine arterielle Hypertonie soll dann diagnostiziert werden, wenn der Blutdruck bei wiederholten Messungen an verschiedenen Tagen ≥ 140/90 mm Hg liegt. Es wurden in den USA niedrigere Grenzwerte für die Diagnose einer Hypertonie vorgeschlagen [1]; aufgrund der fraglichen therapeutischen Konsequenz wird diese Definition allerdings kontrovers diskutiert [2–4]. Die vorliegenden österreichischen Leitlinien [5–7] definieren eine arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus übereinstimmend mit mehreren internationalen Leitlinien als einen Blutdruck ≥ 140/90 mm Hg.

Epidemiologie und screening

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität sowohl bei Patient:innen mit Typ 2 als auch bei jenen mit Typ 1 Diabetes mellitus, und ein erhöhter Blutdruck ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch findet sich in Abhängigkeit von Diabetesdauer und Vorliegen bzw. Ausmaß einer Adipositas in 50–60 % aller Patient:innen [8]. Der Blutdruck sollte bei jeder Visite eines Patient:innen mit Diabetes kontrolliert werden. Hypertensive Patient:innen mit Diabetes sollten ihren Blutdruck auch zuhause selbst regelmäßig kontrollieren. Wichtig ist eine korrekte Messtechnik: Sitzend, den Arm auf Herzniveau aufgestützt, den Rücken angelehnt, die Beine am Boden, nach 5 min Ruhe mit einer dem Armumfang angepassten Manschettenbreite. Häufig geht die Hypertonie dem Diabetes zeitlich voraus und findet sich dabei assoziiert mit anderen Komponenten des Insulinresistenzsyndroms; Patienten mit Hypertonie haben ein deutlich erhöhtes Risiko, einen Diabetes zu entwickeln [9]. Sie sollen deshalb auf das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung gescreent werden.

Im Vergleich zu Patient:innen ohne Diabetes findet man insbesondere bei älteren Diabetes-Patient:innen häufig eine isolierte systolische Hypertonie. Das häufige Fehlen einer physiologischen Nachtabsenkung („Dipping“) geht mit einem erhöhten Risiko für Mikroalbuminurie bzw. Linksventrikelhypertrophie einher und ist ein ungünstigster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse [7].

Lebensstilinterventionen zur Blutdrucksenkung

Lebensstilmaßnahmen sind die Basis jeder antihypertensiven Therapie. Bereits bei Patient:innen mit Blutdruckwerten > 120/80 mm Hg sollten eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht oder Adipositas, eine Kochsalz-arme und Kalium-reiche Diät, der Verzicht auf übermäßigen Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität empfohlen werden. In der Initialphase der LOOK-AHEAD-Studie ($n = 5145$) senkte eine Gewichtsreduktion von zirka 8 kg nach einem Jahr bei übergewichtigen/adipösen Patient:innen mit Typ 2 Diabetes die Blutdruckwerte um 5/2 mm Hg signifikant [10]; bei Patient:innen mit einem Gewichtsverlust > 15 % betrug die systolische Blutdrucksenkung sogar 10 mm Hg.

Individualisierung des Zielblutdruckes bei Patient:innen mit Diabetes mellitus?

In epidemiologischen Studien fand sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von makrovaskulären Komplikationen wie koronarer Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) sowie mikrovaskulären Komplikationen (diabetische Nierenerkrankung und diabetische Retinopathie) und den erhobenen Blutdruckwerten [8]. Da in epidemiologischen Analysen das niedrigste Risiko bei Blutdruckwerten von 120/80 mm Hg beobachtet wurde [11, 12] glaubte man, dass möglichst niedrige Blutdruckwerte mittels antihypertensiver Therapiemaßnahmen bei Patient:innen zu erzielen wären.

Bis 2007 wurde deshalb in Guidelines ein systolischer Zielblutdruck bei Patient:innen mit Diabetes

mellitus unabhängig vom Alter < 130 mm Hg gefordert [13], wobei für Patient:innen mit diabetischer Nierenerkrankung sogar Zielwerte unter 120/75 mm Hg empfohlen wurden, obwohl Evidenz-basierte Interventionsstudien für diese Zielwerte nie vorlagen.

In weiterer Folge publizierte Interventionsstudien bestätigten allerdings die Annahme eines generellen Vorteils sehr niedriger Blutdruckwerte nicht [14–17]. Im Blutdruckarm der ACCORD-Studie wurden Nachteile einer zu niedrigen Blutdruckeinstellung (< 120 mm Hg) nachgewiesen: Es wurden hier 4700 Patient:innen mit Typ 2 Diabetes entweder einer intensivierten Therapie (systolischer Zielblutdruck < 120 mm Hg) oder einem Standardtherapiearm (systolischer Zielblutdruck < 140 mm Hg) zugeordnet [18]. Nach ca. 5 Jahren betrugen die Blutdruckwerte 119 mm Hg versus 133 mm Hg. Durch die intensivierte Therapiestrategie wurde der primäre Endpunkt schwerer kardiovaskulärer Ereignisse nicht signifikant gesenkt, auch die Mortalität wurde nicht beeinflusst; Schlaganfälle nahmen allerdings um 47 % ab. Die intensivierte Therapie war allerdings mit kardialen Arrhythmien, Hyperkaliämie und Hypotension assoziiert. Subsets der Patient:innen in ACCORD mit hohem kardiovaskulärem Risiko profitierten allerdings von einer aggressiven Blutdruckeinstellung [19, 20]. Ähnlich wie bei der Intensität der Glukoseeinstellung [21] scheint es also sinnvoll, die Intensität der antihypertensiven Therapie individuell auf den Patient:innen anzupassen [22].

Dabei muss aber vorsichtig vorgegangen werden. In einer observationellen Studie von Cooper-DeHoff et al. [23] fand sich etwa bei Patient:innen mit Diabetes und koronarer Herzerkrankung unter einer intensivierten Blutdrucksenkung eine Zunahme der Gesamtmortalität; bei Patient:innen mit systolischen Blutdruckwerten < 110 mm Hg war die Mortalität im Vergleich zu Patient:innen mit systolischen Blutdruck-Werten von 125–130 mm Hg signifikant erhöht. Auch in der VADT-Studie fand sich eine signifikante Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse, wenn die diastolischen Blutdruck-Werte < 70 mm Hg abgesenkt wurden [24].

Heterogene Blutdruckzielwerte verschiedener Fachgesellschaften

Die aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) 2022 [25] fordern ein generelles Blutdruckziel von < 140/90 mm Hg, niedrigere Blutdruckziele < 130/80 mm Hg können bei hohem kardiovaskulärem Risiko erwogen werden, wenn das Erreichen dieser Werte adäquat vertragen wird. Die Guidelines von American College of Cardiology/American Heart Association empfehlen hingegen Blutdruckzielwerte von < 130/80 mm Hg bei Patient:innen mit und bei jenen ohne Diabetes mellitus [1]; Blutdruckzielwerte von < 130/80 mm Hg werden auch von Kanadischen Experten [26], von Japanischen Experten [27] sowie von IDF und WHO [7] empfohlen. UK-NICE empfiehlt einen Zielblutdruck < 140/90 mm Hg bei Patient:innen < 80 und von < 150/90 mm Hg bei Patient:innen ≥ 80 Jahren [28].

Die 2021 publizierten Guidelines der ESC zur kardiovaskulären Prävention [29] empfehlen als erstes Ziel einen Blutdruck von zumindest < 140/90 mm Hg für alle Patient:innen, letztlich aber für Patient:innen < 70 Jahre ein systolisches Blutdruckziel zwischen 120 und 130 und für Patient:innen ≥ 70 Jahre ein systolisches Blutdruckziel < 140 mm Hg und bis zu 130 mm Hg, wenn die Blutdrucksenkung gut vertragen wird; für alle Patient:innen wird ein diastolisches Blutdruckziel < 80 mm Hg postuliert. Es wird hier nicht zwischen Patient:innen mit und Patient:innen ohne Diabetes differenziert. Ältere Guidelines erlaubten auch höhere Zielwerte [30, 31].

Warum ist das alles so kompliziert?

Die unterschiedlichen Empfehlungen basieren darauf, dass die Studienlage hinsichtlich intensivierter Blutdrucksenkung komplex ist und widersprüchlich interpretiert wird, wobei dies insbesondere für die Studien ACCORD-BP (bei Patient:innen mit Diabetes) [18] und SPRINT (bei Studienteilnehmern ohne Diabetes) [32] gilt. In beiden Studien wurden im intensivierten Studienarm Blutdruckzielwerte < 120/80 mm Hg verfolgt und mit den Ergebnissen der Kontrollkohorten (Zielwert < 140/80 mm Hg) verglichen. Während in der ACCORD-BP-Studie der kardiovaskuläre Tod durch die intensivierte Blutdruckkontrolle nicht gesenkt wurde (HR 1,06; 95 % CI 0,74–1,52), fand sich in der SPRINT (0,57; 0,38–0,85) Studie eine dramatische Senkung. Auch die Risikobeeinflussung für die Herzinsuffizienz war unterschiedlich: ACCORD-BP (0,94; 0,70–1,26), und SPRINT (0,62; 0,45–0,84).

Es ist unklar, ob die unterschiedlichen Studienergebnisse auf die differenten Populationen zurückzuführen sind, oder ob auch das Studiendesign einen Einfluss hatte [33]. Auch die unterschiedliche Blutdruckmessung und die limitierte statistische power (die 95 % Konfidenzintervalle überlappen sich) müssen dabei bedacht werden. Bei der unbeobachteten automatisierten Messung in SPRINT sind insgesamt niedrigere Werte zu erwarten, die wahrscheinlich höheren in der Selbstmessung und bei der Ordinationsmessung entsprechen.

In der ACCORD-Studie wurde gleichzeitig auch der Effekt einer intensivierten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Zielwert < 6,0 %) untersucht, wobei in der intensivierten Gruppe eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität beobachtet wurde [32]. In einer Re-Analyse der ACCORD-Studie [34] fand sich im glykämischen Standardarm unter intensivierter Blutdrucksenkung eine signifikante Senkung von Schlaganfällen (–39 %), Myokardinfarkten (–37 %) und CV-Endpunkten insgesamt (–33 %); Mancia und Grassi [4] diskutieren einen potenziell negativen Effekt von schweren Hy-

poglykämien im intensivierten Blutzuckerarm auf den potenziell vorteilhaften Effekt einer intensivierten Blutdruckeinstellung.

In einer gepoolten Analyse von ACCORD-BP und SPRINT fanden sich ähnlich günstige Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte unter einer intensivierten Blutdruckkontrolle mit fehlender statistischer Heterogenität [20] In einer weiteren gepoolten Sekundäranalyse von ACCORD-BP und SPRINT fanden sich hingegen warnende Hinweise darauf, dass eine zu strikte Blutdruckeinstellung die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) steigern dürfte [35]: Bei Patient:innen ohne CNI vor Intervention ($n = 4311$ in ACCORD; $n = 6715$ in SPRINT), wurde der Effekt der systolischen Blutdrucksenkung (13,9 mm Hg in ACCORD und 15,2 mm Hg in SPRINT) auf einen Abfall der eGFR >30 % auf <60 mL/min per 1,73 m^2 analysiert. Nach drei Jahren betrug die kumulative Inzidenz einer CNI in der ACCORD-Studie 10 % im intensivierten Arm vs. 4,1 % im Standardarm; auch in der SPRINT-Studie war die Inzidenz einer CNI signifikant höher im intensivierten Arm: 3,5 % vs. 1,0 % im Standardarm. Eine Überwachung der Nierenfunktion unter intensivierter Blutdruckkontrolle ist daher sehr wichtig.

Eine große Kohortenstudie [36] spricht für ein Blutdruckziel <140 mm Hg auch bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes ohne etablierte kardiovaskuläre Erkrankungen; niedrigere systolische Werte <130 oder <120 mm Hg waren mit keinem zusätzlichen kardiovaskulären Vorteil assoziiert. Patient:innen mit erreichten Blutdruck-Werten <120 mm Hg hatten im Gegenteil ein signifikant höheres Risiko als Patient:innen mit Werten <130 mm Hg (Hazard Ratio (HR) 1,75 [95 % Confidence Intervall [CI]: 1,53–2,00]) oder <140 mm Hg (HR 1,67 [95 % CI: 1,46–1,90]). Bei jüngeren Patient:innen (<65 Jahre) war das Risiko allerdings signifikant geringer, wenn Blutdruckwerte <130 mm Hg erzielt wurden (HR 0,81 [95 % CI: 0,69–0,96]) im Vergleich zu Patient:innen mit Blutdruckwerten <140 mm Hg. Bei älteren Patienten (>65 Jahre) hingegen war kein Vorteil für Blutdruckwerte <130 mm Hg zu beobachten.

Bezüglich der Zielwerte für den diastolischen Blutdruck besteht weniger Diskrepanz der Expertenmeinung. In der HOT (Hypertension Optimal Treatment) Studie fand sich bei Typ 2 Diabetes-Patient:innen [37] mit diastolischen Blutdruckzielwerten <80 mm Hg (erreichter Zielwert betrug 81 mm Hg) eine 51 % Senkung der CV-Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe (<85 mm Hg oder <90 mm Hg). In der UKPDS-Studie [38] führte die Senkung des diastolischen Blutdruckes von 87 auf 82 mm Hg zu einer signifikanten Abnahme von Myokardinfarkt (–21 %) und Schlaganfall (–44 %). In der SAVOR-Studie [39] fand sich die niedrigste CV-Ereignisrate bei diastolischen Blutdruckwerten zwischen 80 und 90 mm Hg und systolischen Blutdruckwerten zwischen 130 und 140 mm Hg. Diastolische Blutdruckwerte <60 mm Hg waren mit einem erhöhten Myokard-Infarkt-Risiko assoziiert (HR 2,30 [95 % CI 1,50–3,53]) im Vergleich zu Patient:innen mit höheren diastolischen Blutdruckwerten (80–90 mm Hg). Die ADA Guidelines [25] empfehlen diastolische Blutdruckwerte <90 mm HG die ESC Guidelines zur kardiovaskulären Prävention [29] empfehlen diastolische Blutdruckwerte von <80 mm Hg.

Therapie mit Antihypertensiva

Bei bestätigter Hypertonie (Blutdruck ≥140/90 mm Hg bei mehreren Messungen an verschiedenen Tagen) sollte eine medikamentöse Blutdrucktherapie begonnen und zeitnahe angepasst werden. Liegt der Blutdruck ≥160/100 mm Hg, so sollte bereits initial eine Kombination von zwei antihypertensiven Wirkstoffen gegeben werden. Es sollten Antihypertensiva verwendet werden, für die bei Diabetes eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt wurde: ACE-Hemmer, Angiotensin-2-Rezeptorblocker, Diuretika vom Thiazid-Typ und Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ. Die aktuellen ESC Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention [29] empfehlen einen ACE Hemmer oder Angiotensin Rezeptor Blocker unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes als Antihypertensivum der ersten Wahl, die aktuellen Leitlinien der ADA [25] empfehlen einen ACE Hemmer bzw. Angiotensin Rezeptor Blocker bei allen Diabetes-Patient:innen mit Albuminurie oder KHK. Die meisten Patienten mit Diabetes benötigen eine Kombinationstherapie; ACE Hemmer bzw. Angiotensin Rezeptor Blocker wirken potent in der Kombination mit Diuretikum und Kalziumkanalblocker. Sie werden in der vorliegenden Leitlinie als antihypertensive Wirkstoffe der ersten Wahl empfohlen.

Bei Patient:innen mit signifikanter Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Ratio ≥30 mg/g) sollte ein ACE-Hemmer oder ein Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs) in der höchsten für die Hypertoniebehandlung zugelassenen und verträglichen Dosierung gegeben werden. Dies gilt nicht nur für hypertensive Patienten: Unabhängig vom Blutdruck sollten ARBs oder ACE-Hemmer bei Patient:innen verwendet werden, die eine Albuminurie aufweisen. Die Blutdruckzielwerte müssen allerdings entsprechend dem Alter, dem Pulsdruck, einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung, einer PAVK, Risiko der Progression der Nierenerkrankung sowie Abwesenheit oder Vorliegen einer diabetischen Retinopathie individualisiert werden.

Unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensin-2-Rezeptorblocker oder einem Diuretikum sollte die Nierenfunktion zumindest einmal im Jahr kontrolliert werden.

Bei Diabetes-Patient:innen mit Nierenerkrankung ist es besonders schwierig die Blutdruckzielwerte zu erreichen, sodass bei der Mehrzahl aller Diabetes-Pa-

tient:innen eine antihypertensive Kombinationstherapie erforderlich ist.

Die Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern ist zur Blutdrucksenkung nicht sinnvoll, eine Kombination dieser beiden Medikamentenklassen mit direkten Renin-Inhibitoren ist kontraindiziert. Es wurde in der Vergangenheit versucht, durch eine Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Progression der Albuminurie besser zu beeinflussen als mit einer Monotherapie mittels ACE-Hemmer, ARB oder Renin-Inhibitoren. Bei diesen Studien – ONTARGET [40, 41], ALTITUDE [42] – zeigte sich zwar eine stärkere Reduktion der Albuminurie durch die duale Blockade, schwere Nebenwirkungen (unter anderem Hypotonie und Hyperkaliämie) wurden allerdings unter dieser Kombinationstherapie signifikant häufiger beobachtet. Auch bei diesen Studien waren wahrscheinlich RR-Werte deutlich unter 130 mm Hg systolisch für das Auftreten von schwerwiegenden Ereignissen, sowie dem schlechteren Outcome bei Patient:innen mit zusätzlicher KHK zumindest mitverantwortlich.

Lange Zeit wurden Kombinationstherapien von ACE-Inhibitoren oder ARB mit niedrigdosierten Diuretika favorisiert. In der ACCOMPLISH-Studie [43] wurde allerdings bei 6000 Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und Hypertonie nachgewiesen, dass bei gleichen Blutdruckzielwerten (135/80 mm Hg) die Kombination von ACE-Inhibitoren mit Amlodipin der Kombination von ACE-Inhibitoren und Hydrochlorothiazid deutlich überlegen war. Die Überlegenheit könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass die Halbwertszeit von Amlodipin wesentlich länger ist als jene von Hydrochlorothiazid. Da Diabetes-Patient:innen häufig – insbesondere, wenn sie mit Insulin behandelt sind – eine vermehrte Wasserretention aufweisen, ist eine zusätzliche Therapie mit niedrigdosierten Diuretika im Sinne einer Dreifachkombination häufig sinnvoll.

In einer Blutdruckzielwert-Studie für die Sekundärprävention an 29.000 Patient:innen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland und Österreich [44] erreichten 67 % der Patient:innen nach Herzinfarkt den Blutdruckzielwert 130/80 mm Hg und 90 % der Patient:innen nach Schlaganfall den Zielwertbereich 120/70–140/90. In einer kanadischen Studie erreichten nur 36 % der von praktischen Ärzten betreuten Diabetes-Patient:innen einen Zielwert von < 130/80 mm Hg [45].

Mancia und Grassi [4] berichteten, dass in prospektiven randomisierten Studien bei hypertensiven Diabetes-Patient:innen nur in 5 von 13 Studien systolische Blutdruckzielwerte ≤ 140 und nur in 6 von 13 Studien diastolische Blutdruckzielwerte ≤ 80 mm Hg erreicht wurden.

Bei Patient:innen mit inadäquat kontrollierten Blutdruckwerten trotz einer Dreifachkombination antihypertensiver Wirkstoffe, die auch ein Diuretikum einschließt, soll die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoidantagonisten zur Blutdruckkontrolle erwogen werden. Unter dieser Kombinationstherapie sind allerdings regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und des Kaliums unabdingbar. In der FIDELIO Studie [46] brachte die zusätzliche Gabe von Finerenon zu ACE-Hemmer/Angiotensin Rezeptor Antagonist bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und chronischer Nierenerkrankung eine signifikante Reduktion renaler wie auch kardiovaskulärer Ereignisse.

Blutdrucksenkung durch Antidiabetika

Bei Verwendung von mehreren Antidiabetika-Klassen kommt es zu einer signifikanten Blutdrucksenkung, wodurch die Blutdruckeinstellung der Patient:innen verbessert wird. Während unter Metformin, Insulin, Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren keine Veränderung der Blutdruckwerte beobachtet wurde, senken SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1 Rezeptoragonisten und Pioglitazon den Blutdruck signifikant.

In einer Metaanalyse von Qayyum [47] an 13 Studien senkten die Glitazone im Vergleich zu Placebo den systolischen/diastolischen Blutdruck signifikant um 4,9/1,8 mm Hg.

In einer Metaanalyse von Wang et al. [48] wurde der blutdrucksenkende Effekt von GLP-1 Rezeptoragonisten in 13 randomisert kontrollierten Studien (RCTs) analysiert. Exenatide senkte im Vergleich zu Placebo den systolischen/diastolischen Blutdruck um 5,2 und 5,4 mm Hg und Liraglutid senkte den systolischen Blutdruck um 5,6 mm Hg.

In einer Metaanalyse von Baker et al. [49] an 6 Studien, in denen unter einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren 24-Stunden Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, fanden sich signifikante Blutdrucksenkungen systolisch um 3,8 mm Hg und diastolisch um 1,8 mm Hg. Die Blutdrucksenkung während des Tages betrug 4,3 mm Hg und während der Nacht 2,6 mm Hg. Die Blutdrucksenkungen waren unter den 4 getesteten SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin) nicht signifikant unterschiedlich und korrelierten auch nicht mit dem Ausgangsblutdruck oder der Gewichtsabnahme. Der blutdrucksenkende Effekt der SGLT-2-Inhibitoren ist bezüglich der Nephroprotektion und Kardioprotektion prinzipiell als günstig zu beurteilen.

In der EMPA-REG Outcome Studie [50], in der CANVAS-Studie [51] und in DECLARE [52] lagen die Ausgangsblutdrucke bei 135/77 mm Hg, 136/78 mm Hg und 135/85 mm Hg; es wurden ca. 80–90 % der Patient:innen mit einem oder mehreren Antihypertensiva behandelt. Erwartungsgemäß sank der Blutdruck in diesen Studien unter den SGLT-2-Inhibitoren signifikant weiter ab. In der EMPA-REG Outcome Studie kam es unter Empagliflozin zu einer hochsignifikanten Senkung von kardiovaskulärem Tod, Gesamtmortalität, und Progression der Nierenerkrankung, der Blutdruckabfall von BP 135/77 mm Hg auf 131/75 mm Hg hatte keinerlei negativen Effekt. Diese Daten weisen darauf hin, dass Blutdruckwerte um 130 mm Hg

auch bei Hochrisikopatient:innen mit Typ 2 Diabetes nicht gefährlich sein dürften. Bei älteren Patient:innen sollte bei einer Kombinationstherapie von Antihypertensiva und SGLT-2-Inhibitoren eine häufigere Blutdruckmessung erfolgen, um im Bedarfsfall die Zahl oder Dosis der Antihypertensiva zu reduzieren.

Blutdruckziele bei Diabetes mellitus je nach Komorbiditäten

Blutdruckzielwerte und antihypertensive Therapie bei alten Patient:innen mit Diabetes

Es existieren nur wenige Studien, die speziell ältere Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen haben, obwohl 30–60 % aller Diabetes-Patient:innen in der Welt älter als 65 Jahre sind [53] Ältere Patienten stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, nicht wenige Patienten zwischen 65–75 Jahren sind frei von Komplikationen, generell ist aber die Komorbidität bei diesen Patienten deutlich erhöht (vor allem Herzinsuffizienz und Nierenerkrankung). Die STEP Studie [54] schloss die 8511 chinesische Patient:innen im Alter von 60–80 Jahren ein, die zu einem systolischen Zielblutdruck von 110–130 versus zu einem systolischen Zielblutdruck von 130–150 mm Hg randomisiert wurden. Die erreichten mittleren Blutdruckwerte lagen bei 128 vs. 136 mm Hg. Der recht breit definierte primäre Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse wurde mit der stärkeren Blutdrucksenkung um 24 % signifikant gesenkt. Knapp 20 % der Patient:innen in dieser Studie hatten Diabetes; Subgruppenanalysen nach Diabetes-Status liegen nicht vor. Bei komplexen und gebrechlichen Patient:innen können etwas höhere Zielwerte (< 150/90 mm Hg) angestrebt werden, bei Patient:innen ohne Komplikationen empfehlen die Guidelines der ADA einen Zielwert von 140/90 [25], jene von Kanada allerdings < 130/80 mm Hg [53]. Die ESC Guidelines zur kardiovaskulären Prävention [29] empfehlen systolische Blutdruckwerte von 130–120 mm Hg für Patient:innen mit einem Alter bis zu 69 Jahren und von < 140 (und herunter bis zu 130 mm Hg, wenn dies vertragen wird) für Patient:innen ≥ 70 Jahre.

Nierenerkrankung

Eine internationale Expertengruppe hat für KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evidenzbasierte Richtlinien für die antihypertensive Behandlung von Diabetes-Patient:innen mit chronischer Nierenerkrankung festgelegt, die 2021 in überarbeiteter Version veröffentlicht wurden [48]. Es wird hier für Patient:innen mit chronischer Niereninsuffizienz ein strenger Zielwert für den systolischen Blutdruck von < 120 mm Hg, sofern toleriert gefordert [55], wobei diese Empfehlung kontrovers diskutiert wird [56].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass unterschiedliche Blutdruckzielwerte unterschiedliche Effekte auf Endorganschäden ausüben [18, 57] Während möglichst niedrige Blutdruckwerte für die Schlaganfallprävention [18] und zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nierenerkrankung [57] sehr günstig sein dürften, werden kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt oder auch die Sterblichkeit dadurch nicht gesenkt. Unter besonders niedrigen Blutdruckwerten (sowohl systolisch als auch diastolisch) wurden sogar signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, sodass die vorliegende Leitlinie von niedrigeren Zielwerten als 130/80 mm Hg im Allgemeinen abrät. In der ROADMAP-Studie [58] wurde etwa mittels einer aggressiven Blutdrucksenkung (Zielblutdruck < 130/80 mm Hg) das Auftreten einer Mikroalbuminurie zwar signifikant verzögert, gleichzeitig stiegen aber die fatalen kardiovaskulären Ereignisse signifikant an, wobei dies primär auf vermehrte kardiovaskuläre Todesfälle bei Patient:innen mit präexistenter KHK zurückzuführen war.

In einer Metanalyse von 24 RCTs an nahezu 70.000 Patient:innen (14 Studien mit Patient:innen mit Diabetes und 10 Studien mit Patient:innen ohne Diabetes) wurde unter einer Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg eine hochsignifikante Reduktion der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (ESKD) um 21 % nachgewiesen mit einer Number-Needed-to-Treat (NNT) von nur 8 Patient:innen bei einer Therapiedauer von 5 Jahren [59] Bemerkenswert ist allerdings der hochsignifikante Unterschied ($p < 0{,}0001$) zwischen Patient:innen mit Diabetes (HR 0,79 (0,66–0,95)) und ohne Diabetes (HR 1,01 (0,81–1,26)). Diese Metaanalyse würde also nahelegen, dass eine Blutdrucksenkung bei Patient:innen ohne Diabetes keine Senkung des Risikos einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bewirkt, während bei Patient:innen mit Diabetes mellitus eine relativ kleine Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg eine dramatische Verbesserung bewirken könnte.

Allerdings waren sowohl in ACCORD-BP als auch in SPRINT-Studie [35] Patient:innen im intensivierten Arm einem höheren Risiko für das Entstehen einer CNI (eGFR > 30 % auf < 60 mL/min per 1,73 m^2) ausgesetzt, als im Standard-Arm. Eine Überwachung der Nierenfunktion unter intensivierter Blutdruckkontrolle erscheint daher sehr wichtig.

Schlaganfall

Xie et al. [60] analysierten den Effekt einer Blutdrucksenkung auf das Schlaganfall-Risiko in einer Network Analyse aus 21 RCTs, die insgesamt 65.000 Patient:innen eingeschlossen hatten. Untersucht wurde die Risikosenkung einer Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg bei systolischen Ausgangsblutdrucken > 140, < 140, > 130 und < 130 mm Hg. Für Patient:innen mit den niedrigsten Ausgangsblutdrucken (< 130 mm Hg) fand sich noch immer eine signifikante Schlaganfall-Reduktion bei Diabetes-Patient:innen (HR 0,61 [95 %CI: 0,47–0,79]).

In der ACCORD-BP Studie [18] wurde unter der intensivierten Blutdrucksenkung mit einem Zielwert von 119,5 mm Hg im Vergleich zum Kontrollarm (133,5 mm Hg) ebenfalls eine hochsignifikante Risikoreduktion des Schlaganfalls (HR 0,59 [95 % CI: 0,39–0,89]) beobachtet.

PAVK

Diabetes-Patient:innen mit PAVK haben eine weitaus schlechtere Prognose als Diabetes-Patient:innen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall, wie in der PROactive-Studie nachgewiesen werden konnte [61]; eine rezente österreichische Studie zeigt ähnliche Ergebnisse [62]. Früher wurden für PAVK-Patient:innen generell Blutdruckzielwerte < 130/80 mm Hg gefordert, obwohl dafür keine Evidenz aus Studien vorlag. In der posthoc Analyse der INVEST-Studie [63] wurde das besonders hohe Risiko der PAVK-Patient:innen (Diabetesanteil 41 %) bestätigt. Bei insgesamt 2699 Patient:innen mit PAVK (1106 Patient:innen mit Typ 2 Diabetes) zeigte sich nach einer Studiendauer von 2,6 Jahren ein enger Zusammenhang zwischen den Blutdruckwerten und dem primären Endpunkt (Gesamtmortaliät, nichtfataler Herzinfarkt und nichtfataler Schlaganfall). Der beste Outcome (niedrigste HR für den primären Outcome) fand sich bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 135 bis 145 mm Hg und diastolischen Werten zwischen 60–90 mm Hg. Bei niedrigeren systolischen Blutdruckwerten stieg die HR bis auf 1,7 (systolischer Blutdruck um 110 mm Hg) an, bei Blutdruckwerten um 180 mm Hg lag die HR sogar bei 2,5. Insgesamt ist die Datenlage bei PAVK und Diabetes mellitus besonders schwierig, da es wenig Primärstudien gibt.

KHK

Verschiedene Studien legen nahe, dass insbesondere bei Diabetes-Patient:innen mit gleichzeitig bestehender KHK das Blutdruckziel nicht < 130 mm Hg systolisch liegen sollte. So zeigt etwa eine Auswertung von Daten der SAVOR TIMI 53 Studie [39] das niedrigste kardiovaskuläre Risiko bei Blutdruckwerten von 130–140 mm Hg systolisch und von 80–90 mm Hg diastolisch. Da allerdings sehr viele Diabetes-Patient:innen diese Blutdruckzielwerte trotz Einsatz mehrerer Antihypertensiva bei weitem nicht erreichen, ist im klinischen Alltag die Angst vor zu niedrigen Blutdruckwerten wahrscheinlich wesentlich unbedeutender als das Bemühen systolische Blutdruckwerte unter 140 mm Hg zu erreichen.

Metaanalysen und Expertenmeinungen

Es sind mehrere Metaanalysen zur antihypertensiven Therapie bei Diabetes publiziert worden. Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse machen es verständlich, warum verschiedene Fachgesellschaften unterschiedliche Blutdruckzielwerte empfehlen. Aggarwal et al. [64] analysierten den Effekt von Blutdruckzielwerten < 120/80 mm Hg versus < 140/mm Hg an 14.000 Patient:innen mit und ohne Diabetes aus den kontrollierten Studien von ACCORD-BP und SPRINT. Patient:innen mit den niedrigen Blutdruckzielwerten hatten signifikant weniger CV-Ereignisse (HR 0,83; 95 % CI, 0,74–0,92; $P < 0{,}001$), eine Interaktion mit Diabetes war nicht nachweisbar, wenngleich die positiven Effekte einer intensiven Blutdrucksenkung bei den Patient:innen ohne Diabetes viel stärker ausgeprägt waren. Thomopolous et al. [59] analysierten das Ausmaß einer Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg in 27 RCTs bei Patienten mit Diabetes und in 28 RCTS bei Patient:innen ohne Diabetes in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck (> 140, 130–140 und < 130 systolisch). Während die Blutdrucksenkung auch bei niedrigen Ausgangsblutdruckwerten bei Patient:innen ohne Diabetes für alle Endpunkte positive Effekte zeigte, fand sich dies bei Diabetes-Patient:innen nur für den Endpunkt Schlaganfall, ein signifikanter Anstieg von Gesamtmortalität und kardiovaskulärem Tod wurde allerdings nicht beobachtet. Aus einer weiteren Metaanalyse hat dieselbe Arbeitsgruppe den Schluss gezogen, dass Blutdruckwerte um 130 mm Hg mit dem geringsten vaskulären Risiko assoziiert sein dürften [65], eine ganz ähnliche Beurteilung kommt von der Arbeitsgruppe von Sarafidis [66]. Eine umfangreiche Analyse von Mancia und Grassi [4] schließt mit der Feststellung, dass die Blutdruckzielwerte bei Diabetes-Patient:innen wahrscheinlich niedriger als < 140/90 sein sollten und wahrscheinlich 130/80 mm Hg betragen sollten. Die Evidenz für Blutdruckzielwerte < 130/80 mm Hg ist nach Meinung dieser Experten nicht ausreichend, Blutdruckzielwerte < 120/80 mm Hg sollten aber vermieden werden. In einer rezenten Meta-Analyse, die Daten von über 340.000 Studienteilnehmer:innn verwendet, war allerdings, ohne dass hier das Vorliegen eines Diabetes berücksichtig worden wäre, eine 5 mm Hg Senkung des systolischen Blutdrucks mit einer Risikoreduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 11 % (bei vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung) bzw. 9 % (ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung) assoziiert – unabhängig vom systolischen Ausgangsblutdruck [67].

Zusammenfassung

Internationale Fachgesellschaften empfehlen für Diabetes-Patient:innen unterschiedliche Blutdruckzielwerte < 140/90 mm Hg (ADA) oder < 130/80 mm Hg (AHA, ESC).

Ähnlich wie bei der Blutzuckereinstellung erscheint es in Anbetracht der Evidenzlage sinnvoll, eine Individualisierung der Blutdruckzielwerte in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, PAVK, Nierenerkrankung) anzustreben. Besonders wichtig ist, dass zumindest ein Blutdruck < 140/90 mm Hg erzielt wird; lediglich

bei gebrechlichen, multimorbiden alten Menschen erscheint ein Ziel < 150/90 mm Hg vertretbar.

Patient:innen mit bestimmter Komorbidität – nach Schlaganfall oder bei Vorliegen einer Nierenerkrankung – profitieren eindeutig von niedrigeren Zielwerten, sodass es auf Basis der gegenwärtigen Evidenz am sinnvollsten erscheint, eine Individualisierung der Blutdruckeinstellung bei Patient:innen mit Diabetes mellitus anzustreben. Ein Zielblutdruck um 130/80 mm Hg dürfte nach gegenwärtiger Evidenz jener sein, der mit der relativ besten Prävention von vaskulären Komplikationen und mit der größten Sicherheit einhergeht. Eine Überwachung der Nierenfunktion unter intensivierter Blutdruckkontrolle ist auf jeden Fall sehr wichtig.

Niedrigere Zielwerte (120/80 mm Hg) sind für die Primär-und Sekundärprävention von Schlaganfall und Nierenerkrankung prinzipiell günstig, wegen des erhöhten Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen ist allerdings Vorsicht angezeigt. Blutdruckzielwerte unter 120 mm Hg systolisch und unter 70 mm Hg diastolisch können aufgrund der potenziellen Steigerung der Mortalität keineswegs empfohlen werden.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt C.H. Saely hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: MSD, AstraZeneca, Amgen, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer, Genericon, Takeda, Bayer. G.-H. Schernthaner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Brix: Honorare für Advisory Boards und Vorträge von Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis. R. Klauser-Braun hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Böhringer Ingelheim, Kwizda, Menarini, Merck Sharp Dome, Novartis, Pfizer, Ratiopharm, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. E. Zitt hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim. H. Drexel hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bayer Austria, Boehringer-Ingelheim, Meda Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier. G. Schernthaner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127–e248.
2. Bakris G, Sorrentino M. Redefining hypertension—assessing the new blood-pressure guidelines. N Engl J Med. 2018;378(6):497–9.
3. Messerli FH, Bangalore S. Lowering the thresholds of diseases: is anyone still healthy? J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):119–21.
4. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. Diabetologia. 2018;61(3):517–25.
5. Schernthaner G, Drexel H, Rosenkranz AR, Schernthaner GH, Watschinger B. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus—2012 guidelines of the Austrian diabetes association. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(2):23–7.
6. Schernthaner G, Drexel H, Rosenkranz A, Schernthaner GH, Watschinger B. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus: guidelines of the Austrian diabetes association 2016. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(2):S62–7.
7. Schernthaner G, Saely CH, Schernthaner GH, Watschinger B, Drexel H. Individualising antihypertensive therapy in patients with diabetes. A guideline by the Austrian diabetes association (update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):124–35.
8. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet. 2012;380(9841):601–10.
9. Sun D, Zhou T, Heianza Y, Li X, Fan M, Fonseca VA, et al. Type 2 diabetes and hypertension. Circ Res. 2019;124(6):930–7.
10. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481–6.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care. 1993;16(2):434–44.
12. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):412–9.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of

arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462–536.
14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens. 2009;27(11):2121–58.
15. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? Circulation. 2011;123(24):2776–8.
16. Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(2):97–102.
17. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Pros and cons of aggressive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(2):156–61.
18. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575–85.
19. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. Diabetes Care. 2017;40(12):1733–8.
20. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born BH, Peters RJ, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. Diabetes Care. 2018;41(6):1142–8.
21. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. Diabetologia. 2010;53(7):1258–69.
22. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. JAMA. 2018;319(13):1319–20.
23. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA. 2010;304(1):61–8.
24. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abraira C, Duckworth W. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the veterans affairs diabetes trial. Diabetes Care. 2011;34(1):34–8.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S144–s74.
26. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol. 2015;31(5):549–68.
27. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). Hypertens Res. 2014;37(4):253–390.
28. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. BMJ. 2011;343:d4891.
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.
30. Association of Physicians of India. Indian guidelines on hypertension (I.G.H.)—III. 2013. J Assoc Physicians India. 2013;61(2):6–36.
31. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507–20.
32. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103–16.
33. Lamprea-Montealegre JA, de Boer IH. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2018;41(6):1132–3.
34. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1721–8.
35. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(7):555–63.
36. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Fung CSC, Fong DYT, Choi EPH, et al. Effect of achieved systolic blood pressure on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a population-based retrospective cohort study. Diabetes Care. 2018;41(6):1134–41.
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. Lancet. 1998;351(9118):1755–62.
38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317(7160):703–13.
39. Bergmark BA, Scirica BM, Steg PG, Fanola CL, Gurmu Y, Mosenzon O, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and high cardiovascular risk. Eur Heart J. 2018;39(24):2255–62.
40. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372(9638):547–53.
41. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol. 2012;59(1):74–83.
42. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204–13.
43. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):77–85.

44. Bohn B, Schöfl C, Zimmer V, Hummel M, Heise N, Siegel E, et al. Achievement of treatment goals for secondary prevention of myocardial infarction or stroke in 29,325 patients with type 2 diabetes: a German/Austrian DPV-multicenter analysis. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:72.
45. Grenier J, Goodman SG, Leiter LA, Langer A, Teoh H, Bhatt DL, et al. Blood pressure management in adults with type 2 diabetes: insights from the diabetes mellitus status in Canada (DM-SCAN) survey. Can J Diabetes. 2018;42(2):130–7.
46. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219–29.
47. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8(1):19–28.
48. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(8):737–49.
49. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(5):e5686. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005686.
50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.
51. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–57.
52. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57.
53. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. Diabetologia. 2018;61(7):1503–16.
54. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. N Engl J Med. 2021;385(14):1268–79.
55. KDIGO. 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2021;99(3s):S1–s87.
56. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target ⟨120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? Hypertension. 2022;79(1):4–11.
57. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol. 2005;16(10):3027–37.
58. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011;364(10):907–17.
59. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(11):2138–49.
60. Xie XX, Liu P, Wan FY, Lin SG, Zhong WL, Yuan ZK, et al. Blood pressure lowering and stroke events in type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2016;208:141–6.
61. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes—results from PROactive (PROactive 11). Atherosclerosis. 2009;202(1):272–81.
62. Sprenger L, Mader A, Larcher B, Mächler M, Vonbank A, Zanolin-Purin D, et al. Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in peripheral artery disease versus coronary artery disease. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(2):e2407. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2021-002407.
63. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy. Hypertension. 2010;55(1):48–53.
64. Aggarwal R, Steinkamp J, Chiu N, Petrie B, Mirzan H. Intensive blood pressure targets for diabetic and other high-risk populations: a pooled individual patient data analysis. Hypertension. 2018;71(5):833–9.
65. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(5):922–44.
66. Papadopoulou E, Angeloudi E, Karras S, Sarafidis P. The optimal blood pressure target in diabetes mellitus: a quest coming to an end? J Hum Hypertens. 2018;32(10):641–50.
67. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625–36.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S157–S160
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02166-8

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2023)

Thomas C. Wascher · Bernhard Paulweber · Hermann Toplak · Christoph H. Saely · Heinz Drexel · Bernhard Föger · Friedrich Hoppichler · Thomas Stulnig · Harald Stingl · Martin Clodi für Ausschuss Leitlinien

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Hyper- und Dyslipidämie tragen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität diabetischer Patienten bei. Überzeugende Daten zeigen, dass eine medikamentöse Therapie mit Statinen, Ezetimibe und PCSK9 Hemmern das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes senken kann. Der vorliegende Artikel stellt die Behandlungsvorschläge der Österreichischen Diabetes Gesellschaft zum Einsatz lipidsenkender Medikamente dar.

Schlüsselwörter Hyperlipidämie · Statine · Diabetes mellitus

Lipids—Diagnosis and therapy in diabetes mellitus (Update 2023)

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

Keywords Hyperlipidemia · Statins · Diabetes mellitus

Grundsatz Statement

Unabhängig vom Ausmaß der Hypercholesterinämie haben Patienten mit Diabetes gegenüber Patienten ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko; kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes.

Aufgrund der klaren Datenlage zum kardiovaskulären Risiko bei Diabetes werden Patienten mit Diabetes mellitus in den Leitlinien der ESC in die Risikokatego-

T. C. Wascher
1 Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

B. Paulweber
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

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

C. H. Saely · H. Drexel
Abteilung für Innere Medizin I/VIVIT Institut, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

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

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

T. Stulnig
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

H. Stingl
Abteilung für Innere Medizin, Landesklinikum Melk, Melk, Österreich

M. Clodi (✉)
CMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz (JKU Linz), Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

Tab. 1 Lipidzielwerte bei hohem bis extremem Gefäßrisiko – Zielwerte auf Basis der ESC Leitlinie [2]

Sehr hohes Risiko	LDL Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes *und* ein LDL Ziel < 55 mg/dl	Diabetes mit manifester Atherosklerose; Diabetes mit Endorganerkrankung (Mikroalbuminurie, Retinopathie, Neuropathie) oder zumindest mit 3 weiteren Risikofaktoren; Typ-1 Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Dauer
Hohes Risiko	LDL Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes *und* ein LDL Ziel < 70 mg/dl	Diabetes ohne Endorganerkrankung aber einer Krankheitsdauer von > 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor
Mittleres Risiko	LDL Ziel < 100 mg/dl	Junge Patienten (DM-1 < 35 Jahre, DM-2 < 50 Jahre) ohne weiteren Risikofaktor

rie „hohes“[1] oder „sehr hohes“[2] kardiovaskuläres Risiko eingeordnet. Dies gilt unabhängig vom Typ des Diabetes. Entsprechend der Studienlage betonen die Leitlinien des American College Clinical Endocrinologists ein „extrem hohes“ Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Lipidstatus

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

- Gesamtcholesterin
- Triglyzeride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Nicht-HDL Cholesterin (sollte bei Triglyzeriden > 200 als Therapieziel verwendet werden)
- Lp(a) sollte einmalig bestimmt werden
- Die Bestimmung von Apo B

Indikation zur medikamentösen Therapie

Grundsätzlich qualifizieren sich auf Basis der zu erreichenden Zielwerte die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes und Typ 1 Diabetes für eine lipidsenkende Therapie. Unter 40jährige Patienten mit Diabetes, die keine Diabetes-Komplikationen haben, keine weiteren Risikofaktoren, und ein LDL-C < 100 mg/dl benötigen möglicherweise keine lipidsenkende Therapie.

Therapieziele

Unter medikamentöser Lipid-senkender Therapie sollen Lipidwerte wie in Tab. 1 dargestellt angestrebt werden.

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

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

Initiale Therapie und Kombinationstherapien

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

Wenn nach Einleitung einer Statintherapie der TG-Wert nicht unter 200 mg/dl sinkt, kann die zusätzliche Gabe eines Fibrates erwogen werden.

Eine Fibrattherapie sollte bei extrem hohen TG-Werten (900 mg/dl) in Erwägung gezogen werden.

Als Startdosis sollte bei Statinen mit evidenzbasierten Dosierungen (äquivalent zu zumindest 20 mg Atorvastatin oder 10 mg Rosuvastatin) begonnen werden. Eine Statintherapie sollte nach o. a. Zielwerten bzw. bis zur höchsten tolerierten Dosis gesteigert werden (Evidenzklasse A).

Möglichkeiten der sequentiellen Erweiterung einer Statintherapie sind bei nicht Erreichen des Therapiezieles und/oder Statinunverträglichkeit:

Ezetimibe: (LDL-C ca. 15 % gesenkt) und PCSK9-Inhibitoren in maximaler Dosis (LDL-C > 50 % reduziert; Alirocumab 150 mg oder Evolocumab 140 mg jede zweite Woche s.c.). Zusätzlich stehen als neue Therapieoptionen Inclisiran 284 mg (alle 6 Monate, LDL-C ca 50 % reduziert) und Bempedoinsäure 180 mg (LDL-C ca 20 % reduziert) zur Verfügung, wobei für Inclisiran noch keine kardiovaskulären Endpunktdaten vorliegen.

Adjuvante Therapie mit Icosapentaensäureethylester

Icosapentaensäureethylester ist ein stabiler Ethylester der Eicosapentaensäure (EPA), die zur Klasse der Omega-3-Fettsäuren zählt. In der untersuchten Dosierung konnte – als add-on zu einer vorbestehenden Therapie mit Statinen konnte bei Patienten mit Triglyceriden zwischen 135 und 499 mg/dl mit und ohne Diabetes eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte beobachtet werden.

Monitoring und Sicherheitslabor

Der Effekt einer eingeleiteten Therapie sollte nach 4–6 Wochen reevaluiert werden und als Basis einer etwaigen Therapieanpassung dienen. Bei stabiler Therapie sind Kontrollen alle 12 Monate anzustreben.

Laborchemische Nebenwirkungen (Muskel und Leber) sind bei Statin-Therapie sehr selten. CK, GOT, GPT, sollten vor Beginn einer Statintherapie gemessen werden. Eine Routinekontrolle der CK im Follow-

[1] Ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

[2] Mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

up wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen.

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

Evidenzlage

Basis der Therapieempfehlungen sind die Leitlinien der ESC [1, 2], des AACE/ACE [3] sowie mehrere Metaanalysen der verfügbaren Statinstudien [4–6], wobei eine davon sich spezifisch auf Patienten mit Diabetes mellitus bezieht [5].

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

Die Evidenz zur Kombination von Ezetimibe mit einem Statin stammt aus der IMPROVE-IT Studie [7]. In dieser konnte bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom durch die Kombination im Vergleich zu einer Monotherapie mit Statinen eine signifikante weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet werden.

Die Evidenz zu PCSK9-Hemmern auf Basis einer Statintherapie stammt aus der FOURIER Studie (Evolocumab) [8] und deren Subanalysen, in denen sich Patienten mit Diabetes mellitus nicht von denen ohne Diabetes in ihren klinischen Vorteilen durch die Behandlung unterschieden. Ergänzend dazu gibt es Evidenz aus der ODYSSEY OUTCOMES Studie (Alirocumab) [9], in der ebenfalls 29 % der Population zu Studienbeginn an Diabetes erkrankt waren.

Die Evidenz zur Therapie mit Fibraten stammt aus der VAHIT Studie, in der eine Subgruppe von 627 Menschen mit Diabetes untersucht wurde [10], sowie aus (post-hoc) Analysen der FIELDS Studie [11] und der ACCORD Studie [12]. In den beiden letzteren wurde Fenofibrat meist „on top“ der Statintherapie eingesetzt. Für Bempedoinsäure liegt nun eine positive Outcomes Studie mit Reduktion des primären Endpunktes (MACE) vor (Clear Outcomes).

Die Evidenz zu Icosapentaensäureethylester stammt aus der REDUCE-IT Studie an mit Statinen vorbehandelten Patienten, mit und ohne Diabetes, welche einen Triglyceridspiegel von 135–499 mg/dl aufwiesen [13].

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

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Novartis, Sanofi, Daiichi-Sankyo. B. Paulweber hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi. H. Toplak hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Mylan, MSD, Novonordisk, Pfizer, Sanofi. C.H. Saely hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Mylan, Novartis, Sanofi. H. Drexel hat Honorare für Vorträge, Forschungsunterstützung und Beratungsaktivitäten von NovoNordisk, Merck, MSD, Sanofi, Bayer, Amgen, Boehringer Ingelheim, Servier erhalten. B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AOP Orphan, Astra-Zeneca, Böhringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi, Takeda. F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Sanofi, Novartis, Daiichi-Sankyo. T. Stulnig hat von folgenden Unternehmen Forschungs-/Reisekostenunterstützung und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Meda, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi. H. Stingl legt offen, dass er von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen (Einladung zu Kongressen) erhalten hat: Amgen, AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gebro, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Takeda, M. Clodi hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Sanofi.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.
2. The Task Force for the management of dyslipidaemias. 2019 ESC/EAS guidelines fort he management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA. Consensus statement by the American

Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. Endocr Pract. 2018;24:91–120.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 trials of statins. Lancet. 2005;366:1267–78.
5. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators.. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371:117–25.
6. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators.. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular diesease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581–90.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapie after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–97.
8. Sabatine MA, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott ST, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174.
10. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999;341:410–8.
11. Keech A, Simmes RJ, Barter B, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type-2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849–61.
12. The ACCORD Study Group.. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563–74.
13. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EL, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02168-6

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023)

Thomas C. Wascher für Ausschuss Leitlinien · Thomas M. Stulnig für Ausschuss Leitlinien · Christoph H. Saely für Ausschuss Leitlinien · Lars Stechemesser für Ausschuss Leitlinien

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

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

Schlüsselwörter Thrombozyten · Aggregationshemmer · Akute Atherothrombose · Diabetes mellitus

Inhibition of platelet aggregation (Update 2023)

Summary Acute thrombotic complications as a key feature of accelerated atherothrombotic disease typically precipitate cardiovascular events and therefore strongly contribute to cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes. 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 patients with diabetes according to current scientific evidence.

Keywords Platelets anti platelet drugs · Acute atherothrombosis · Diabetes mellitus

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien, Österreich

T. M. Stulnig
3. Medizinische Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

C. H. Saely
Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, VIVIT Institut, Feldkirch, Österreich

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein

Dr. L. Stechemesser (✉)
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich
l.stechemesser@salk.at

Grundsatz Statement

Eine medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation reduziert kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowie mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Ebenso jedoch erhöht diese Therapie das Risiko für Blutungskomplikationen.

Indikation zur Therapie

Als Basis der Therapieindikationen dienen die ESC/EASD Leitlinien zu Diabetes und Prädiabetes 2019 [1]. Das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit Diabetes wird dabei wie folgt kategorisiert:

- Sehr hohes Risiko
  - Diabetes mit kardiovaskulärer Erkrankung
  - Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie)
  - Diabetes mit ≥3 weiteren Risikofaktoren (Alter (Männer >50 Jahre, Frauen >60 Jahre), Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Adipositas)
  - Typ 1 Diabetes mit früher Manifestation und >20 Jahren Krankheitsdauer.

- Hohes Risiko
  - Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor.
- Mittleres Risiko
  - Junge Patienten (Typ 1 Diabetes <35 Jahre, Typ 2 Diabetes <50 Jahre) mit Diabetes-Dauer <10 Jahren ohne weiteren Risikofaktor.

Eine klare Indikation zur Thrombozyten-Aggregationshemmung besteht bei Personen mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Diese Patienten sollten Acetylsalicylsäure (75–100 mg täglich), oder, bei dokumentierter Acetylsalicylsäure – Allergie Clopidogrel (75 mg täglich) erhalten.

Für Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko ohne kardiovaskuläre Erkrankung kann eine Thrombozytenaggregationshemmung unter Berücksichtigung der individuellen Situation sowie von Kontraindikationen erwogen werden.

Für Patienten mit mittlerem Risiko ist eine Thrombozytenaggregationshemmung nicht empfohlen.

Blutungskomplikationen

Grundsätzlich muss dem möglichen Nutzen der Therapie die Rate an Blutungskomplikationen gegenübergestellt werden. Diese liegen für den hämorrhagischen Insult bei 1/10.000 Patientenjahren und für gastrointestinale Blutungen bei 5/1000 Patientenjahren; das Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure ist stark altersabhängig.

Nutzen-Risikoabwägung

Bei einem Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse von 10–20/10 Jahre entspricht die Zahl verhinderter schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in etwa der Zahl verursachter Blutungen. Daher kann erst ab einer kardiovaskulären Ereignisrate von >2 % eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erwartet werden die größer ist als die Steigerung der Blutungskomplikationen.

Antazide Therapie

In Anlehnung an den Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie ist bei folgenden Risikogruppen unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern der Einsatz einer antaziden Therapie indiziert:

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

Evidenzlage

Eine Meta-Analyse der ATTC aus dem Jahr 2002 zeigt, dass Patienten mit Diabetes bei erhöhtem Risiko im gleichen Ausmaß von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure profitieren wie Patienten ohne Diabetes ([2], Evidenzklasse A).

Generell legt die Literatur in der Primärprävention geschlechtsspezifische Effekte von Acetylsalicylsäure nahe. Bei Männern scheint eher der Myokardinfarkt, bei Frauen eher der Schlaganfall in seiner Häufigkeit beeinflusst zu werden ([3]; Evidenzklasse A).

Zwei Studien an Patienten mit Typ 2 Diabetes [4, 5] konnten zwar keinen signifikanten Effekt für Acetylsalicylsäure in der Primärprävention zeigen, müssen jedoch auf Grund der Studiengröße als underpowered angesehen werden.

Eine große Meta-analyse (auf Basis individueller Einzeldaten) bestätigt ältere Analysen [6] dahingehend, dass Hochrisiko-Patienten mit Diabetes in der Primärprävention im gleichen Ausmaß profitieren wie Patienten ohne Diabetes (Evidenzklasse A).

Eine rezente große Studie mit über 15.000 Teilnehmern [7] fand zwar einerseits eine signifikante Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse durch den Einsatz von Acetylsalicylsäure, andererseits aber ein ebenso signifikant häufigeres Auftreten extrakranieller (in 1. Linie gastrointestinaler) Blutungen. Für 5 verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse traten 4 zusätzliche Blutungen in diesem Kollektiv das überwiegend keine antazide Therapie erhielt auf.

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

Funding Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Interessenkonflikt T. C. Wascher, T. M. Stulnig, C. H. Saely und L. Stechemesser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases oft he ESC and the EASD. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2019;2020(41):255–323.
2. The antithrombotic trialists collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71–86.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295(3):306–13.
4. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(18):2134–41.
5. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840.
6. The antithrombotic trialists collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849–60.
7. The ASCEND study collaborative group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;18(379):1529–39.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023)

Gerd Köhler · Marlies Eichner · Heidemarie Abrahamian · Markus Kofler · Wolfgang Sturm · Anja Menzel

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Der Begriff der diabetischen Neuropathie ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen des peripheren Nervensystems die als Spätkomplikation des Diabetes mellitus auftreten.
Die Leitlinienempfehlungen beschreiben die klinischen Symptome und diagnostischen Möglichkeiten, sowie die Therapiemaßnahmen insbesondere bei der schmerzhaften Form der sensomotorischen Neuropathie, einschließlich der komplexen Problematik des diabetischen Fußes.

Schlüsselwörter Diabetische Neuropathie · Diabetischer Fuß

G. Köhler (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Rehabilitationszentrum Aflenz für Stoffwechselerkrankungen mit Schwerpunkt Diabetes mellitus und hochgradige Adipositas, Aflenz, Österreich
gerd.koehler@medunigraz.at

M. Eichner
Klinik Hietzing, Wien, Österreich

H. Abrahamian
Internistische & Endokrinologische Ordination, Wien, Österreich

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

W. Sturm
Universitätsklinik für Innere Medizin I Innsbruck, Innsbruck, Österreich

A. Menzel
Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Deutschlandsberg, Österreich

Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (update 2023)

Summary These are the guidelines for diagnosis and treatment of diabetic neuropathy and diabetic foot.
The position statement summarizes characteristic clinical symptoms and techniques for diagnostic assessment of diabetic neuropathy, including the complex situation of the diabetic foot syndrome. Recommendations for the therapeutic management of diabetic neuropathy, especially for the control of pain in sensorimotor neuropathy, are provided. The needs to prevent and treat diabetic foot syndrome are summarized.

Keywords Diabetic neuropathy · Diabetic foot

Diabetische Neuropathie

Unter dem Begriff der diabetischen Neuropathie werden Störungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktion zusammengefasst, die in Folge des Diabetes mellitus auftreten und mit vielfältigen klinischen Symptomen einhergehen [1–4]. Typische Symptome der diabetischen Polyneuropathie finden sich bei bis zu 50 % aller Menschen mit Diabetes mellitus, insbesondere bei gezielter Befragung [3–6]. Rund 30–50 % der Menschen mit Diabetes und Neuropathie leiden im Laufe Ihrer Diabeteserkrankung an neuropathischen Schmerzen [2]. Anzeichen einer diabetischen Neuropathie können bereits bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz bestehen. In der MONICA/KORA-Studie betrug die Prävalenz der Neuropathie rund 30 % bei manifestem Diabetes und 13 % bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz [5]. Durch eingehendere diagnostische Maßnahmen, wie Prüfung der Sehnenreflexe, der Vibrationsempfindung, der Sensibilität, sowie

Schmerz- und Temperaturdiskriminierung, werden die Fehlfunktionen und Defizite in Folge einer Neuropathie klinisch gezielt erfasst. Diese Untersuchungen ermöglichen auch die Diagnose einer symptomarmen und schmerzlosen Neuropathie. Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie erhöht sich dadurch auf bis zu 60 % der Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus [3, 7, 8] Symptomatische periphere Neuropathieformen werden grundsätzlich häufiger diagnostiziert als eine autonome diabetische Neuropathie.

Die diabetische Neuropathie korreliert mit dem Lebensalter der Patienten, der Diabetesdauer, der glykämischen Kontrolle, dem Tabakkonsum, sowie dem Auftreten weiterer mikroangiopathischer Spätkomplikationen [6, 9, 10]. In die Entwicklung der diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die großteils in Folge der Hyperglykämie auftreten [11, 12]. Dazu zählen die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion [13]. oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [14]. Funktionsstörungen von Struktur- und Funktionsproteinen durch die nichtenzymatische Glykierung, Störungen im Metabolismus der n-6-essentiellen Fettsäuren und Prostaglandine mit Änderung der Struktur der Nervenmembranen, sowie ein Mangel an neurotrophen Faktoren und immunologische Mechanismen mit Bildung von Antikörpern gegen neurale Strukturen [12]. Differentialdiagnostisch müssen andere Formen der Neuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin B12 Mangel, Infektionen (Neuroborreliose, HIV-Infektion), chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, Paraproteinämien, Amyloidose und ein paraneoplastisches Geschehen, sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie [1]. Von Relevanz ist, dass Metformin zu einer Reduktion der Resorption von Vitamin B12 und in Folge zu einer dadurch bedingten Neuropathie führen kann. Bei Therapie mit Metformin und vorliegender Neuropathie sollten deswegen die Vitamin B12 Spiegel kontrolliert und ggf. substituiert werden [15–17].

Klinisches Erscheinungsbild der diabetischen Neuropathie

Distale symmetrische sensomotorische Neuropathie

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

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

Klinisch finden sich abgeschwächte oder fehlende Eigenreflexe, Sensibilitätsstörungen, ein herabgesetztes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie) und ein gestörtes Temperaturempfinden (Thermhypästhesie). Ausgeprägte Tiefensensibilitätsstörungen können zu einer sensorischen Ataxie führen. Verzögerungen der Nervenleitgeschwindigkeit und eine Amplitudenreduktion der Nervenaktionspotentiale werden durch elektrophysiologische Untersuchungen erfasst.

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie beruht vorwiegend auf Veränderungen der schmerzleitenden dünn-myelinisierten 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 einer Mononeuropathie betroffen sein, mit einem variablen Ausmaß von leichter bis kompletter Parese betroffener Muskeln.. Die vorwiegend bei älteren Patienten zu beobachtende diabetische Ophthalmoplegie beruht auf Ausfällen im Bereich des 3., 4. und 6. Hirnnerven, führt zu Doppelbildern und orbitalen Schmerzen. Diese Form der Neuropathie zeigt jedoch eine günstige Prognose mit Reversibilität innerhalb von 4–6 Wochen. Periphere Ausfälle werden im Bereich des N. medianus und N. peronaeus beobachtet. Auch das Risiko der Entwicklung eines Kompressionssyndroms, insbesondere eines Karpaltunnelsyndroms, ist bei Menschen mit Diabetes erhöht.

Diabetische Radikulopathie

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

Diabetische Amyotrophie

Die diabetische Amyotrophie ist eine eher seltene Form der diabetischen Neuropathie und tritt vor allem bei Diabetes mellitus Typ 2 und im fortgeschrittenen Lebensalter auf. Im Rahmen einer unilateralen schmerzhaften Neuropathie kann dabei sowohl der lumbosakrale Bereich wie auch der Plexus brachialis betroffen sein. Die Patienten berichten über Schmerzen und deutliche Funktionseinschränkungen. Typisch sind Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen aufgrund rasch progredienter atrophierender Paresen der Oberschenkelmuskulatur. Differentialdiagnos-

tisch muss diese Form deshalb von orthopädischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Die Prognose der diabetischen Amyotrophie ist günstig.

Autonome Polyneuropathie

Grundsätzlich kann die autonome Neuropathie alle Organsysteme betreffen. Klinisch bedeutsam sind die gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, das Fehlen von Schmerzen bei myokardialer Ischämie (stummer Myokardinfarkt), die Ruhetachykardie und orthostatische Hypotonie, sowie die gestörte Magenentleerung mit entsprechend schwieriger glykämischer Kontrolle [1, 3, 18, 19].

Das Mortalitätsrisiko für Menschen mit Diabetes mit reduzierter Herzfrequenzvariabilität oder symptomatischer kardiovaskulärer autonomer Neuropathie ist für einen Zeitraum von 5–10 Jahren um das bis zu 5-fache gesteigert [8]. Für Betroffene besonders belastend sind urologische Manifestationen der autonomen Polyneuropathie, wie die Cystopathie und die erektile Dysfunktion [18, 19]. Die diabetische Cystopathie mit einer Störung der Blasenentleerung kann Anlass für wiederholte Infekte sein, die aufgrund der Sensibilitätsstörungen kaum oder nicht wahrgenommen werden.

Diagnostik der sensomotorischen Neuropathie

Alle Menschen mit Diabetes müssen regelmäßig auf das Vorliegen einer diabetischen sensomotorischen Neuropathie gescreent werden [1]. Die Erstuntersuchung dazu sollte bei Typ 2 Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Typ 1 Diabetes nach einer Diabetesdauer von 5 Jahren erfolgen. Regelmäßige Kontrollen sind in jährlichen Intervallen empfohlen [1].

Anamnese

Anamnestische Daten, die für das Vorliegen einer diabetischen sensomotorischen Neuropathie sprechen, sind symmetrische Parästhesien und/oder Schmerzen an der unteren und seltener an den oberen Extremitäten, die vorwiegend in Ruhe und nachts auftreten.

Neurologischer Basisstatus

Der optimale klinisch-neurologische Status beinhaltet die Messung des Vibrationsempfindens mittels Rydel-Seiffer Stimmgabeltest zur Erfassung der Pallästhesie, die Beurteilung des Berührungsempfinden durch das Semmes Weinstein Monofilament, die Reflexprüfung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Temperaturdiskriminierung und Beurteilung des Lagesinnes [1, 20, 21]. Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung des Schweregrades der diabetischen Neuropathie angeführt [1, 9, 22, 23]. Zu den Diagnosekriterien zählen ein Neuropathie-Defizit-Score von 6–8 oder ein Neuropathie-Defizit-Score von 3–5 mit einem Neuropathie-Symptomen-Score von 4–6. Die Anwendung einer standardisierten Schmerzskala sollte zum vergleichenden Monitoring und zur Überprüfung der Wirkung der therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden.

Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer diabetischen Neuropathie dar [2]. Die elektrophysiologische Abklärung ermöglicht dabei die Darstellung unterschiedlicher Subformen der diabetischen Neuropathie. Eine gemischte sensomotorische und autonome Neuropathie findet sich bei rund 70 % der Patienten, eine sensible Neuropathieform bei rund 30 %. Die sensible Neuropathie wird in 3 Subgruppen unterteilt, wobei 2a die dick-myelinisierten Fasern betrifft, 2b die dünn-myelinisierten Fasern und 2c gemischte Fasern. Eine rein motorische oder rein autonome Neuropathie findet sich nur in jeweils < 1 % der Fälle [24].

Die früheste elektroneurographische Veränderung ist eine Amplitudenabnahme des sensorischen Aktionspotentials des N. suralis (< 6 µV). Weitere sensitive Parameter für eine diabetische Neuropathie sind die sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis und die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus. Die eher milde Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit und die Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Potentiale ist auf einen Axonverlust zurückzuführen. Leitungsblöcke sind an sich untypisch mit Ausnahme von Nervenkompressionssyndromen. Vermehrte temporale Dispersion kommt typischerweise an Engpässen und bei fortgeschrittener Neuropathie vor. An den oberen Extremitäten empfiehlt sich die Untersuchung des N. radialis, der nicht durch Engpässe im Karpaltunnel bzw. Sulcus n. ulnaris beeinträchtigt ist.

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

Diagnostik der autonomen Neuropathie

Ein Screening hinsichtlich einer autonomen Neuropathie wird international im Regelfall aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen nicht durchgeführt, obwohl entsprechende Methoden zur Verfügung stehen würden.

Als einfache klinische Hinweise auf das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie gelten eine Verminderung der Variabilität der Herzfrequenz im Orthostaseversuch und bei Inspiration, sowie ein deutlicher Blutdruckabfall im Aufstehversuch (> 30 mm Hg) [18, 19].

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

Cutane Silent Periods sind einfach zu untersuchen, objektivieren die Funktion von dünn-myelinisierten A-delta-Fasern [25], sind aber in internationalen Leitlinien noch nicht enthalten [26].

Als Goldstandard in der Abklärung einer „Small-Fiber-Neuropathie" gilt die Hautstanzbiopsie. Eine neuere nicht-invasive Technik stellt die korneale konfokale Mikroskopie zur Bestimmung der Innervationsdichte, -länge und -verzweigung in der Kornea dar [27, 28]. Beide Methoden besitzen aber im Rahmen eines Diabetes mellitus keine diagnostische Relevanz, es sei denn, eine Neuropathie anderer Ätiologie müsste abgegrenzt werden.

Psychologische Aspekte der diabetischen Neuropathie und des diabetischen Fußsyndroms

Chronischer psychosozialer Stress, interpersonelle Probleme, mangelnde soziale Ressourcen und nicht geglückte emotionale und/oder kognitive Krankheitsbewältigung können sich negativ auf den emotionalen Zustand auswirken und zu einer Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen [29]. Bei Persistenz eines negativen emotionalen Zustandes (Distress, Depression, Angststörung, etc.) über einen längeren Zeitraum kann es zu ungünstigen Auswirkungen auf den Verlauf einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus kommen. Das nachteilige Wechselspiel zwischen negativen emotionalen Zustand und Glykämie, sowie Auftreten von Spätschäden des Diabetes mellitus ist in der rezenten Literatur gut dokumentiert [29–31]. In der von der deutschen Diabetesgesellschaft aktuell publizierten Leitlinie „Diabetisches Fußsyndrom", werden unter den Risikofaktoren für die Entstehung des diabetischen Fußsyndroms psychosoziale Faktoren wie Depression, Vernachlässigung der Selbstfürsorge, Mangel an sozialer Unterstützung und soziale Isolation sowie psychosozialer Stress im weiteren Sinn als kausale Faktoren genannt [31]. Die Aktivierung des neuroendokrinen Stresssystems mit erhöhten Spiegeln von Cortisol, ACTH und CRH, sowie Katecholaminen mit ungünstigen Auswirkungen auf das Immunsystem spielen dabei eine wichtige Rolle [30].

Die diabetische periphere Neuropathie (DPN) kann mit starken Schmerzen verbunden sein, die sich nachteilig auf die Lebensqualität und die sozialen Funktionen von Individuen auswirken, sowie die Manifestation von affektiven Störungen begünstigen können. In einer rezenten internationalen Studie INTERPRET-DD (International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression), wurden 2733 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, Alter 18–65 Jahre, Diabetesdauer 8,8 Jahre aus 14 Ländern für die Erhebung der DPN eingeschlossen. Die Gesamtprävalenz von DPN in der Studienpopulation betrug 26,71 %. Die multivariate Analyse ergab, dass die Dauer von Diabetes (OR: 1,08 pro 1-Jahres-Anstieg, 95 % CI: 1,06–1,09), schlechte glykämische Kontrolle (OR: 1,11 pro 1 % Anstieg von HbA1c, 95 % CI: 1,05–1,18), Bluthochdruck in der Anamnese (OR: 1,58; 95 % KI: 1,18–2,12), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (OR: 2,07; 95 % KI: 1,55–2,78) und depressive Symptome (OR: 1,92; 95 % KI: 1,43–2,58) unabhängig und positiv mit dem Risiko von DPN assoziiert waren. Kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Symptome der Depression wiesen in dieser Studie den stärksten Zusammenhang mit DPN auf, wobei die Kausalität nicht zugeordnet werden konnte [32, 33]. In der jüngst publizierten kanadischen Studie „Evaluation of Diabetes Treatment" wurde der signifikante Zusammenhang zwischen ausgeprägten Symptomen der Depression und Risiko für DPN bestätigt, wobei auch für Alkoholkonsum ein hohes Risiko gefunden wurde [34].

Die Berücksichtigung psychosozialer Faktoren ist sowohl bei der Diagnostik der diabetischen Neuropathie und des diabetischen Fußsyndroms als auch im multidisziplinären Therapieansatz von großer Bedeutung [29, 31, 33–35].

Therapie der diabetischen Polyneuropathie (PNP)

Kausale Therapie

Optimierung der glykämischen Kontrolle

Eine hinreichende Evidenz bezüglich des Einflusses einzelner Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer diabetischen Polyneuropathie besteht zum aktuellen Zeitpunkt für die meisten dieser Risikofaktoren nicht. Neben den multiplen klinischen Erscheinungsformen der diabetischen Polyneuropathie sind auch unterschiedliche Studiendesigns der entsprechenden Untersuchungen zu Pathogenese und Progression Gründe für diesen Umstand. Alleine für eine normnahe glykämische Kontrolle bei Diabetes mellitus Typ 1 konnte ein verbessertes Ergebnis für die distale symmetrischen Polyneuropathie (DSPN) sowie die kardiovaskuläre autonomen Neuropathie (CAN) gezeigt werden [1–6]. Eine gute glykämische Kontrolle zur Prävention und Progressionsvermeidung sowohl einer DSPN als auch einer CAN stellt somit eine der wesentlichen Empfehlung internationaler Leitlinien in der kausalen Therapie der diabetischen Polyneuropathie dar [7, 8].

Die entsprechende Rationale hierfür wurde vor allem mit dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT Trial) und der darauffolgenden Observationsstudie „Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" (EDIC Trial) gelegt. Der DCCT

Trial, als großangelegte prospektive Interventionsstudie, konnte eine 60 % Reduktion des Auftretens einer DSPN und eine 30 % Risikoreduktion einer CAN bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 und optimierter glykämischer Kontrolle zeigen (HbA1c 7,4 % in der Gruppe mit intensivierter glykämischer Kontrolle vs. HbA1c 9,1 % in der konventionellen Gruppe) [5, 9]. Die darauffolgende Observationsstudie EDIC konnte auch nach einem follow Up von 13–14 Jahren eine geringere Rate an DSPN und CAN nach vormals intensivierter glykämischer Kontrolle nachweisen. Dabei zeigte sich ein anhaltend positiver Effekt unabhängig von der glykämischen Kontrolle zum Zeitpunkt des Follow-ups [4, 9].

Die Datenlage betreffend Diabetes mellitus Typ 2 ist hier weniger deutlich [1, 6]. Daten aus UKPDS, ACCORD und anderen Studien zum Outcome bei Diabetes mellitus Typ 2 zeigten zwar Hinweise, dass auch hier eine intensivierte glykämische Kontrolle mit einer Risikoreduktion für diabetische PNP vergesellschaftet ist, diese Ergebnisse zeigten sich allerdings zumeist nicht oder nur knapp signifikant [1, 6, 10]. Gründe hierfür könnten in unterschiedlichen Therapieregimen und womöglich auch in unterschiedlichen Subgruppen des Diabetes mellitus Typ 2 zu finden sein. So konnte die BARI 2D Study Group bereits 2009 zeigen, dass spezifische Therapien zur Erhöhung der Insulinsensitivität, wie Metformin oder Thiazolidindione, mit einer niedrigeren Inzidenz für eine sensorische diabetische Neuropathie einhergehen und umgekehrt scheint insbesondere in der erst kürzlich definierten Gruppe des schwer insulinresistenten Diabetes mellitus (SIRDD) ein höheres Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Polyneuropathie zu bestehen [1, 11, 12].

Medikamentöse Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie der schmerzhaften PNP

Grundsätzlich stehen systemisch wirksame und topische Therapeutika zur Verfügung, wobei auch eine gleichzeitige Anwendung beider Formen möglich ist [36].

Bei der Therapie der PNP muss dem Behandler bewusst sein, dass eine Schmerzfreiheit oft nicht erreicht werden kann. Dies soll auch dem Patienten so kommuniziert werden, um keine falschen Hoffnungen zu wecken. Bei allen medikamentösen Optionen spricht ein Teil der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an oder leidet an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen [37].

Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Adhärenz über potenzielle Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Des Weiteren sollte darüber aufgeklärt werden, dass die Wirkung erst nach Auftitration und Erreichen einer wirksamen Dosis und mit zeitlicher Verzögerung einsetzt, um das frühzeitige Absetzten von potenziell wirksamen Präparaten zu vermeiden. Die Wirksamkeit sollte unter ausreichender Dosierung erst nach zwei bis vier Wochen beurteilt werden. Es kann sinnvoll und effektiver sein, mehrere Medikamente zu kombinieren, da dadurch synergistisch schmerzhemmende Effekte auftreten können und die Einzeldosen niedriger bleiben können. Geduld und eine gute Kommunikation zwischen Behandelnden und Behandelten ist wichtig, um die individuell am besten geeignete Therapie zu finden. In die Diagnose und insbesondere auch die Wahl der Therapie sollten Patientinnen und Patienten partizipativ miteinbezogen werden [38].

Eine systemische Pharmakotherapie sollte immer wieder, spätestens alle drei bis sechs Monate, kritisch reflektiert werden [36].

Zusätzlich zu einer laufenden Pharmakotherapie ist ein multimodaler schmerztherapeutischer Ansatz häufig unverzichtbar, bei dem in spezialisierten Einrichtungen die medikamentösen Verfahren durch nichtmedikamentöse Verfahren aus der Physio-, Sport- und Psychotherapie ergänzt werden [38].

Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

- Schmerzreduktion um ≥ 30 %
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit
- Verbesserung der Funktionalität

Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Pregabalin/Gabapentin

Als systemische pharmakologische **Therapie erster Wahl** werden Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle empfohlen [37–39].

Das Antikonvulsivum Pregabalin hat eine schlaffördernde Wirkung und wirkt zusätzlich auch anxiolytisch. Pregabalin weist außerdem im Gegensatz zu Gabapentin eine höhere und dosisunabhängige biologische Verfügbarkeit und damit einen schnelleren Wirkeintritt bei ansonsten ähnlicher Wirksamkeit auf und wird daher im klinischen Alltag häufig bevorzugt [40].

In einer Metaanalyse fand sich ein besseres Ansprechen bei einer Tagesdosis von 600 mg im Vergleich zu der Tagesdosis von 300 mg [41]. Eine langsame Aufdosierung wird empfohlen [42].

In einer weiteren Studie bei 45 Patienten mit prädiabetischen Schmerzen wurde eine stärkere Schmerzreduktion unter Pregabalin erreicht, als mit Placebo [43].

Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse zur Wirkung von Gabapentin bei chronischen neuropathischen Schmerzen konnte eine signifikante Schmerzreduk-

tion >30 % nur in der Gruppe der Gabapentin behandelten Patienten bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie festgestellt werden [44, 45]. Es gab mehr Nebenwirkungen, als im Placeboarm, jedoch kamen diese nur in 3 % vor.

Pregabalin wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.

Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen [41, 46].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion empfohlen.

Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.

Die Tagesdosis liegt zwischen 1200–3600 mg täglich, aufgeteilt in drei Gaben. Tagesdosis kann in 300 mg-Schritten alle 2–3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg/Tag erhöht werden [41, 46]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion empfohlen.

Nebenwirkungen Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, periphere Ödeme, Sehstörungen, Gewichtszunahme, Ataxie sowie Gangstörungen und vor allem bei älteren Patienten erhöhte Sturzneigung.

Antikonvulsiva mit Wirkung auf Natriumkanäle

Carbamazepin

Wird als Substanz der **dritten Wahl** gezählt, da keine Bewertung der Evidenz aufgrund von einer unzureichenden Studienlage gemachte werden kann [47]. Positive Effekte zeigten Cross-over Studien, die jedoch schon über 40 Jahre alt sind [37, 48]. Auch die NeuPSIG-Empfehlungen [41] konnten aufgrund der mangelnden Datenqualität keine valide Bewertung für die Wirksamkeit von Carbamazepin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erbringen.

Oxcarbazepin

Auch bei Oxacarbazepin ist die Studienlage zur Effektivität bei neuropathischen Schmerzen unzureichend. Es kann nicht generell zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden [37].

Topiramat, Lamotrigin und Lacosamid sollte nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden [37, 49, 50]. In Metaanalysen konnte für Topiramat kein Wirknachweis bei diabetischer Polyneuropathie nachgewiesen werden [49].

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Diese Substanzklasse wird als **Mittel der ersten Wahl** gesehen und soll zur Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden [38]. Trizyklische Antidepressiva haben vielfältige Wirkungsmechanismen. Sie haben keine direkten antinozizeptiven Eigenschaften und sind auch wirksam bei Patienten ohne Depressionen. Der Effekt auf die neuropathischen Schmerzen scheint früher und mit geringeren Dosierungen einzutreten als der Effekt auf die Depression [37, 51].

Trizyklische Antidepressiva sind dem Placebo überlegen [41, 52, 53]. Insgesamt werden die trizyklischen Antidepressiva als effektiv beurteilt, aber die Stärke der Evidenz wird als eher gering eingeschätzt [54].

Es sind sedierende (z. B. Amitriptylin) von nicht sedierenden (z. B. Clomipramin) TCA zu unterscheiden und entsprechend differenziert nach gewünschter Wirkung zu verordnen. Insbesondere bei Einschlafstörungen aufgrund neuropathischer Schmerzen kann Amitriptylin hilfreich sein.

Amitriptylin ist für die Therapie neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen.

Die Startdosis liegt bei 10/12,5 mg oder 25 mg retardiert zur Nacht bei sedierenden TCA beziehungsweise morgens bei aktivierenden Wirkstoffen.

Steigerung: Dosissteigerung alle fünf bis sieben Tage um 10–25 mg (langsames Aufdosieren). Die empfohlene Höchstdosierung in der Schmerztherapie ist 75 mg, bei begleitenden Depressionen 150 mg am Tag. Je nach Wirkstoff erfolgt die Gabe retardiert einmalig oder verteilt auf zwei bis drei Tagesdosen.

Nebenwirkungen Müdigkeit, Schwindel, Sedierung (Sturzgefahr), Miktions- und Akkomodationstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Hypotonie, Gewichtszunahme, CYP-Interaktionen. Eine Kontraindikation besteht bei Reizleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahyperplasie und Thrombose. Regelmäßige EKG Kontrollen werden empfohlen [38, 46, 52].

Selektive Serotonin- und NoradrenalinWiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)

SSNRI sind etwas besser verträglicher als TCA, aber möglicherweise etwas weniger effektiv [41].

Duloxetin

Diese Substanz wird als **Mittel der ersten Wahl** gesehen und soll zur Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden [37, 49, 52].

Die Analgesie wird durch die präsynaptische Wiederaufnahme-Hemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin und somit einer Verstärkung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahnsysteme erklärt.

Es liegen mehrere Studien und Post-hoc-Analyse vor, die die Wirksamkeit von Duloxetin belegen [55–57]. Eine Dosierung unter 60 mg pro Tag brachte keinen wirksamen Effekt [58].

Duloxetin ist zur Behandlung von neuropathischem Schmerz, depressiven Erkrankungen und ge-

neralisierten Angststörungen zugelassen und sollte vor allem bei der diabetischen Polyneuropathie der Vorzug gegeben werden.

Startdosis initial 30 mg.

Steigerung um 30 mg alle 4–7 Tage, Zieldosis: 60 mg/Tag morgens, MTD 120 mg.

Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen sind selten [58], Übelkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Hyperglykämien (bei Diabetes), CYP-Interaktionen, Dosisanpassung bei Rauchern (Wirkverlust) und bei Rauchstopp, keine Kombination mit Tramadol, Triptanen oder Johanniskrautpräparaten.

Einnahme mit Essen reduziert Übelkeit.

Gegenanzeigen Die gleichzeitige Einnahme von Duloxetin mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert; schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Duloxetin darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden.

Venlafaxin

Venlafaxin kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage nicht zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen als off-label Anwendung erwogen werden.

Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) wie Mirtazapin wird laut deutscher Leitlinie nicht zum Einsatz bei neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen. SSRI wie Citalopram/Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin oder Sertralin sollten nicht in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden [37]. Die Wirkung bei neuropathischem Schmerz konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden [39].

Opioide

In der NeuPSIG-Leitlinie werden **niederpotente Opioide als zweite Wahl** und hochpotente Opioide als dritte Wahl empfohlen [41].

Bei unzureichender Schmerzlinderung unter Medikation erster Wahl, sollte leitliniengereicht zunächst mit einem niederpotenten Opioid (WHO Stufe-2-Analgetika) bzw., falls erforderlich, mit einem hochpotenten Opioid bzw. MOR/NRI (μ-Opoid Rezeptor Agonist und Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer Kombination zB Tapentadol) (WHO Stufe-3-Analgetikum) in retardierter Form begonnen werden. Opioide können auch verwendet werden, wenn eine Begleiterkrankung (z. B. Herzrhythmusstörungen), die gegen ein Erstlinientherapeutikum spricht, vorliegt. Zur Vermeidung einer opioidinduzierten Obstipation sollte immer auch an ein Laxans gedacht werden [59].

Die Expertinnen und Experten der interdisziplinären Gruppe der ÖSG sind der Ansicht, dass Opioide besonders bei starken Schmerzen und für einen raschen therapeutischen Effekt ihren Stellenwert haben [38].

Opioide wirken als Agonisten an μ-Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem. Einige Opioide wirken zusätzlich auf die endogene Schmerzmodulation. Je nach Wirksamkeit werden niederpotente und hochpotente Opioide unterschieden, wobei jeweils die Morphinäquivalenzdosis angegeben wird [49]. Eine antineuropathische Wirksamkeit weisen das schwache Opioid Tramadol sowie die starken Opioide Oxycodon, Buprenophin und Tapentadol auf [60].

Nebenwirkungen Schwindel, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Obstipation, Toleranzentwicklung, opioidinduzierte Hyperalgesie, Suchtpotential.

Tramadol retard

Tramadol ist zugelassen zur Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen. Tramadol wirkt analgetisch und antitussiv, hat über einen großen Dosisbereich keine atemdepressive Wirkung und beeinflusst auch nicht die gastrointestinale Motilität [61].

Die Evidenz ist aufgrund kleiner Teilnehmerzahlen pro Studie und dem resultierenden Risiko von Verzerrungen insgesamt gering, so dass der positive Effekt von Tramadol möglicherweise überschätzt wird [62].

Startdosis 2 (–3) × 50–100 mg oder 1 × 150 mg.

Zieldosis 100–200 mg/d, in 2 (–3) Einzeldosen, MTD 600 mg/d.

Tapentadol retard

Tapentadol wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mäßig starken bis starken akuten oder chronischen Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

In einer Analyse zweier placebokontrollierter Studien zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie konnte durch den Einsatz von Tapentadol eine signifikante Schmerzlinderung erzielt werden [49]. Insgesamt ist jedoch ist die Datenlage zur Therapie des neuropathischen Schmerzes nicht ausreichend [63].

Startdosis 2 (–3) × 50 mg.

Zieldosis 100–200 mg/d in 2 (–3) Einzeldosen, MTD: 500 mg/d.

Oxycodon retard

Oxycodon wirkt aktivierend an μ-, κ- und δ-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Seine therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedie-

rend. Der Wirkstoff gehört zu den Dihydroderivaten des Morphins. Es besitzt eine 3 mal höhere orale Bioverfügbarkeit als andere Opioide [61]. Aus den vorliegenden Daten lässt sich ein moderater Therapievorteil ableiten.

Startdosis 2 (–3) × 5–10 mg.

Zieldosis individuell, MTD bei Tumorpatienten 400 mg/d.

Hydromorphon

Durch die Bindung an μ-Opioidrezeptoren verringert es einerseits die Weiterleitung von Schmerzsignalen in den Nervenzellen und setzt andererseits die Schmerzwahrnehmung im Gehirn (Thalamus und limbisches System) herab. Trotz guter methodischer Qualität kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden, ob Hydromorphon einen Effekt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen hat [37].

Cannabinoide

Können nicht generell zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen werden, da ihr Effekt eher gering ausgeprägt und die Nebenwirkungsrate hoch ist [37, 49]. Kontroverse Ergebnisse, kleine Studie und kurze Studiendauer lassen keine eindeutige Aussage zu. Sie kommen als Drittlinien- bzw. Add-on-Therapie nach Ausschöpfung der anderen empfohlenen Maßnahmen in Betracht [64].

Alpha-Liponsäure

Alpha-Liponsäure kann nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Ein Effekt bei der diabetischen Neuropathie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz bei der diabetischen Neuropathie generell zu empfehlen [37].

Die Anwendung der i.v. Verabreichung konnte bessere Ergebnisse bringen als die orale [65]. Sie wird vor allem bei der Indikation der diabetischen Polyneuropathie angewandt.

Dosierung TD 600 mg über 3 Wochen.

Nebenwirkungen Sehr selten Übelkeit, Erbrechen, Magen/Darm, ZNS (Schwindel), Vegetativum, Allergie/Anaphylaxie.

Nicht Opioidanalgetika

NSAR, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol etc. sollten nicht zur Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Sie können bei Langzeitanwendung gefährliche Nebenwirkungen aufweisen. Die Datenlage zu diesen Medikamenten ist in dieser Indikation gering und brachte keine signifikante Schmerzreduktion [66].

Topische Therapie

Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen sollte auch eine topische Therapie bereits frühzeitig in Betracht gezogen werden, um insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen möglichst zu vermeiden und als adjuvante Therapie die Dosis einer systemischen Medikation zu reduzieren.

Lidocain-Pflaster

Lidocain unterbindet über eine Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle die Entstehung ektoper Aktionspotenziale [67, 68]. Das Lidocainpflaster ist zur Linderung der Symptome neuropathischer Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Infektion bei Erwachsenen zur Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen [41]. Die aktuelle DGN-Leitlinie vom Mai 2019 empfiehlt es grundsätzlich als Zweitlinientherapie bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen.

Startdosis 5 % (700 mg) Pflaster; 10 × 14 cm; 1 × tgl.

Zieldosis 1–3 Pflaster tgl.

Nebenwirkungen Erythem und Unverträglichkeiten am Applikationsort, kaum systemische Nebenwirkungen oder Medikamenteninteraktionen.

Capsaicinpflaster

Die S2-Leitlinie empfiehlt das Hochdosispflaster als zweite Wahl zur Therapie neuropathischer Schmerzen, bei lokalisierten Schmerzen auch als Primärtherapie [37]. Allgemein werden Capsaicinpflaster hinsichtlich ihres schmerzlindernden Effekts in verschiedenen Übersichtsarbeiten als vergleichbar zu anderen Therapieansätzen bewertet [69].

Die Indikation umfasst alle peripheren neuropathischen Schmerzätiologien bei Erwachsenen [70].

Dosierung 179 mg (8 %) kutanes Pflaster 14 × 20 cm; Einmalige Anwendung, evtl. Wiederholung nach 90 Tagen möglich; Anwendung nur unter Aufsicht medizinischen Personals. Entfernung des Pflasters nach 30 min.

1–4 Pflaster pro Anwendung. Eine erneute Anwendung nach weniger als 3 Monaten kann für einzelne Patienten in Betracht gezogen werden (Mindestintervall: 60 Tage).

Nebenwirkungen lokale Hautreaktion (Jucken, Brennen, Pusteln), vermindertes Geschmacksempfinden, Rötung, Tachycardie/Bradycardie, Blutdruckanstieg.

Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS)

Kann aufgrund der fehlenden Evidenz nicht empfohlen werden; da Einzelstudien eine Wirksamkeit nahelegen, kann der Einsatz in Einzelfällen erwogen werden [71].

Multimodale Schmerztherapie

Psychotherapeutische Interventionen

Psychotherapeutische Behandlungsansätze können in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Obwohl die Evidenz der Schmerzreduktion nicht belegt ist, stellt die Schmerzpsychotherapie eine wichtige Therapieoption dar [37].

Physiotherapie

Sollte zur Ergänzung einer Medikation zur Verbesserung von Stand, Gang und Gleichgewicht und zum gezielten Training der Muskelkraft erfolgen [52, 72]. Die Evidenzlage der Physiotherapie ist bisher gering, es gibt jedoch zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der einzelnen Techniken.

Ergotherapie

Zur Verbesserung der Feinmotorik können ergotherapeutische Maßnahmen eingesetzt werden.

Akupunktur

Dass Akupunktur Nerven schützen kann, zeigt eine aktuelle Studie bei chemotherapie-induzierter Polyneuropathie. Wie die gezielten Reize der Akupunktur wirken, ist noch unklar. Mit einer Wärmeleitkamera lässt sich zeigen, dass die behandelten Regionen während einer Akupunktur durchblutet sind. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl, dem kurzen Follow-up und dem monozentrischen Design müssen weitere Studien die Daten belegen [73].

Eine Meta-Analyse von 25 randomisierten Studien in China kam zum Schluss, dass Akupunktur die globalen Schmerzsymptome verbesserte, im Gegensatz zu Vitamin B-Gabe oder im Vergleich zu keiner Therapie [74].

Invasive Verfahren

Spinal Cord Stimulation (SCS)

SCS kann in Erwägung gezogen werden, wenn andere Therapieversuche keine ausreichende Schmerzerleichterung bringen [75, 76]. Diese Methode ist für den Einsatz bei therapierefraktärem Schmerz bei Polyneuropathie empfohlen [77].

Spinalganglienstimulation (DRG)

Diese kann bei therapierefraktärem Schmerz in Erwägung gezogen werden, jedoch findet man in der Literatur nur limitierte Daten mit einem anzunehmenden Bias. Neue, unabhängige Daten sind wünschenswert [78, 79].

Zusammenfassung der medikamentösen Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie (Tab. 1)

Medikamente und Dosierungen bei Neuropathischen Schmerzen [36, 38].

Bitte jeweils die Fachinformationen beachten!

Therapie der autonomen Neuropathie

Auch bei der autonomen Neuropathie gelten die gleichen Grundsätze, wie bei der diabetischen sensomotorischen Neuropathie. Es liegen leider nur wenige größere kontrollierte Studien zur Pharmakotherapie der symptomatischen autonomen Neuropathie, mit Ausnahme der erektilen Dysfunktion, vor.

Die symptomatische Pharmakotherapie an verschiedenen Organ- und Funktionssystemen ist in der Regel durch entsprechende Spezialisten im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit einzuleiten [47].

Kardiovaskuläre autonome Neuropathie (CAN)

Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (z. B. Pindolol) und trizyklische Antidepressiva in antidepressiv wirksamer Dosierung (z. B. Amitriptylin, Imipramin) sollten bei Patienten mit KADN aufgrund ihres ungünstigen Einflusses auf die HRV und der erhöhten Gefahr von Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden. Körperliches Training, Kompressionsstrümpfe oder liberalisierter Kochsalzkonsum werden bei orthostatischer Hypotonie empfohlen. Bei Sinustachycardie sollten kardioselektive Betablocker verschrieben werden [47, 80].

Autonome Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

Messbare gastrointestinale Funktionsstörungen, die jedoch zu keinerlei Beschwerden oder Beeinträchtigungen führen, sind nicht therapiebedürftig. Bei diabetischer Gastropathie in Form einer beschleunigten Magenentleerung sollten mehrere kleine Mahlzeiten mit Vermeidung von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten empfohlen werden. Patienten mit einer diabetischen Gastroparese soll eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit reduzierter Fettzufuhr und wenig Ballaststoffen. Prokinetika (Metoclopramid und Domperidon) können als Off-Label-Use probiert werden. Teilweise werden auch Antiemetika (Antihistaminika, 5-HT3-Antagonisten) bei ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen verordnet.

Bei Reflux wird die Verwendung von Protonenpumpenhemmern empfohlen [80].

Allgemeine Maßnahmen wie ausreichendes Kauen und aufrechte Körperhaltung beim Essen sind die Basis der Therapie.

Autonome Neuropathie am Urogenitaltrakt

Diabetische Zystopathie kann durch Verhaltensmodifikation, Elektrostimulation oder Biofeedback oft positiv beeinflusst werden. Insgesamt sind die Symptome

Tab. 1 Medikamentöse Therapie der schmerzhaften PNP

ARZNEISTOFF	STARTDOSIS	AUFDOSIERUNG ZIELDOSIS (ZD) MAXIMALDOSIS (MTD)	BESONDERHEITEN UND WICHTIGE NEBENWIRKUNGEN
Medikation 1. WAHL:			
Gabapentin	3 × 100mg bzw. 1 × 300mg (Beginn mit abendlicher Dosis)	Täglich um 300 mg steigern bis 1200 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 600 mg steigern ZD 1200–3600 mg/d, 3–4 Dosen MTD 3600 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit, periphere Ödeme, kaum Interaktionen, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn
Pregabalin	2 × 50–75 mg (Beginn mit abendl. Dosis)	Nach 3–7 Tagen Steigerung um 50–75 mg auf 150 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 150 mg steigern ZD 150–600 mg/d, 2 Dosen MTD 600 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit, periphere Ödeme, Gewichtszunahme, wirkt anxiolytisch, kaum Interaktionen, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn
Amitriptylin	10–25 mg (abends)	10–25 mg alle 7 Tage ZD 25–75 mg/d, bei Depression 75–150 mg/d, Einzeldosis MTD 150 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Sedierung, Sturzgefahr, Miktions- und Akkomodationsstörungen, Hypotonie, Gewichtszunahme, CYP-Interaktionen, langsame Aufdosierung, kardiale NW (EKG Kontrolle)
Duloxetin	30–60 mg (morgens)	30 mg alle 4–7 Tage ZD 60 mg/d morgens MTD 120 mg/d	Übelkeit und Erbrechen, Mundtrockenheit, Blutdruckanstieg, CYP-Interaktionen, Dosisanpassung bei Rauchern, keine Kombi mit Tramadol, Triptanen oder Johanniskraut
Medikation 2. WAHL			
Lidocain Pflaster	5 % (700 mg) 1 × tgl. Bis zu 12 h Pause	1–3 Pflaster täglich	Erythem und Unverträglichkeitsreaktionen am Applikationsort, kaum systemische NW
Capsaicin Pflaster	8 % (179 mg) 1 × 30 min; 90 Tage Pause	1–4 Pflaster pro Anwendung alle 3 Monate oder später	Erythem, Rötung, Brennschmerz und Unverträglichkeitsreaktionen am Applikationsort, temporäre Schmerzzunahme ggf. Blutdruckanstieg, keine systemischen Nebenwirkungen oder Medikamentenwechselwirkungen
Tramadol retard	2–3 × 50–100 mg	50–100 mg alle 3–4 Tage ZD 100–200 mg/d, 2–3 Dosen MTD 600 mg/d	Übelkeit, Hypotonie, Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion, keine Kombi mit serotonergen Substanzen oder Duloxetin
Tapentadol retard	2 × 50 mg	100 mg alle 3–4 Tage ZD 100–200 mg/d, 2–3 Dosen MTD 500 mg/d	Übliche Opioid-NW bei geringerer Obstipation und Absetzproblematik
Medikation 3. WAHL			
Carbamazepin	100–400 mg (abends)	200 mg alle 3–7 Tage ZD 600 mg/d, 2 Dosen MTD 1200 mg/d	Kognitive Beeinträchtigung, Blutbildveränderungen, Leberschäden, Hyponatriämie, Hautausschlag, Medikamenteninteraktionen wegen Enzyminduktion, langsame Aufdosierung nötig
Oxycodon retard	2–3 × 5–10 mg	Individuell MTD Tumorpat. 400 mg/d	Übliche Opioid-NW, Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz
Buprenorphin TTS	5–20 µg/h	Individuell	Übliche Opioid-NW, keine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion
Botolinumtoxin	–	–	–

und die Folgen der diabetischen Zystopathie durch eine medikamentöse Therapie nur eingeschränkt beeinflussbar. Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten Zystopathie sind Harnwegsinfektionen bei Menschen mit Diabetes mellitus als kompliziert zu werten [18].

Bei erektiler Dysfunktion ist eine Vermeidung medikamentöser Nebenwirkungen oberstes Ziel. Als Therapie der ersten Wahl werden 5-Phosphodiesterase-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil) empfohlen. Bei unzureichender Wirkung stehen Erektionshilfen oder Schwellkörperinjektionstherapien zur Verfügung.

Diabetischer Fuß

Das diabetische Fußsyndrom gehört zu den schwerwiegendsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Definiert ist das diabetische Fußsyndrom als Ulzeration, Infektion oder Gewebsdestruktion an der unteren Extremität bei Menschen mit Diabetes mellitus verursacht durch eine Neuropathie und/oder peripher arterielle Verschlusskrankheit [1].

19–34 % aller Menschen mit Diabetes entwickeln im Laufe der Erkrankung ein Ulkus und die weltweite Prävalenz liegt bei 2–10 % [81].

Das diabetische Fußsyndrom ist die Hauptursache für nichttraumatische Amputationen, rund 40–60 % aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Menschen mit Diabetes durchgeführt [82].

Tab. 2 Diagnostische Kriterien für PAVK. (Entsprechend ABI [55])

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

Pathogenese

Die Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms ist multifaktoriell. 90 % aller Menschen mit Diabetes mellitus und diabetischem Fußsyndrom haben eine sensomotorische Neuropathie. Eine peripher arterielle Verschluss Krankheit liegt bei mindestens 50 % der Fälle vor [83].

Der Verlust der Warn/Schutzfunktion durch die eingeschränkte oder fehlende Sensibilität (LOPS = Loss of protective sensation), Fußdeformitäten und eine eingeschränkte Mobilität der Gelenke führt zu einer abnormalen biomechanischen Belastung des Fußes. Dieser erhöhte Druck führt zur Bildung von Hyperkeratosen (Kallus) mit möglicher Blasenbildung oder Einblutung und daraus resultierenden Ulzerationen.

Neben der abnormen biomechanischen Belastung mit konsekutiven Ulzerationen sind Mikrotraumata eine weitere häufige Ursache von Ulzerationen. Mikrotraumata entstehen meist durch nicht passendes Schuhwerk, eine falsche Fußpflege (Verletzung beim Kürzen der Nägel) oder thermische Verletzungen durch Verbrennungen (z. B. durch zu heißes Badewasser oder Sauna) aber auch Erfrierungen.

Die Neuropathie spielt aufgrund ihrer zusätzlich bestehenden psychologischen Komponente eine wesentliche Rolle.

Die peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist ein wichtiger Risikofaktor für eine schlechte Wundheilung und ein hohes Amputationsrisiko. Bei Patienten mit neuro-ischämischen Ulzerationen ist zu beachten, dass meist die klassische Symptomatik der Claudicato intermittens aufgrund der bestehenden Neuropathie fehlt. Daher muss jede Ulzeration beim Menschen mit Diabetes angiologisch abgeklärt werden.

Ein pathologischer Arm Bein Index ABI ist prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse und geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher [84]. Bei nicht-konklusivem ABI (Tab. 2) sollte als nächster diagnostischer Schritt eine Duplexsonographie der peripheren Arterien inklusive Analyse des Dopplerspektrums erfolgen [85]. Sollte auch die Duplexsonographie zu keiner definitiven Diagnose führen bzw. eine Revaskularisierung angestrebt werden, ist die Durchführung nicht-invasiver und invasiver angiographischer Verfahren (MR-Angiographie, CT-Angiographie, konventionelle intraarterielle Angiographie) indiziert. Das für den individuellen Patienten optimale bildgebende Verfahren wird in Abhängigkeit von Co-Morbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) und lokaler Expertise gewählt [84].

Prävention

Primäres Ziel bei der Behandlung von Menschen mit Diabetes ist die Prävention von mikro und makrovaskulären Spätkomplikationen durch eine optimale Stoffwechselkontrolle und Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Zur Prävention des diabetischen Fußsyndroms gibt es 5 Schlüsselelemente:

1. Identifikation eines Risikofußes
2. Regelmäßige Inspektion und Untersuchung des Risikofußes
3. Schulung des Patienten, dessen Angehörige und im Gesundheitsbereich arbeitende Personen
4. Tragen von geeignetem Schuhwerk
5. Behandlung von präulzerösen Läsionen wie z. B.: Hornhautschwielen

Die Identifikation eines Risikofußes erfolgt nach Tab. 3. Eine fehlende protektive Wahrnehmung (LOPS = Loss of protective sensation) wird im Regelfall durch die Anamnese und durch ein Neuropathie Screening diagnostiziert. Meist erfolgt in der Praxis aus Zeitgründen das Neuropathie Screening durch Bestimmung des Vibrationsempfinden und des Berührungsempfinden mittels Monofilament. Andere Untersuchungen hinsichtlich der Neuropathie sind nur in Ausnahmefällen notwendig. Liegt eine bekannte Neuropathie, PAVK, Fußdeformität, stattgehabtes Ulkus/Amputation vor, besteht immer ein erhöhtes Ulkusrisiko. Ein Neuropathiescreening muss dann nicht mehr durchgeführt werden. Die Füße müssen jedoch regelmäßig von medizinischem Fachpersonal inspiziert werden. Hinsichtlich einer möglichen PAD sollten bei vermeintlich gesundem Fuß zumindest einmal jährlich eine Überprüfung der Fußpulse stattfinden.

Die Screening Intervalle basieren auf Expertenmeinung.

Aufgrund des Neglects für ihre Erkrankung sollten bei der Schulung beziehungsweise Aufklärung über das diabetische Fußsyndrom, wenn möglich Angehörige einbezogen werden. Präventiv sollten die Füße einmal täglich vom Betroffenen oder mit Hilfe von Angehörigen kontrolliert werden (auch die Zehenzwischenräume). Die Hautpflege erfolgt mit ureahaltigen Pflegecremen. Geeignetes Schuhwerk ist zur Prävention essentiell. Prinzipiell neigen Menschen mit Neuropathie dazu zu enges Schuhwerk zu bevorzugen, da sie das Gefühl haben damit besser gehen zu können. Ist die Fußdeformität nicht zu ausgeprägt, sind Konfektionsschuhe mit Weichbettungseinlagen geeignet. Bei einer ausgeprägten Fußdeformität müssen orthopädische Maßschuhe angepasst werden. Vor dem Anziehen der Schuhe ist der Schuh auf Fremdkörper zu überprüfen. Zu vermeiden sind barfuß oder mit dün-

Tab. 3 Risikostratifizierung für ein Ulkus am Fuß bei Menschen mit Diabetes. (Adaptiert nach www.Iwgdf.org; Mit freundlicher Genehmigung von Universimed)

Kategorie	Ulkusrisiko	Charakteristik	Screening[a]
0	Sehr niedrig	Keine fehlende protektive Wahrnehmung	Einmal jährlich
1	Niedrig	Fehlende protektive Wahrnehmung *oder* Periphere Durchblutungsstörung	Alle 6–12 Monate
2	Moderat	Fehlende protektive Wahrnehmung und periphere Durchblutungsstörung *oder* Fehlende protektive Wahrnehmung und Fußdeformation *oder* Periphere Durchblutungsstörung und Fußdeformation	Alle 3–6 Monate
3	Hoch	Fehlende protektive Wahrnehmung oder periphere Durchblutungsstörung und ein oder mehrere folgende Faktoren:	Alle 1–3 Monate
		Früherer Fußulkus	
		Amputation unterer Extremität (klein oder groß)	
		Terminale Niereninsuffizienz	

nen Socken zu gehen, da Fremdkörper zu Verletzungen führen können. Wärmedecken und ein zu heißes Fußbad gehen mit einer hohen Verbrennungsgefahr einher. Auf eine korrekte und verletzungsfreie Nagelpflege ist zu achten [1, 83].

Als präulzeröse Läsionen bezeichnet man Hyperkeratosen oder Nagelfehlstellungen. Insbesondere Hyperkeratosen müssen regelmäßig entfernt werden. Dies sollte durch eine professionelle Fußpflege erfolgen. Aufgrund des häufig vorhandenen sozioökonomischen Nachteils von Menschen mit Diabetes ist dies nicht immer möglich.

Bei der klinischen Untersuchung von Füßen in der Risikokategorie 1–3 sollte auf folgendes geachtet werden:

1. Hautfarbe, Temperatur, Hornhautschwielen, Ödeme, Muskelatrophien
2. Fußdeformitäten wie Krallenzehen, verändertes Längs- und Quegewölbe, prominenter Mittelfußbereich, abnorme Knochenvorsrpünge
3. Ist korrektes Schuhwerk vorhanden
4. Adäquate Fußhygiene
5. Evaluierung ob eine korrekte Fußpflege durch den Patienten selbst durchgeführt werden kann
6. Aktuelles Wissen zum diabetischen Fußsyndrom

Evaluierung von Fußulzerationen

Das diabetische Fußsyndrom sollte standardisiert evaluiert werden, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Klassifikation von Ulzerationen

Es gibt verschieden Scores um Ulzerationen bei Menschen mit Diabetes zu klassifizieren. Von der IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) [86] wird der SINBAD score empfohlen, da er einfach anzuwenden ist (Tab. 4).

In einer multizentrischen Studie zeigte sich eine deutliche Verlängerung in der Zeit bis zur Abheilung bei einem SINBAD Score von 2–3. Bei einem Score von 3 und mehr ist eine Abheilung oft unwahrscheinlich [87].

Durch die klinische Untersuchung kann zumindest teilweise ein Ulkus einer im Vordergrund stehenden Pathophysiologie zugeordnet werden Ein neuropathisches Ulkus präsentiert sich an bekannten Prädilektionsstellen vor allem im Bereich der Köpfe der Os metatarsalia oder an den Zehenspitzen beziehungsweise dorsal an den Interphalangeal Gelenken. Die Ulzerationen sind meist rund, wie ausgestanzt mit einer umgebenden Hyperkeratose. Die Hyperkeratose ist Ausdruck einer Druckbelastung. Das ischämische Ulkus ist meist akral lokalisiert im Sinne einer Nekrose. Da neuro-ischämische Ulzerationen häufig sind und es klinisch kaum möglich ist, dies zu differenzieren, muss wie schon beschrieben jedes Ulkus angiologisch abgeklärt werden.

Tab. 4 SINBAD Klassifikation

Kategorie	Definition	Punkte
Ulkuslokalisation	Vorfuß	0
	Mittelfuß oder Rückfuß	1
Ischämie	Zumindest ein Puls tastbar	0
	Klinischer Hinweis auf Durchblutungsstörung	1
Neuropathie	Keine Neuropathie	0
	Neuropathie	1
Infektion	Keine Infektion	0
	Infektion	1
Ulkusgröße	Ulkus keiner 1 cm^2	0
	Ulkus größer 1 cm^2	1
Ulkustiefe	Oberflächliches Ulkus	0
	Ulkus mit Sehen oder Muskelbeteiligung oder tiefer	1
Maximale Punktezahl		6

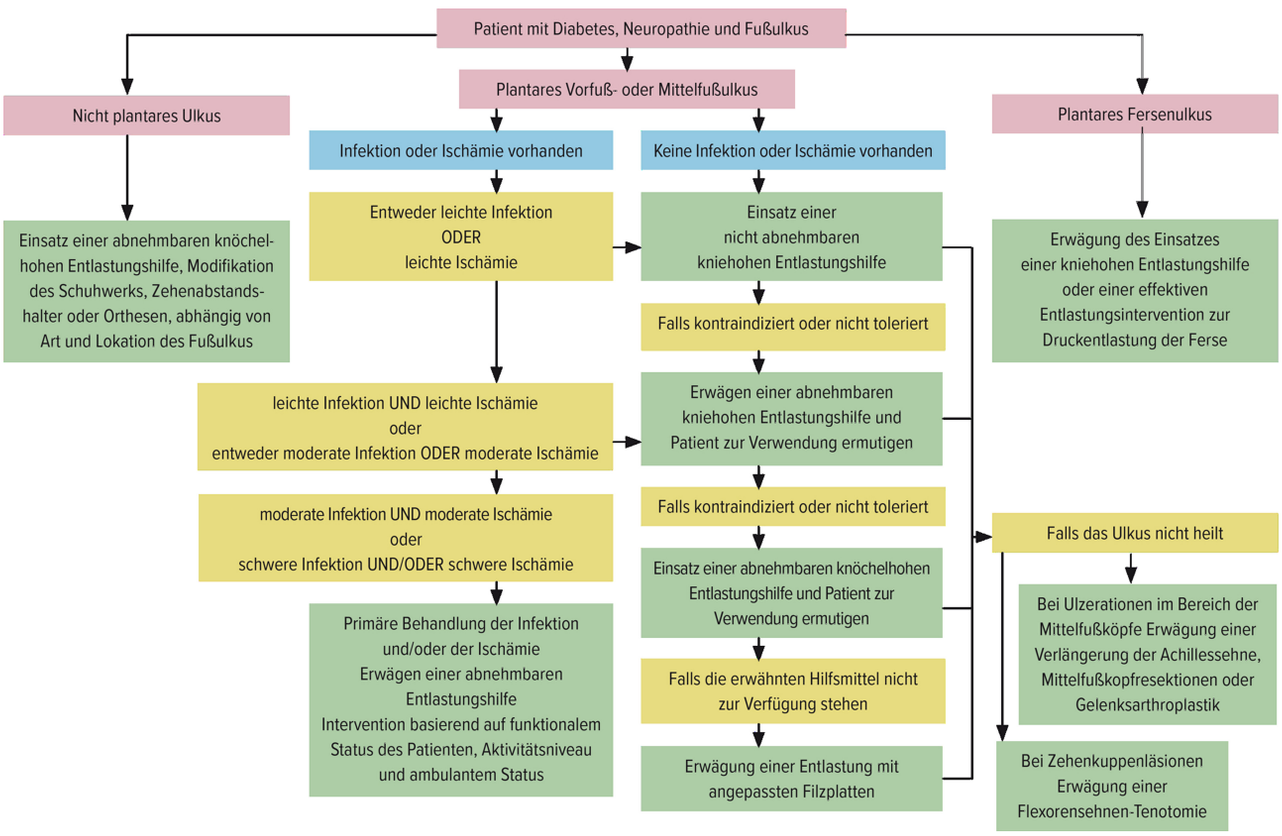


Abb. 1 Einteilung von Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom. (Mit freundlicher Genehmigung von Universimed, adaptiert nach www.iwgdf.org; Temp. > 38 oder 36 = Körpertemperatur)

Infektion

Jede Infektion kann den Fuß des Menschen mit Diabetes gefährden. Daher müssen Ulzerationen regelmäßig klinisch auf das Vorhandensein einer Infektion evaluiert werden. Da alle Ulzerationen kolonisiert sind, basiert die Diagnose einer Infektion auf dem Vorhandensein von mindesten zwei entsprechenden klinischen Zeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz). Sind Infektionszeichen vorhanden erfolgt die Einteilung der Infektion nach Abb. 1. Infektionen müssen prompt therapiert werden.

Osteomyelitis (OM)

Infektionen des Knochens per continuitatem am Fuß treten häufig auf. Die knöchernen Strukturen liegen nahe an der Oberfläche. Die Diagnose gestaltet sich immer wieder schwierig. Beim DFS ist eine „Probe to bone“ obligatorisch. Mit einer Sonde oder ähnlichem Instrument wird versucht, ob der Knochen tastbar ist. Ist kein Knochen tastbar, ist eine Osteomyelitis eher unwahrscheinlich. Die „Probe to bone“ ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und daher schwer reproduzierbar.

Besteht der Verdacht auf eine OM ist der nächste diagnostische Schritt ein konventionelles Röntgen, da überall verfügbar. Kann im Röntgen die Diagnose nicht bestätigt werden, aber der Verdacht auf eine Knochenbeteiligung weiterhin besteht, ist die Magnetresonanzuntersuchung das Mittel der Wahl mit der höchsten Spezifität und Sensitivität [88, 89].

Therapie

Aufgrund seiner Komplexität benötigt das diabetische Fußsyndrom immer einen multiprofessionellen Behandlungsansatz.

Therapieziel

Die Definition eines auf das Individuum zugeschnittenen Therapieziels abhängig von Begleiterkrankungen und der Lebenserwartung ist essentiell. Neben der Abheilung einer Ulzeration kann auch die Erhaltung der Mobilität beziehungsweise eine Amputations- und Infektionsvermeidung im Vordergrund stehen.

Druckentlastung

Der Grundpfeiler in der Behandlung von Ulzerationen, welche durch vermehrten biomechanischen Stress verursacht wurden, ist die Druckentlastung der Läsion. Ist das Therapieziel die Abheilung der Läsion ist dies die wichtigste und zugleich im täglichen Leben am schwersten umsetzbare therapeutische Maßnah-

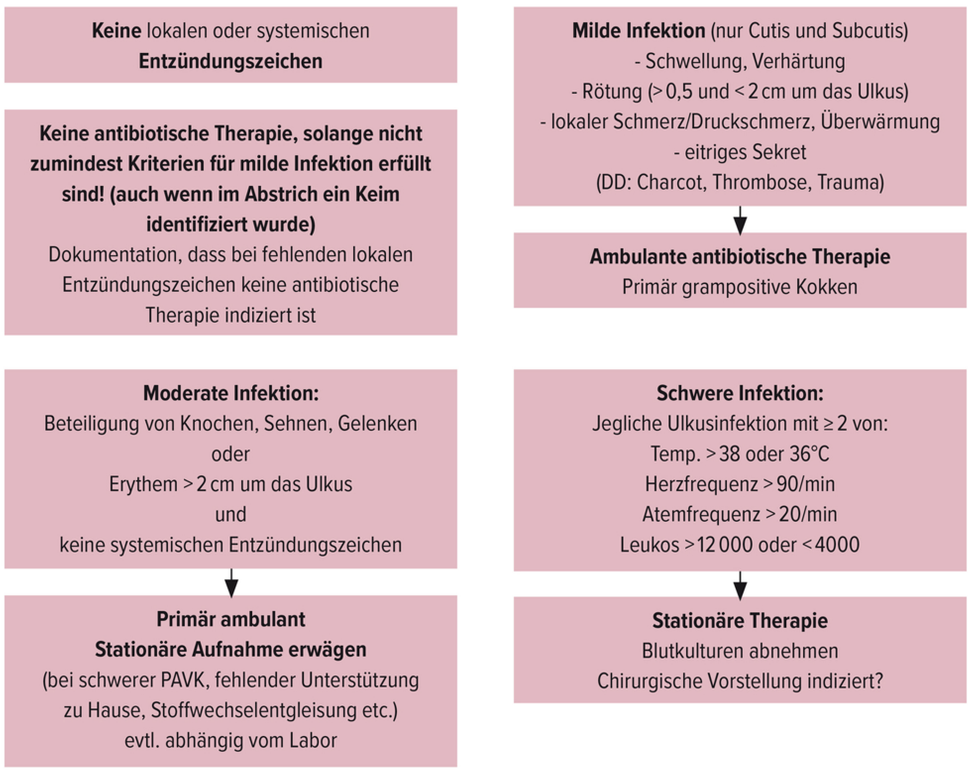


Abb. 2 Druckentlastung beim diabetischen Fußsyndrom. (Aadaptiert nach www.iwgdf.org; Mit freundlicher Genehmigung durch Universimed)

me Es gilt der Leitsatz: „Hit hard and early" Der Goldstandard bei der Entlastung ist ein Vollkontaktgips. Seine Überlegenheit wurde in mehreren randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Dieser garantiert eine Druckentlastung 24 h am Tag. Wird dieser vom Patienten mit einem DFS nicht akzeptiert oder toleriert kann eine abnehmbare Vakuum-Schiene (z. B VACO®Cast) in Betracht gezogen werden. In der Step down Therapie folgen als Empfehlung anpassbare Verbandsschuhe (z. B.: WCS® Verband Schuh). Eine individualisierte Druckentlastung kann nach Abb. 2 erfolgen. Jegliche Form von Vorfuß-Entlastungsschuhen sind aufgrund der Sturzgefahr obsolet.

Peripher arterielle Verschlußkrankheit

Nach weiterführender stadiengerechter Diagnostik und konklusiver Darstellung der arteriellen Strombahn (Duplexsonographie, MRA, CTA) gilt die Revaskularisation als zentrales Ziel bei vorhandenen Stenosen. Der optimale Behandlungsmodus (endovaskulär vs. operativ vs. Hybrid-Verfahren) sollte in einem interdisziplinären Gefäßboard festgelegt werden.

Infektion

Milde und moderate Infektionen werden im Regelfall 2 Wochen und eine schwere Infektion 3 Wochen antibiotisch je nach vorhandener Resistenzlage therapiert. Wenn möglich sollte immer ein Keimnachweis angestrebt werden. Eine Gewebsprobe ist einem tiefen Wundabstrich vorzuziehen. Bei einer milden Infektion sollte eine empirische Antibiose mit Substanzen gegen Staphylokokkus aureus und Streptokokken begonnen werden. Bei moderaten bis schweren Infektionen muss sowohl das gram-positive, als auch das gram-negative Spektrum an möglichen Keimen abgedeckt werden. Gegebenenfalls muss auch eine chirurgische Nekrektomie evaluiert werden [90].

Die Therapiedauer einer Knocheninfektion liegt in der Regel bei 6 Wochen. Auch hier sollte eine Keimgewinnung mit Antibiogramm angestrebt werden. Führt eine antibiotische Therapie nicht zum Erfolg, muss eine chirurgische Sanierung der Osteomyelitis je nach Therapieziel des Patienten in Betracht gezogen werden. Bei Amputation muss immer bedacht werden, dass selbst Minor Amputationen wieder zu neuen Ulzerationen durch eine veränderte Biomechanik am Fuß führen können. Man spricht hierbei auch von Transfer-Ulzerationen.

Lokaltherapie

Die feuchte Wundbehandlung gehört zu den Standards bei der Behandlung von Ulzerationen. Die Evidenz zu Vorteilen einzelner Verbandsstoffe ist sehr dünn. Primär gilt, dass die Verbandsauswahl je nach Wundstadium und Exsudation erfolgt. Trockene Nekrosen sollten trocken gehalten werden.

Vorhandene Hyperkeratosen, Beläge und nekrotisches Gewebe sollten mechanisch entfernt werden. Beim scharfen Debridement zeigte eine Studie einen Vorteil gegenüber der einer Standardtherapie. Ein en-

zymatisches Debridement brachte im Vergleich zu Hydrogel keinen Vorteil. Studien zur Madentherapie sind mit einem hohen Bias verbunden und somit ist keine Beurteilung hinsichtlich eines Zusatznutzen möglich [91]. Auch Wundauflagen mit Wirkstoffen inklusive Silber zeigten keinen eindeutigen vorteilhaften Nutzen. Ein Cochrane Review aus dem Jahre 2017 bestätigt lediglich, dass antimikrobielle Wundauflagen die Heilungsrate verbessern könnten. Der Evidenzgrad ist jedoch niedrig [92].

Eine Wundauflage mit einer Sucrose Octasulfat Imprägnierung zeigte bei nicht infizierten neuroischämischen Fußulzerationen einen signifikanten Vorteil [93]. Biotechnologische Ansätze wie Hautersatz oder allogenes plättchenreiches Plasma zeigten Vorteile bei geringer Qualität der Evidenz[94].

Die Stosswellentherapie zeigte in einer Metaanalyse einen leichten Vorteil gegenüber der Standardtherapie [95, 96].

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) Therapie wird ebenfalls kontroversiell diskutiert und kann daher in Speziallfälen zur Anwendung kommen. Eine Vac Therapie ist bei postoperativen Wunden ebenfalls erwägbar.

Diabetische Neuro-Osteoarthopathie – Charcot Fuß

Die diabetische Charcot-Osteoarthopathie (DNOAP: diabetische Neuro-Osteoarthropathie) ist die komplexeste und schwerwiegendste Fußkomplikation. Die Ätiopathogenese ist nicht im Detail geklärt. Die Inzidenz liegt bei 0,3 % pro Jahr.

Ein Charcot Fuß präsentiert sich in der akuten Phase als rot, geschwollen und überwärmt. Es besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Fußdeformität durch das Auftreten von Spontanfrakturen [97, 98]. Zehn bis fünfzehn Prozent der Betroffenen klagen über Schmerzen. In der akuten Phase der Erkrankung besteht immer die Gefahr, dass die Fußdeformität voranschreitet oder es durch das Abkippen von Knochenfragmenten zu chronischen Ulzerationen kommt. Die Amputationsgefahr ist hoch. Die diabetische Neuro-Osteoarthropathie tritt meist im Mittefußbereich auf, kann aber auch an anderen Lokalisationen wie z. B. im Sprunggelenk manifestieren.

Die Diagnose erfolgt primär klinisch. Die Bildgebung wie Röntgen oder MR kann bei der Diagnose zu Problemen führen. Ziel einer Behandlung ist es, den akuten Charcot Fuß in eine chronisch inaktive Form zu überführen. Der chronisch inaktive Charcot Fuß ist wieder belastbar.

Die einzige derzeit anerkannte Behandlungsoption ist eine Druckentlastung für 6–12 Monate, welche im Regelfall mit einem Vollkontaktgips durchgeführt wird. Das Vorliegen eines chronisch inaktiven Charcot Fußes kann angenommen werden, wenn die Rötung und das Ödem sich zurückgebildet hat und der Temperaturunterschied zum nicht betroffenen Fuß unter 2 °C liegt. Der Fuß kann dann mit einem orthopädischen Maßschuh zur Verhinderung von Ulzerationen versorgt werden. Rezidive oder das Auftreten an der kontralateralen Extremität sind keine Seltenheit.

Ein Carcot Fuß sollte immer in einem Zentrum mit entsprechender Expertise versorgt werden.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt G. Köhler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Advisory Boards erhalten: Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Amgen, Eli Lilly, Astra Zeneca, Viatris. M. Eichner, H. Abrahamian, M. Kofler, W. Sturm und A. Menzel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):105–18.
2. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41.
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012;11(6):521–34.
4. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993;36(2):150–4.
5. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Med. 2009;10(2):393–400.
6. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes. 1989;38(11):1456–61.
7. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology. 1992;42(6):1164–70.

8. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993;43(4):817–24.
9. van de Poll-Franse LV, Valk GD, Renders CM, Heine RJ, van Eijk JTM. Longitudinal assessment of the development of diabetic polyneuropathy and associated risk factors. Diabet Med. 2002;19(9):771–6.
10. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(Suppl 1):8–14.
11. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. Diabetologia. 1999;42(7):773–88.
12. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. Nat Rev Neurol. 2011;7(10):573–83.
13. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RR, Baba M, Hohman TC, Yabe-Nishimura C, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. Brain. 2001;124(Pt 12):2448–58.
14. Hoeldtke RD, Bryner KD, VanDyke K. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. Clin Auton Res. 2011;21(1):19–28.
15. Khan A, Shafiq I, Hassan Shah M. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type II diabetes mellitus on metformin: A study from Khyber Pakhtunkhwa. Cureus. 2017;9(8):e1577.
16. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rsheed AM, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. PLoS ONE. 2018;13(10):e204420.
17. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):27–38.
18. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. Curr Diab Rep. 2001;1(3):216–27.
19. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26(5):1553–79.
20. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):629–38.
21. Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. Phys Ther. 1996;76(1):68–71.
22. Meijer JWG, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. Diabetes Care. 2003;26(3):697–701.
23. Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. Diabet Med. 2003;20(5):368–74.
24. Bolton CF, Remtulla H, Toth B, Bernardi L, Lindsay RM, Maryniak O, et al. Distinctive electrophysiological features of denervated muscle in uremic patients. J Clin Neurophysiol. 1997;14(6):539–42.
25. Kofler M, Leis AA, Valls-Solé J. Cutaneous silent periods—Part 1: Update on physiological mechanisms. Clin Neurophysiol. 2019;130(4):588–603.
26. Casanova-Molla J, Valls-Solé J. Electrodiagnostic testing of small fiber neuropathies: A review of existing guidelines. J Clin Neurophysiol. 2020;37(4):288–93.
27. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2010;17(7):903–e49.
28. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CHM, Morgan P, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. Diabetologia. 2003;46(5):683–8.
29. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, et al. Psychosocial factors and diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;129(S 01):S91–105.
30. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rieß land-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Kautzky A, et al. Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):186–95.
31. Morbach S, Lobmann R, Eckhard M, Müller E, Reike H, Risse A, et al. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetol Stoffwechsel. 2020;15(S 1):S206–15.
32. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: Estimates of the INTERPRET-DD study. Front Public Health. 2020;8:534372.
33. Vas PRJ, Papanas N. Diabetic peripheral neuropathy and depression: dancing with wolves?—Mini-review and commentary on Alghafri et al. "Screening for depressive symptoms amongst patients with diabetic peripheral neuropathy". Rev Diabet Stud. 2021;17(1):17–20.
34. Elgendy R, Deschênes SS, Burns RJ, Levy M, Schmitz N. Alcohol consumption, depressive symptoms, and the incidence of diabetes-related complications. J Diabetes. 2019;11(1):14–22.
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement_1):S185–S94.
36. Gillhausen K, Freynhagen R, Maihöfner C. DIAGNOSE UND THERAPIE NEUROPATHISCHER SCHMERZEN:EINE PRAKTISCHE HILFE FÜR DEN HAUSÄRZTLICHEN ALLTAG. https://docplayer.org/123308213-Diagnose-und-therapie-neuropathischer-schmerzen.html. Zugegriffen: 30. Okt. 2022.
37. Schlereth T. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. https://dgn.org/leitlinien. Zugegriffen: 30. Okt. 2022, (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie).
38. Graggober G, et al. CHRONISCHE PERIPHERE NEUROPATHISCHE SCHMERZEN: Diagnose und Therapie in der Praxis. Schmerz Nachrichten, Bd. 1d. 2020.
39. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. Rev Neurol (Paris). 2019;175(1–2):46–50.
40. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):661–9.
41. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162–73.

42. Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. Postgrad Med. 2021;133(1):1–9.
43. González-Duarte A, Lem M, Díaz-Díaz E, Castillo C, Cárdenas-Soto K. The efficacy of pregabalin in the treatment of prediabetic neuropathic pain. Clin J Pain. 2016;32(11):927–32.
44. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017; https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4/full.
45. Moore A, Derry S, Wiffen P. Gabapentin for chronic neuropathic pain. JAMA. 2018;319:818.
46. PharmNet.Bund. PharmNet.Bund – Arzneimittel-Informationssystem. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html. Zugegriffen: 30. Okt. 2022.
47. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. Diabetol Stoffwechs. 2021;16(Suppl 2):S336–S50.
48. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. Diabetologia. 1969;5(4):215–8.
49. Sachau J, Fabig SC, Rehm S, Baron R. Therapie der Polyneuropathie—autonome Symptome und Schmerzen. Internist. 2020;61(3):270–6.
50. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD6044.
51. Redaktion Deutsches Ärzteblatt DÄG. Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen. Deutsches Ärzteblatt. 2016. https://www.aerzteblatt.de/archiv/181963/Pharmakotherapie-chronischer-neuropathischer-Schmerzen. Zugegriffen: 30. Okt. 2022.
52. Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Interdisziplinäre Diagnostik – multimodaleTherapie. In: Praktische Schmerzmedizin. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
53. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;7:CD8242.
54. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(9):639–49.
55. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005;116(1–2):109–18.
56. Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clin Ther. 2007;29(Suppl):2536–46.
57. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. BMC Neurol. 2008;8:29.
58. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD7115.
59. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol. 2012;23(1):200–5.
60. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, et al. Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. Schmerz. 2015;29(1):109–30.
61. Gelbe Liste. Gelbe Liste Pharmindex Online. 2022. https://www.gelbe-liste.de/. Zugegriffen: 30. Okt. 2022.
62. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD3726.
63. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. Clin Drug Investig. 2015;35(2):95–108.
64. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain. 2018;22(9):1547–64.
65. Çakici N, Fakkel TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 2016;33(11):1466–76.
66. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5(10):CD10902.
67. Maihöfner CG, Heskamp MLS. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. Eur J Pain. 2014;18(5):671–9.
68. Prudhomme M, Legras A, Delorme C, Lansaman T, Lanteri-Minet M, Medioni J, et al. Management of neuropathic pain induced by surgery: Review of the literature by a group of experts specialized in pain management, anesthesia and surgery. J Visc Surg. 2020;157(1):43–52.
69. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8 % patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. Clin Ther. 2017;39(4):787–803.e18.
70. Fachinformation-Qutenza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qutenza-epar-product-information_de.pdf. Zugegriffen: Internet.
71. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD11976.
72. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(6):83–90.
73. Bao T, Patil S, Chen C, Zhi IW, Li QS, Piulson L, et al. Effect of acupuncture vs sham procedure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200681.
74. Chen W, Yang GY, Liu B, Manheimer E, Liu JP. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8(9):e73764.
75. Wolter T. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives. J Pain Res. 2014;7:651–63.
76. Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery LA. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1202–9.
77. Sun L, Peng C, Joosten E, Cheung CW, Tan F, Jiang W, et al. Spinal cord stimulation and treatment of peripheral or central Neuropathic pain: Mechanisms and clinical application. Neural Plast. 2021;2021:5607898.
78. Chapman KB, Groenen PS, Patel KV, Vissers KC, van Helmond N. T12 dorsal root ganglion stimulation to treat

chronic low back pain: a case series. Neuromodulation. 2020;23(2):203–12.
79. Potter ST, Welch S, Tata F, Probert S, Nagpal A. Dorsal root ganglion stimulation. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2022;33(2):359–78.
80. AWMF. Nationale VersorgungsrichtLeitlinie (NVL) Neuropahie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung. 1. Aufl. 2012. Version 3, AWMF-Register-Nr.: nvl-001e.
81. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J Diabetes Complications. 1992;6(1):49–57.
82. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–72.
83. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293(2):217–28.
84. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816.
85. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(Suppl 1):236–7.
86. Schaper NC, Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020; https://doi.org/10.1002/dmrr.3266.
87. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. Diabetes Care. 2008;31(5):964–7.
88. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M, et al. Diabetic foot syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122(7):416–24.
89. Małecki R, Rosiński K, Adamiec R. Etiological factors of infections in diabetic foot syndrome—Attempt to define optimal empirical therapy. Adv Clin Exp Med. 2014;23(1):39–48.
90. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(Suppl 1):119–41.
91. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(Suppl 1):e3283.
92. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD11038.
93. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(3):186–96.
94. Santema TBK, Poyck PPC, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: Highlights of a Cochrane systematic review. Wound Repair Regen. 2016;24(4):737–44.
95. Hitchman LH, Totty JP, Raza A, Cai P, Smith GE, Carradice D, et al. Extracorporeal shockwave therapy for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. Ann Vasc Surg. 2019;56:330–9.
96. Huang Q, Yan P, Xiong H, Shuai T, Liu J, Zhu L, et al. Extracorporeal shock wave therapy for treating foot ulcers in adults with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Diabetes. 2020;44(2):196–204.e3.
97. Short DJ, Zgonis T. Management of osteomyelitis and bone loss in the diabetic charcot foot and ankle. Clin Podiatr Med Surg. 2017;34(3):381–7.
98. Sanders L, Frykberg R. Charcot neuroarthropathy of the foot. In: Levin and O'Neals's the diabetic foot. 2001. S. 439–66.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023)

Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann

Angenommen: 21. Dezember 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 2–3 % aller Österreicher*innen einen Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung aufweisen. Dies betrifft somit in Österreich etwa 250.000 Menschen. Das Risiko des Auftretens und Fortschreitens der diabetischen Nierenerkrankung kann durch Lebensstilinterventionen und Optimierung des arteriellen Blutdrucks, Blutzuckers und spezielle Medikamentenklassen vermindert werden. In diesem gemeinsamen Artikel der Österreichischen Gesell-

Univ.-Prof. PD Dr. H. Sourij, MBA (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
ha.sourij@medunigraz.at

R. Edlinger
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

F. C. Prischl
Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

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

S. Horn
Abteilung für Innere Medizin, LKH Villach, Villach, Österreich

M. Antlanger
Universitätsklinik für Innere Medizin 2, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

B. Paulweber
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus Salzburg, Uniklinikum der PMU, Salzburg, Österreich

F. Aberer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

J. Brix
1. Medizinischen Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

D. Cejka
Abteilung für Innere Medizin 3, Ordensklinikum Linz, Elisabethinen, Linz, Österreich

H. Stingl
Abteilung für Innere Medizin, LKH Melk, Melk, Österreich

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

S. Schmaldienst
1. Medizinische Abteilung, Klinik Favoriten, Wien, Österreich

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

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

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

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

M. Säemann
6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie & Dialyse, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

schaften für Nephrologie und Diabetologie werden die entsprechende Diagnostik und therapeutische Strategien bei diabetischer Nierenerkrankung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus Typ 1 · Diabetes mellitus Typ 2 · Diabetische Nierenerkrankung · Chronische Nierenerkrankung · Dialyse

Diabetic kidney disease (update 2023)
Position paper of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology

Summary Epidemiological investigations have shown that approximately 2–3% of all Austrians have diabetes mellitus with renal involvement, leaving 250,000 people in Austria affected. The risk of occurrence and progression of this disease can be attenuated by lifestyle interventions as well as optimization of blood pressure, blood glucose control and special drug classes. The present article represents the joint recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society of Nephrology for the diagnostic and treatment strategies of diabetic kidney disease.

Keywords Type 1 diabetes · Type 2 diabetes · Diabetic kidney disease · Chronic kidney disease · Dialysis

Die diabetische Nierenerkrankung wird anhand einer persistierenden Erhöhung der Harn-Albuminausscheidung (Albumin-Kreatinin-Ratio ≥ 30 mg/g) und/oder einer reduzierten eGFR (geschätze glomeruläre Filtrationsrate; < 60 ml/min/1,73 m^2) bei vorliegendem Diabetes mellitus und dem Fehlen von Zeichen und Symptomen einer anderen primären Ursache für eine Nierenerkrankung diagnostiziert.

Diabetes mellitus und vaskulär-hypertensive Erkrankungen stellen die häufigsten Ursachen terminalen Nierenversagens in Österreich dar [1]. Strategien zur Verhinderung des Auftretens bzw. der Progression sind daher von größter Bedeutung. Im Jahr 2019 waren laut österreichischem Dialyse- und Transplantationsregister (OEDTR) 25,3 % der Neuzugänge zur Dialyse Menschen mit Diabetes mellitus (23,1 % Typ-2-Diabetes [T2D], 2,2 % Typ-1-Diabetes [T1D]). Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Inzidenz der Dialysepatient*innen mit T2D seit 2007 kontinuierlich rückläufig ist, die Prävalenz jedoch weiterhin steigt oder stabil bleibt [2]. Letzteres wird durch Daten aus dem OEDTR unterstrichen, die eine Steigerung des Überlebens von T2D-Patienten im Zeitraum von 1998 auf 2007 um insgesamt ein Jahr zeigen konnten [3].

Die Nierenerkrankung bei Patient*innen mit Typ-1-Diabetes (T1D)

Der Verlauf der Nierenerkrankung bei Patient*innen mit T1D ist weniger variabel als bei Patient*innen mit T2D und eine optimale/intensivierte Blutzuckereinstellung ist hier die wichtigste Maßnahme zur Prävention und in frühen Stadien auch der Intervention. Bei optimaler Einstellung (HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol)) kam es in einer großen Interventionsstudie nach 30 Jahren zu einer 36–76%igen Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einem HbA_{1c} ~ 9 % [4]. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in der intensiv behandelten Gruppe lag bei 11/1000 Patienten [5]. Sobald entweder eine Hypertonie oder eine Albuminurie (ab Stadium A2) vorliegen, gilt die medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als gesicherte Therapie zur Nephroprotektion (Reduktion der Albuminurie und Reduktion des GFR-Abfalls) [6–9].

Die Nierenerkrankung bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (T2D)

Die Prävalenz des T2D in Österreich ist nicht genau bekannt, liegt aber etwa bei 8 % der erwachsenen Bevölkerung. Etwa 25 % dieser Patienten haben auch eine chronische Niereninsuffizienz (CKD = „chronic kidney disease“) Stadium G3 oder höher (eGFR < 60 ml/min/1,73m^2) [10], diese werden in weiterer Folge unter dem Begriff diabetische Nierenerkrankung (DKD = „diabetic kidney disease“) zusammengefasst. Rezente amerikanische Daten gehen davon aus, dass ca. 24 % aller Fälle von CKD (d. h. eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 oder Albumin/Kreatinin-Ratio ≥ 30 mg/g oder beides) nach Korrektur für demografische Faktoren durch Diabetes mellitus verursacht werden [11]. Durch das erhöhte Mortalitätsrisiko von T2D-Patient*innen („competing risk of death“) versterben viele, bevor sie das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreichen.

Eine CKD bei T2D ist ätiologisch heterogener als bei T1D-Patient*innen, somit sind der Verlauf und die Prognose schwieriger abzuschätzen. Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des T2D kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Albuminurie vorliegen. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40 % der Patient*innen eine Albuminurie Stadium A2 (s. unten) sowie eine größere Albuminurie bzw. Proteinurie (Stadium A3), die DKD schreitet aber insgesamt nur bei etwa 20 % dieser Patienten innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fort [12]. Das Auftreten einer Albuminurie *per se* sowie das Vorliegen einer CKD gehen mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einher [13]. Früher ging man von einem klassischen „Durchlaufen“ aller Stadien bis

zur Entwicklung der terminalen Niereninsuffizienz aus und betonte die Wertigkeit der Albuminurie im Stadium A2 als Parameter der Frühdiagnostik. Bei vielen diabetischen Patient*innen mit eingeschränkten Nierenfunktionsparametern findet sich jedoch keine Albuminurie [12], sodass hier primär eine mikro-/makrovaskuläre Komponente in der Niere anzunehmen ist. Zudem werden auch unterschiedliche Albuminurie-Verläufe bis hin zu einer Regression der Albuminurie ohne spezifische Therapie bei Patienten mit Diabetes beobachtet.

Geschichte und Spektrum der diabetischen Nierenerkrankung

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde der Begriff der diabetischen Nephropathie als klinisches Syndrom, basierend auf interkapillärer oder nodulärer Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) bei Patienten mit längerer Diabetesdauer, persistierender Albuminurie, Hypertonie, Retinopathie und progressivem Nierenfunktionsverlust geprägt [14, 15]. Dieser wurde in den letzten Jahren durch die klassischen fünf Stadien des natürlichen Krankheitsverlaufes einer CKD ergänzt [16]. Obwohl dieses Modell und der Krankheitsverlauf primär auf Daten von Patienten mit T1D basierte [17, 18], wurde es auch auf Patienten mit T2D angewandt [19]. Mittlerweile ist aber klar, dass mehr als 50 % der Patient*innen mit T2D in Langzeitbeobachtungen eine GFR < 60 ml/min/1,73 m² ohne vorangehende Albuminurie entwickeln [20–23] bzw. der Verlauf der Albuminurie nicht immer mit dem Nierenfunktionsverlust korreliert [24]. Ähnliche Beobachtungen gibt es auch für T1D [25]. Patho-histologische Untersuchungen bei Patienten mit T2D und CKD weisen auf ein vielfältiges Spektrum an Nierenerkrankungen hin: so liegt der der Anteil einer histomorphologischen diabetischen Nephropathie bei ca. 30–50 %, dazu existieren bei ca. 20–30 % andere Nierenrkrankungen (z. B. IgA-Nephropathie, fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) etc.) und schließlich findet sich noch einmal ein gemischter Anteil an eigentlicher diabetischer Nephropathie und anderen Nierenerkrankungen von ca. 20–30 %. Dabei weist das Ausmaß der Albuminurie die engste Korrelation mit dem Auftreten einer pathohistologischen diabetischen Nephropathie auf [26]. Von der *Renal Pathology Society* wurde zwar eine Klassifikation auf Basis von Biopsien von Patient*innen mit T1D und T2D erstellt [27], allerdings wird diese Klassifikation in der klinischen Routinebefundung im Allgemeinen wie auch in Österreich speziell nicht verwendet.

Die Stadieneinteilung der DKD entspricht der klassischen Einteilung der CKD Stadien nach KDIGO: die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wird in die Stadien G1–G5 (Abb. 1) eingeteilt, Stadium G3 in G3a (eGFR 45–59 ml/min/1,73 m²) und G3b (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m²) unterteilt und zusätzlich wird die Albuminausscheidung im Spontanharn (Albumin/Kreatinin Ratio) in A1 (< 30 mg/g Kreatinin), A2 (30–300 mg/g) und A3 (> 300 mg/g) unterschieden. Zudem wird in der neuen Klassifizierung auch farblich das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und das Fortschreiten der Funktionseinschränkung der Nieren bis hin zum Nierenversagen dargestellt (Abb. 1).

	Stadium/Funktionseinschränkung/eGFR			Albuminurie-Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR Kategorien (ml/min/1.73 m²)	G1	keine	>90	1	1	3 (Ü)
	G2	geringgradig	60–89	1	1	3 (Ü)
	G3a	gering- bis mittelgradig	45–59	1	2	3 (Ü)
	G3b	mittel- bis hochgradig	30–44	2	3 (Ü)	3 (Ü)
	G4	hochgradig	15–29	3 (Ü)	3 (Ü)	4+ (Ü)
	G5	Nierenversagen	< 15	4+ (Ü)	4+ (Ü)	4+ (Ü)

Abb. 1 Risiko für das Fortschreiten der CKD. *Grün:* geringes Risiko (wenn kein anderer Marker für eine Nierenerkrankung positiv ist, dann liegt keine CKD vor), *Gelb:* mäßiges Risiko, *Orange:* hohes Risiko, *Pink/Rot:* sehr hohes Risiko. Stadien der CKD, Risiko für die Progression, Kontrollfrequenzen und Indikationnen für die Überweisung zum Nephrolog*in. Die Zahlen in den einzelnen Feldern geben die empfohlenen Screening bzw. Monitoringfrequenzen pro Jahr an (*GFR* glomeruläre Filtrationsrate; *CKD* chronic kidney disease; *Ü* Überweisung zur/zum Nephrolog*in). (Adaptiert nach ADA/KDIGO 2022 [28])

Tab. 1 Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion. (Nach [29, 32])

Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD4-Formel
GFR (ml/min) / 1,73 m^2 KÖF = $186 \times (s_{Cr})^{-1,154} \times$ Alter $- 0,203 \times$ (0,724 bei Frauen)
Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – CKD-EPI-Formel
GFR = $142 \times \min(s_{cr} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(s_{cr} / \kappa, 1)^{-1,20} \times 0,9938^{Alter} \times 1,012$ (Frauen)
KÖF Körperoberfläche, s_{Cr} Serumkreatinin, Frauen: $\kappa = 0,7$; $\alpha = -0,329$; Männer: $\kappa = 0,9$; $\alpha = -0,411$

Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung sollte eine der derzeit gängigen Schätzformeln verwendet werden, welche bereits in den meisten Labors implementiert sind. Eine ausschließliche Serum-Kreatininbestimmung ist v. a. bei älteren Menschen oft irreführend, da keine gute Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht bzw. die Schwelle zu einer definierten Nierenerkankung vermutlich niedriger anzusetzen ist als bei jungen Menschen (45 vs. 60 ml/min/1,73 m^2). Die mittels MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist für den Bereich zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m^2 für Personen über 18 Jahren validiert [29]. Die Basis der Berechnung soll eine nach IDMS („isotope dilution mass spectrometry")-Goldstandard kalibrierte Serum-Kreatininbestimmung sein ([30]; Tab. 1). Aktuell empfehlen die meisten Gesellschaften die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel als Standard ([31, 32]; Tab. 1). Für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, dass sie v. a. im CKD Stadium G2–3 genauer als die MDRD-Formel und somit besser zur Risikostratifizierung geeignet ist [33, 34].

Aufgrund der Ressourcen und Praktikabilität sind in der täglichen Praxis andere Schätzformeln z. B. unter Einbeziehung von Cystatin C derzeit von geringerer Bedeutung. Zur besseren allgemeinen Verständlichkeit schlagen die Gesellschaften vor, gegenüber Betroffenen die Nierenfunktion als % Nierenfunktion zu interpretieren, was bei einem annähernden Normalwert von etwa 100 ml/min/1,73 m^2 (90–120 ml/min/1,73 m^2) durchaus gerechtfertigt erscheint.

Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

Screening auf diabetische Nierenerkrankung

Bei T1D sollte das jährliche Screening auf Albuminurie fünf Jahre nach Diagnosestellung, bei T2D bereits mit der Diagnosestellung beginnen. Generell wird empfohlen, als Screening nur die Messung der Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn durchzuführen [35]. Wir empfehlen, unabhängig von der Bestimmung der Albuminurie auch eine regelmäßige eGFR-Bestimmung insbesondere bei T1D nach zumindest fünf Jahren Krankheitsdauer und bei allen T2D-Patient*innen schon ab Diagnosbeginn durchzuführen [36]. Die Harnalbumin-Ausscheidung wird mit den Stadien A1–A3 klassifiziert (siehe Abb. 1).

Aufgrund der hohen individuellen Variabilität der Albuminexkretion wird zur Diagnostik der Albuminurie folgendes Vorgehen empfohlen, dabei gilt die „2 aus 3 Regel": Wenn zwei hintereinander analysierte Urinproben innerhalb von 3–6 Monaten übereinstimmend positiv (Albuminausscheidung >30 mg/g Kreatinin) oder negativ sind, ist eine Albuminurie nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn die Albuminausscheidung einer Urinprobe negativ und die andere positiv ist, sollte eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden. Zu beachten ist, dass positive Befunde z. B. auch bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten und arterieller Hypertonie, bei Herzinsuffizienz, Menstruation und nach körperlicher Anstrengung unabhängig von Nierenschäden möglich sind. Nachdem die Sammlung von 24-h Harn aufwendig ist und nur wenig Zusatznutzen im Vergleich zur Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn aufweist, hat sich letztere Methode durchgesetzt.

Differenzialdiagnosen bei Patient*innen mit diabetischer Nierenerkrankung

Bei Menschen mit Diabetes mellitus sollte immer auch an eine mögliche andere, nicht-diabetische Ursache der Proteinurie und/oder Nierenfunktionseinschränkung gedacht werden, insbesondere wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei T1D,
- fehlende (insbesondere proliferative) oder nur milde diabetische Retinopathie,
- pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere Akanthozytennachweis und Erythrozytenzylinder),
- sehr rasche Zunahme der Albuminurie, definiert als Klassenwechsel der Albuminurie (A1 auf A2 oder A3 sowie A2 auf A3 innerhalb kurzer Zeit),
- rascher Anstieg des Serum-Kreatinins,
- Auffälligkeiten in der Nierensonographie, welche an eine andere Nierenpathologie denken lassen.

Differenzialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die statt oder auch zusätzlich zu einer DKD bestehen können, sind eine hypertensive oder eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose/Arteriolosklerose der Nierengefäße. Bei ausgeprägter Albuminurie und/oder Mikrohämaturie ist differentialdiagnostisch an andere renale Erkrankungen zu denken (u. a. Vaskulitis, Glomerulonephritis, Amyloidose), die einer gezielten Therapie bedürfen, weshalb hier eine weitere nephrologische Abklä-

rung notwendig ist. Eine Indikation zur Nierenbiopsie als diagnostischer Goldstandard sollte in Anbetracht der Vielfalt anderer ernsthafter Nierenerkrankungen in diesen Fällen großzügig gestellt werden.

Therapeutische Gesichtspunkte bei Patient*innen mit diabetischer Nierenerkrankung

Ernährung

Hinsichtlich der Eiweißzufuhr mit der Nahrung werden nach den KDIGO- und den ADA-Leitlinien 0,8 g/kg Körpergewicht sowie die Vermeidung der Überschreitung von 1,3 g/kg Körpergewicht empfohlen [37]. Eine noch niedrigere Eiweißzufuhr scheint keinen weiteren Nutzen zu haben [38]. Zusätzlich wird ein Meiden von industriell verarbeiteten Lebensmitteln [39] empfohlen sowie eine Reduktion der Kochsalzzufuhr auf 5 g/d vorgeschlagen [37]. Es sollte dazu angemerkt werden, dass auch Studien bei T1D- und bei T2D-Patient*innen die Kochsalzrestriktion kritisch hinterfragen, und die Studienlage in dieser Population dafür nur geringe Evidenz liefert [37, 40, 41]. Weitere Studien zum therapeutischen Nutzen einer Kochsalz-Restriktion sind daher notwendig, bevor solide Empfehlungen gemacht werden können.

Verschiedene Diäten werden diskutiert, um das kardiovaskuläre Risiko der Patient*innen mit Diabetes mellitus zu senken. Diäten sind naturgemäß schwierig zu standardisieren und die Studienlage ist heterogen. Eine allgemeingültige Diätempfehlung, die für jede Patient*in gut passend und auch praktisch umsetzbar ist, kann aktuell nicht gegeben werden [42–45]. Gesichert scheint aber ein allgemein gesunderer Lebensstil zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung der Nierenerkrankungen bei Personen mit Diabetes mellitus zu sein [46].

Gewichtsreduktion bei morbider Adipositas (BMI > 40 kg/m^2) durch ein bariatrisch chirurgisches Vorgehen [47] führt zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage oder sogar zur Diabetesremission und zu einer deutlichen Reduktion der Risken für diabetische Komorbiditäten [48].

Kardiovaskuläres Risiko

Bei bestehendem Diabetes mellitus ist bei Nierenerkrankung konsistent eine substanzielle Erhöhung der Mortalität beobachtet worden [13]. Ein Großteil der erhöhten Mortalität ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, obwohl die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ebenso erhöht ist. Albuminurie und eGFR sind unabhängige und zusätzlich assoziierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität [13, 49]. Sowohl Diabetes mellitus als auch CKD bewirken vergleichbare Inzidenzraten von kardiovaskulären Ereignissen wie Patient*innen mit manifester koronarer Herzerkrankung [50]. Dies führt zur Empfehlung, dass Patient*innen mit Diabetes mellitus, CKD oder diabetischer Nierenerkrankung präventiv hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen so behandelt werden sollen, als ob sie bereits ein solches Ereignis erlitten hätten [50]. Diese Beobachtungen ziehen nach sich, dass Behandlungsstrategien darauf ausgerichtet sein sollen, das hohe kardiovaskuläre Risiko von Patient*innen mit DKD abzuschwächen, um letztlich das Überleben zu verbessern [51]. Die Mechanismen, durch die eine DKD das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst, umfassen traditionelle Risikofaktoren (Hyperglykämie, Hypervolämie und Hypertonie, Lipoprotein-Metabolismus, systemische Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion) wie auch Mechanismen spezifisch im Zusammenhang mit der Nierenfunktionseinschränkung (z. B. Urämietoxine, Anämie und Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels) [51]. Diese Überlegungen fließen in die unten angeführten Therapieempfehlungen ein.

Lipidstoffwechsel

Die DKD wird durch Störungen des Lipidmetabolismus in Zusammenhang mit einer Abnahme der Nierenfunktion abhängig vom Stadium der CKD begleitet. Wie bereits erwähnt führt das Vorliegen einer CKD auch zu einem deutlichen Anstieg des kardiovaskulären Risikos [49]. LDL-Cholesterin ist ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Sein prognostischer Wert ist allerdings bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer DKD eingeschränkt [52] und es wird eine quantitative Verschiebung im Lipidprofil zu erhöhten Triglyzeriden, niedrigem HDL-Cholesterin – inkl. qualitativen Änderungen des HDL Cholesterins – sowie erhöhten Spiegeln an oxidiertem LDL-Cholesterin gefunden [53].

Das Ausmaß der LDL-Senkung bei der CKD-Population mit Statinen ist vergleichbar mit Personen mit erhaltener Nierenfunktion [54]. Klinische Untersuchungen und entsprechende Meta-Analysen bei nicht-dialysepflichtiger CKD zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch Statine bzw. die Kombination Statine/Ezetimibe im Vergleich zu Plazebo gesenkt werden [54, 55]. Der günstige Effekt scheint nicht durch Diabetes modifiziert zu sein. Während also der kardiovaskuläre Benefit durch Statine bei CKD gut dokumentiert ist, haben Statine keine progressionsverzögernde Wirkung hinsichtlich der Nierenfunktion [56]. Basierend auf den rezenten KDIGO-Leitlinien, werden Statine bei allen diabetischen Patient*innen mit nicht-dialysepflichtiger CKD empfohlen [57]. Rezente Daten haben auch gezeigt, dass PCSK9-Hemmer bei Personen im CKD-Stadium 3–5 (mit und ohne T2D) vergleichbare lipidsenkende Wirkungen und Sicherheitsprofile wie bei Patient*innen mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 aufweisen [58] und sind daher für die Therapie in die-

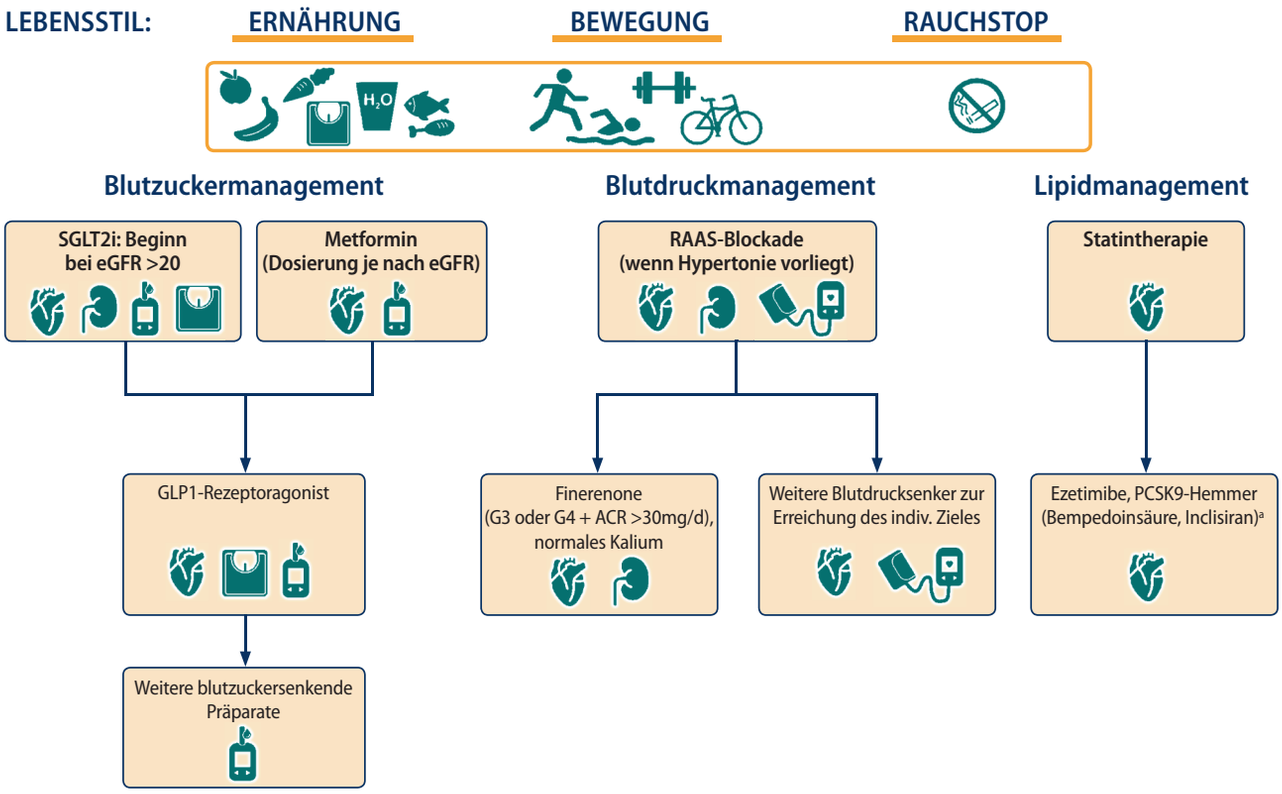


Abb. 2 Behandlungsempfehlungen ([a]noch keine Endpunktdaten vorliegend). *SGLT2i* Sodium glucose linked-transporter 2 inhibitor, *GLP1* Glucagon like peptide 1, *RAAS* Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

sem Kollektiv auch zugelassen, ebenso wie die small interfering RNA-Therapie mit Inclisiran (Fachinformation 2022).

Bei Dialysepflichtigkeit haben zwei größere klinische Studien (4D und Aurora) keinen Vorteil einer Statintherapie auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (3-Punkt MACE) zeigen können [59, 60]. Im Kollektiv von Menschen mit Diabetes und Dialysepflicht zeigt sich jedenfalls keine zwingende Indikation für die Neueinleitung einer Statintherapie.

Betreuung der Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Eine nephrologische Begutachtung ist bei Unklarheit über die Ätiologie der Nierenerkrankung und/oder rascher CKD Progression indiziert. Prinzipiell sollte auch unabhängig vom CKD Stadium bei A3 sowie bei CKD G3b (zumindest ab A2) und G4 unabhängig von der Albuminurie eine nephrologische Vorstellung bzw. Betreuung erfolgen. Ab CKD Stadium G3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetolog*innen und Nephrolog*innen erwogen werden und zusätzlich Augenmerk auf mögliche renale Folgeerkrankungen gelegt werden.

Ab CKD Stadium G4 ist auch die Eignung für eine alleinige Nierentransplantation oder eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (bevorzugt bei T1D, aber auch in ausgewählten Fällen bei T2D möglich [61]) zu prüfen. Optimal ist eine präemptive Transplantation (Lebend- oder Post-mortem-Spende), insbesondere bei Patient*innen mit T1D ist aufgrund des exzessiven kardiovaskulären Risikos eine rechtzeitige Evaluation für eine Transplantation anzustreben, um die Zeit an der Hämo- oder Peritonealdialyse so kurz als möglich zu halten.

Antihyperglykämische Therapie (Abb. 2)

Bei Menschen mit T1D oder T2D sollte möglichst eine normoglykämische Stoffwechselsituation angestrebt werden [62]. In der Primärprävention sind niedrigere HbA_{1c}-Werte zu fordern als in fortgeschrittenen Stadien der CKD und in der Sekundärprävention. Hier hat sich in den Studien ein HbA_{1c}-„Zielkorridor“ von 6,5–7,5 % als sinnvoll erwiesen. Unabhängig davon sollte aufgrund der Vorgeschichte, Komorbiditäten, Hypoglykämieneigung und diabetischer Begleiterkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) insbesondere bei älteren Patient*innen eine individualisierte Festlegung der Therapieziele erfolgen. Bei nachlassender Nierenfunktion ist besonders das erhöhte Risiko der Hypoglykämie zu berücksichtigen. Die Wahl antidiabetischer und anderer Medikamente bedarf bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhter Aufmerksamkeit, da Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen vorliegen können.

Renoprotektive antihyperglykämische Substanzen

Einige antihyperglykämische Substanzen haben direkte renale Effekte gezeigt, die sich nicht alleine durch die Blutzuckersenkung erklären lassen [63].

SGLT-2-Inhibitoren

Empagliflozin, ein Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, zeigte in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine signifikante, 39 %ige relative Risikoreduktion im kombinierten Endpunkt bestehend aus Progression zu Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins, Beginn einer Nierenersatztherapie oder Tod renaler Ursache [64]. Canagliflozin reduzierte in der CANVAS Studie das Risiko für einen 40%igen eGFR-Abfall, den Beginn einer Nierenersatztherapie oder renalen Tod um relative 40 % [65]. Der nahezu idente Endpunkt (40%iger eGFR Abfall unter 60 ml/min/1,73 m^2, Beginn einer Nierenersatztherapie und renaler Tod) wurde in der DECLARE-TIMI58 Studie mit Dapagliflozin um 47 % reduziert [66].

Nachdem obige Studien in Kollektiven von Menschen mit T2D durchgeführt wurden, untersuchten DAPA-CKD, CREDENCE und EMPA-KIDNEY die Effekte von Dapagliflozin, Canagliflozin und Empagliflozin bei Menschen mit CKD. In diesen Kollektiven konnte jeweils der primäre renale Endpunkt signifikant reduziert werden [67–69]. Während in der CREDENCE-Studie nur Personen mit T2D eingeschlossen wurden, hatten in DAPA-CKD etwa 68 % und EMPA-KIDNEY 46 % einen T2D.

Auch wenn die antihyperglykämischen Effekte bei SGLT-2-Inhibitoren mit abnehmender eGFR nachlassen, so bleiben die kardio-renoprotektiven Effekte bis zu einer eGFR von zumindest 20 ml/min/1,73 m^2 erhalten.

GLP-1-Rezeptoragonisten

Von den Vertretern der GLP-1-Rezeptoragonisten hat Liraglutide in der LEADER-Studie den kombinierten renalen Endpunkt (persistierende Albuminurie >300 mg/g, Verdopplung des Serum-Kreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund terminaler Niereninsuffizienz) um relative 22 % im Vergleich zur Plazebogruppe (i.e. Blutzuckersenkung ohne GLP-1-RA) reduziert, ein Effekt, der in erster Linie durch eine Reduktion im Auftreten einer Makroalbuminurie getragen wird [70]. Semaglutide und Dulaglutide bestätigte diesen Effekt in der SUSTAIN-6-Studie bzw. der REWIND Studie [71, 72]. Ob ein tatsächlicher günstiger Einfluss dieser Substanzklasse auf die CKD Progression exisitiert wird in einer gerade laufenden Studie untersucht (FLOW trial).

Therapiebesonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

Die Auswahl von oralen Antidiabetika hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dennoch gestaltet sich die orale antidiabetische Therapie bei Nierenfunktionseinschränkung schwieriger als bei diabetischen Patienten mit normaler Nierenfunktion [73]. Ebenso ist auf die erhöhte Hypoglykämieneigung in diesem Zusammenhang Aufmerksamkeit zu legen [74]. Im Folgenden werden die wesentlichen Substanzen bzw. Substanzgruppen aufgelistet:

- Metformin galt lange Zeit aufgrund seiner Plasmaeliminations-Halbwertszeit von 4,0–8,7 h [75] bei kompletter renaler Elimination bei mittel- bis höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Laktatazidosegefahr als kontraindiziert. Dies ändere sich allerdings über die letzten Jahre da dafür die Evidenz aus der klinischen Praxis fehlte [76, 77]. Metformin ist bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 kontraindiziert, unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m^2 sollte Metformin nicht neu begonnen werden, die Dosis bei bestehender Therapie auf 1000 mg am Tag beschränkt und die eGFR engmaschiger überwacht werden. Studien zur Verwendung von Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion unterstützen diese Vorgangsweise [78] und empfehlen im Stadium 3b die Aufteilung der 1000-mg-Tagesmaximaldosis auf zweimal täglich 500 mg [79].
- SGLT-2-Inhibitoren (Indikation Blutzuckersenkung): Nachdem wie bereits erwähnt die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanzklasse mit eGFR-Verringerung abnimmt, sollte ab einer eGFR von < 45 ml/min/1,73 m^2 wenig Erwartung in eine weitere blutzuckersenkende Potenz gesetzt werden. Eine SGLT-2-Inhibitor-Therapie sollte jedoch bei einer eGFR < 45/ml/min/1,73m^2 fortgeführt werden, da die günstigen renalen Effekte zumindest bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73m^2 weiterhin erhalten bleiben. Eine Therapieeinleitung erscheint bei einer eGFR von > 20 ml/min/1,73m^2 sinnvoll und die Fortführung einer bereits bestehenden Therapie ist bis zum Beginn einer Nierenersatztherapie möglich [37].
- Für GLP-1-Rezeptoragonisten gilt: Dulaglutide, Liraglutide und Semaglutide können bis zu einer eGFR von 15 ml/min/1,73m^2 ohne Dosisanpassung angewendet werden, für terminale Niereninsuffizienz liegen bislang noch keine ausreichenden Daten vor. Für Lixisenatide ist bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73m^2 ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig (aktuelle Fachinformationen). Exenatid 1 -mal wöchentlich sollte nach aktueller Datenlage bei Patient*innen mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73m^2 nicht eingesetzt werden.
- Für DPP-4-Hemmer gilt: Linagliptin kann in allen Stadien ohne Dosisanpassung gegeben werden, da es primär hepatobiliär ausgeschieden wird. Bei anderen DPP-4-Hemmern wie Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin sind ab Stadium G3 Dosisanpassungen erforderlich.

Sulfonylharnstoffe (SH) stellen aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht das optimale orale Antidiabetikum bei Patient*innen mit CKD dar. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es erhebliche Unterschiede. Gliclazid sollte bei CKD in niedriger Dosierung begonnen und alle 4 Wochen dosistitriert werden. Glimepirid kann im Stadium CKD G1–3 in normaler Dosis, im Stadium G4 reduziert (1 mg/Tag) verabreicht werden und sollte im Stadium G5 vermieden werden [80]. Das Hypoglykämierisiko erscheint am niedrigsten bei Gliclazid [81], gefolgt von Glipizid und Glimepirid [82]. Dennoch ist insgesamt das Hypoglykämierisiko unter SH 10-fach so hoch wie unter Metformin und 4- bis 5-fach höher als unter Pioglitazon [83–86].

Es sollte auf die Gabe des vorwiegend renal eliminierten Glibenclamid verzichtet werden (heutzutage kaum mehr verwendet) wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie.

- Bei Verwendung von Repaglinid kann bis CKD Stadium G4 ohne Dosisreduktion vorgegangen werden. Für Repaglinid gibt es im Stadium CKD G5 keine Daten.
- Pioglitazon als einzig verbleibender Vertreter der Thiazolidindione muss nicht dosisreduziert werden [80]. Pioglitazon kann entsprechend der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance >4 ml/min eingesetzt werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für Herzinsuffizienz durch Volumenretention und dem erhöhten Risiko für periphere Frakturen, ist der Einsatz von Pioglitazon jdeoch limitiert.
- Bei Insulinen ist auf eine mögliche Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten, da Insulin teilweise renal abgebaut wird und das Hypoglykämierisiko bei weit fortgeschrittener CKD generell signifikant erhöht ist.

Blutdruckeinstellung

Eine antihypertensive Behandlung von Diabetespatient*innen hat das Ziel, Auftreten und Progression einer DKD sowie makrovaskuläre Komplikationen und vorzeitigen kardiovaskulären Tod zu vermeiden. Daraus ergeben sich folgende Therapieziele: Rückbildung bzw. Stabilisierung einer Albuminurie; Erhalt der Nierenfunktion; Verhinderung der terminalen Niereninsuffizienz; Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Blutdrucktherapieempfehlungen für Kinder werden im pädiatrischen Kapitel erläutert.

Der Zielblutdruck bei diabetischer Nierenerkrankung wird mit <140/90 mm Hg angegeben, um die kardiovaskuläre Mortalität und die Progression der CKD zu reduzieren. Zusätzlich wird von KDIGO bei einer Albuminurie >30 mg/g ein Zielblutdruck von <130/80 mm Hg vorgeschlagen [87, 88]. Eine Unterstützung für diese Zielwerte ergibt sich aus einer limitierten Anzahl von randomisierten Studien, welche auch Patienten mit Diabetes mellitus beinhalteten und sich auf kardiovaskuläre Ereignisse fokussierten [51]. Allerdings existieren keine randomisierten Studien hinsichtlich Zielblutdruckwerten, die auf renale Ereignisse eingehen. Daten, welche eine Progressionsverzögerung der CKD zeigen, stammen ausschließlich von drei randomisierten Studien bei Patient*innen ohne DKD, welche Afroamerikaner mit hypertensiver Nephropathie, Patienten mit IgA-Nephropathie und Patient*innen mit CKD ohne spezifische Diagnose umfassten [89].

Es gab auch ein Gefahrensignal aus klinischen Studien, dass diastolische Blutdruckwerte <70 mm Hg und insbesondere <60 mm Hg bei älteren Patient*innen problematisch sein könnten [90]. Daten von Patient*innen mit CKD Stadium G3 oder höher zeigten, dass ein diastolischer Blutdruckwert <60 mm Hg mit einer erhöhten Inzidenzrate an terminaler Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist [91], während andere Studien bei Patient*innen ohne CKD bei diastolischen Werten <65 mm Hg eine Assoziation mit schlechterem Outcome der kardiovaskulären Erkrankungen zeigten [88, 92].

Ein therapeutischer Nutzen von Blockern des RAAS, sei es durch Verwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers, ist durch eine Fülle von klinischen Daten nachgewiesen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von renalen Ereignissen bei Patienten im CKD Stadium G3 oder höher, solchen mit einer Albuminurie, Hypertonie und Diabetes mellitus [7, 8, 93]. Daher stellen diese die First-line-Therapie einer antihypertensiven Therapie dar, auch wenn es Hinweise gibt, dass andere Antihypertensiva gleichwertig hinsichtlich harter kardiovaskulärer Endpunkte und dem Auftreten von terminalem Nierenversagen wären [94]. Gegensätzlich zur aufgestellten Hypothese, dass eine RAAS-Doppelblockade klinisch sinnvoll wäre, mussten klinische Studien vorzeitig aufgrund von höheren Raten an Hyperkaliämie und/oder akutem Nierenversagen und fehlender Effizienz gestoppt werden [95–97].

Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten Therapie

Aktuell stehen zwei Klassen an Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten zur Verfügung – die steroidalen und die nicht-steroidalen. Rezent hat die FIDELIO-DKD Studie die renalen Effekte von Finerenone bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung untersucht. Der primäre Endpunkt (Nierenversagen, zumindest 4 Wochen anhaltender Abfall der eGFR um >40 %, renaler Tod) wurde signifikant um relative 18 % reduziert [98]. Diese renalen Ergebnisse wurden von einer zweiten kardiovaskulären Outcome-Studie (FIGARO) bestätigt. Der kombinierte, primäre kardiovaskuläre Endpunkt wurde in dieser Studie um signifikante relative 24 % gesenkt [99]. Das Risiko für akutes Nierenversagen unterschied sich nicht signifikant zwischen der Finerenone- und der Pla-

zebogruppe und die Häufigkeit von Hyperkaliämien, die zu einem Studienabbruch führten, war 0,6 % unter Placebo und 1,7 % in der Finerenone-Gruppe in beiden Studien zusammengefasst [100].

Eine Finerenone-Therapie kann bei Menschen mit Diabetes mellitus und CKD G3–4 eingesetzt werden, die trotz einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker für zumindest vier Wochen eine persistierende Albuminurie (A2–3) und normale Kaliumwerte aufweisen. Über einen möglichen synergistischen Effekt von SGLT2-Inhibitoren und Finerenone liegen noch keine aussagekräftigen Daten vor, da nur wenige Patient*innen mit dieser Kombination in den Studien behandelt wurden.

Zusammenfassung

Zielwerte und Maßnahmen bei diabetischer Nierenerkrankung:

Blutdruck

- RR < 140/90 mm Hg
- RR < 130/80 mm Hg bei Albuminurie (Stadium A2 und A3)
- RR diastolisch > 60 mm Hg

HbA1c-Zielwerte

- HbA_{1c}-„Zielkorridor“ meistens 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol) (bei fortgeschrittener CKD)
- HbA_{1c}-„Zielkorridor“ bei Dialysepatient*innen 7–8,0 % (53–64 mmol/mol). Dieser soll entsprechend dem Alter und der Komorbiditäten individualisiert werden.

LDL-Cholesterin-Ziel

- Bei Diabetes mellitus mit Albuminurie, CKD G3 oder G4: < 55 mg/dl

Weitere Aspekte

- Hämoglobin 9–11 g/dl (eGFR Stadium CKDG 4–5)
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8–1,3 g/kg Körpergewicht
- Thrombozytenaggregationshemmer (individuelle Abwägung des potenziellen kardiovaskulären Benefits gegenüber dem Blutungsrisiko)
- Verzicht auf Rauchen
- Exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potenziell nephrotoxischer Medikamente (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, bestimmte Antibiotika)
- Protektive Maßnahmen bei Röntgenkontrastmittelgabe wegen der erhöhten Gefahr einer akuten Nierenschädigung (CT mit KM: bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2; bei arteriellen Angiographien eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2): auf ausreichende Hydrierung achten
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleitmedikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Beachten von Harnwegsinfekten (Restharn?)

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Je nach CKD-Stadium und Progression mindestens 2- bis 4 -mal jährliche Kontrollen:

- HbA_{1c}, Lipide
- Bestimmung der Albuminurie bzw. Albumin-Kreatinin-Ratio
- Bestimmung der Retentionsparameter und Serumelektrolyte (Kreatinin, Harnstoff oder BUN, Kalium)
- Bestimmung der eGFR
- Blutdruckselbstmessung mit Protokollierung, empfohlen ambulante 24-h-Blutdruckmessung

Bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 zusätzlich (Frequenz vom CKD Stadium abhängig):

- Blutbild
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serumeisen
- Serum-Phosphat, Serum-Kalzium
- Parathormon, 25-OH Vitamin D
- Bestimmung der venösen Blutgase insbesondere bei eGFR < 30 ml/min
- Serumkalium (vor allem beim Einsatz von RAAS-blockierenden Antihypertensiva und auch Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten)
- Interdisziplinäre diabetologisch-nephrologische Betreuung ab eGFR < 60 ml/min (Stadium G3) erwägen (Details siehe Text oben)
- Hepatitis-B-Virus-Impfschutz
- Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht-diabetischen Nierenerkrankung (signifikante Proteinurie) ist eine umgehende nephrologische Begutachtung des Patienten zu veranlassen
- Zur Diagnosesicherung und optimalen Therapieempfehlung ist oftmals eine Nierenbiopsie indiziert. Dieses Vorgehen wird im Einzelfall vom Nephrologen mit dem Patienten besprochen.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch tlw. fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.

R. Edlinger hat von folgenden Unternehmen Kongreßunterstützung, Honorar für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Fresenius-Kabi, Novartis, Sanofi-Aventis, Vifor. F.C. Prischl hat von folgenden Unternehmen Reiseunterstützungen oder Honorar für Vorträge oder Advisory Boards erhalten: Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer Pharma, Eli Lilly, Fresenius Medical Care, Gambro, Janssen-Cilag Pharma, Novartis, ratiopharm, Roche, Takeda Pharma, Wyeth-Lederle. S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die zT auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amarin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Viatris. S. Horn hat von folgenden Unternehmen Reiseunterstützung, Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Astra Zeneca, Amgen, Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Otsuka, Pfizer, Vifor. M. Antlanger hat von folgenden Unternehmen Reiseunterstützung, Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Astra Zeneca, Amgen, Baxter, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis, Vifor. B. Paulweber hat von folgenden Unternehmen Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis. F. Aberer hat von folgenden Unternehmen Reiseunterstützung, Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit oder Forschungsunterstützungen erhalten: Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim. H. Stingl hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen (Einladung zu Kongressen) erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Menarini, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis, Servier. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit erhalten: Astra Zeneca, Böhringer-Ingelheim, Novo Nordisk, Lilly, Amgen, Novartis. S. Schmaldienst hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit erhalten: AstraZeneca und Böhringer-Ingelheim. M. Säemann hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit und Studienunterstützung erhalten: Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Novartis, and Otsuka. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit erhalten:Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Daiichi, Amgen, Abbott, Dexcom, Medtrust. G. Mayer hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Forschungsunterstützung erhalten: AstraZeneca, Böhringer Ingelheim und NovoNordisk. R. Oberbauer, hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit und Studienunterstützung erhalten: AstraZeneca, Böhringer Ingelheim, Eli Lilly, Astellas. J. Brix, D. Cejka, und A. Rosenkranz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Österreichische Gesellschaft für Nephrologie. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister. Bd. 2022. 2022.
2. Kramar R. Austrian dialysis and transplant registry. 2016.
3. Prischl FC, et al. Diabetes-related end-stage renal disease in Austria 1965–2013. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1920–7.
4. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37:9–16.
5. de Boer IH, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. J Am Soc Nephrol. 2014;25:2342–50.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253–9.
7. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861–9.
8. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851–60.
9. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:870–8.
10. Geroldinger A, Hronsky HA, Endel F, Endel G, Oberbauer R, Heinze G. Estimation of the prevalence of chronic kidney disease in people with diabetes by combining information from multiple routine data collections. J R Stat Socc Ser A. 2019. https://doi.org/10.1111/rssa.12682.
11. Zelnick LR, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1984–90.
12. Adler AI. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003;63:225–32.
13. Fox CS, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380:1662–73.
14. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres J. Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. Am J Clin Pathol. 1962;38:270–9.

15. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol. 1936;12:83–98.7.
16. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes. 1983;32(Suppl 2):64–78.
17. Mauer SM, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest. 1984;74:1143–55.
18. Steinke JM, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;5(Suppl 4):958–63.
19. Auinger M, et al. Diabetic nephropathy—Update 2012. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(Suppl 2):42–9.
20. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289:3273–7.
21. Retnakaran R, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. prospective diabetes study 74. Diabetes. 2006;55:1832–9.
22. Rodriguez-Poncelas A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. BMC Nephrol. 2013;14:46.
23. Thomas MC, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care. 2009;32:1497–502.
24. Ismail-Beigi F, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010;376:419–30.
25. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38:954–62.
26. Looker HC, et al. Structural lesions on kidney biopsy in youth-onset and adult-onset type 2 diabetes. Diabetes Care. 2022;45:436–43.
27. Tervaert TW, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010;21:556–63.
28. de Boer IH, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022. https://doi.org/10.2337/dci22-0027.
29. Levey AS, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med. 1999;130:461–70.
30. Levey AS, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem. 2007;53:766–72.
31. Fu EL, et al. Removing race from the CKD-EPI equation and its impact on prognosis in a predominantly White European population. Nephrol Dial Transplant. 2022. https://doi.org/10.1093/ndt/gfac197.
32. Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604–12.
33. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. JAMA. 2012;307:1976–7.
34. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. Am J Kidney Dis. 2010;55:660–70.
35. Carville S, Wonderling D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: Summary of updated NICE guidance. BMJ. 2014;349:g4507.
36. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41:105–S18.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98:S1–S115.
38. Bellizzi V, et al. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022;115:1404–17.
39. Cappuccio FP, et al. Sodium and health: Old myths and a controversy based on denial. Curr Nutr Rep. 2022;11:172–84.
40. Ekinci EI, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:703–9.
41. Thomas MC, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:861–6.
42. Banerjee T, et al. Poor accordance to a DASH dietary pattern is associated with higher risk of ESRD among adults with moderate chronic kidney disease and hypertension. Kidney Int. 2019;95:1433–42.
43. Mozaffari H, Ajabshir S, Alizadeh S. Dietary approaches to stop hypertension and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr. 2020;39:2035–44.
44. Tyson CC, et al. Short-term effects of the DASH diet in adults with moderate chronic kidney disease: a pilot feeding study. Clin Kidney J. 2016;9:592–8.
45. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium dietary approaches to stop hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients: A secondary prevention in prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2018;33:1159–68.
46. Dunkler D, et al. Population-attributable fractions of modifiable lifestyle factors for CKD and mortality in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. Am J Kidney Dis. 2016;68:29–40.
47. Docherty NG, le Roux CW. Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Nephrol. 2020;16:709–20.
48. American Diabetes Association. 7. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41:S65–S72.
49. Gansevoort RT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382:339–52.
50. Tonelli M, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet. 2012;380:807–14.
51. Tuttle KR, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Am J Kidney Dis. 2014;64:510–33.
52. Tonelli M, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. J Am Soc Nephrol. 2013;24:979–86.
53. Ferro CJ, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14:727–49.

54. Palmer SC, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157:263–75.
55. Su X, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;67:881–92.
56. Haynes R, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1825–33.
57. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease. Improving global outcomes lipid guideline development work group, M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int. 2014;85:1303–9.
58. Toth PP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018;93(6):1397–408.
59. Fellstrom BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360:1395–407.
60. Wanner C, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353:238–48.
61. Margreiter C, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. Transplantation. 2013;95:1030–6.
62. Zoungas S, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014;371:1392–406.
63. Prischl FC, Wanner C. Renal outcomes of antidiabetic treatment options for type 2 diabetes—A proposed MARE definition. Kidney Int Rep. 2018;3:1030–8.
64. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1801–2.
65. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644–57.
66. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347–57.
67. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383:1436–46.
68. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295–306.
69. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233.
70. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–22.
71. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834–44.
72. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:131–8.
73. Schernthaner G, Schernthaner GH. Current treatment of type 2 diabetes. Internist (Berl). 2012;53:1399–410.
74. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. J Clin Med. 2015;4:948–64.
75. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 1996;30:359–71.
76. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? Nephron Clin Pract. 2011;118:c380–c3.
77. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2010;15:412–8.
78. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014;312:2668–75.
79. Lalau JD, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. Diabetes Care. 2018;41:547–53.
80. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR 45 mL/min). Nephrol Dial Transplant. 2015;30(Suppl 2):ii1–142.
81. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110:75–81.
82. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. Diabetes Obes Metab. 2008;10:1128–9. author reply 1129–1130.
83. Charbonnel BH, et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. Diabet Med. 2005;22:399–405.
84. Hanefeld M, et al. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:141–7.
85. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:167–74.
86. Schernthaner G, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6068–76.
87. de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40:1273–84.
88. Weber T, et al. Austrian consensus on high blood pressure 2019. Wien Klin Wochenschr. 2019;131:489–590.
89. Taler SJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;62:201–13.
90. Messerli FH, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med. 2006;144:884–93.
91. Peralta CA, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Arch Intern Med. 2012;172:41–7.
92. Kovesdy CP, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2013;159:233–42.
93. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993;329:1456–62.
94. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2016;352:i438.
95. Fried LF, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013;369:1892–903.
96. Parving HH, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2204–13.

97. Mann JF, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372:547–53.
98. Bakris GL, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2219–29.
99. Pitt B, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252–63.
100. Agarwal R, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022;43:474–84.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S195–S200
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02119-7

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023)

Andreas Pollreisz · Vanessa Gasser-Steiner · Bianca Gerendas · Stefan Mennel · Stephan Radda · Stefan Sacu · Christoph Scholda · Ulrike Stolba · Andreas Wedrich für Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Zusammenfassung Diabetes mellitus kann zu unterschiedlichen Augenerkrankungen führen, wie diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem, Optikusneuropathie, Katarakt, Sekundärglaukom und Fehlfunktionen der äußeren Augenmuskeln. Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert mit der Dauer des Diabetes und mit dem Grad der metabolischen Kontrolle. Reguläre augenfachärztliche Kontrollen sind notwendig, um visusbedrohende Spätschäden einer diabetischen Augenerkrankung frühzeitig zu erkennen und entsprechende Therapien einzuleiten.

Schlüsselwörter Diabetische Retinopathie · Diabetisches Makulaödem · Intravitreale operative Medikamentenapplikation · Retinale Laserkoagulation · Vitrektomie

Diagnosis, treatment and monitoring of diabetic eye disease (Update 2023)

Summary Diabetes mellitus can cause diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optic neuropathy, cataract or dysfunction of the eye muscles. The incidence of these disorders correlates with disease duration and quality of metabolic control. Regular ophthalmological examinations are needed to prevent sight-threatening advanced stages of diabetic eye diseases.

Keywords Diabetic retinopathy · Diabetic macular edema · Intravitreal drug delivery · Retinal laser photocoagulation · Vitrectomy

Einleitung

Die vorliegenden Leitlinien wurden 2004 von einer Arbeitsgruppe der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft zusammengestellt, im Jahre 2009, 2012, 2015 und 2018 überarbeitet und nun für die vorliegende Version entsprechend dem Stand der Wissenschaft vom Oktober 2022 komplett aktualisiert. Als Grundlage für diese Leitlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem die „Preferred Practice Pattern Diabetic Retinopathy“ der American Academy of Ophthalmology [1], Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [2], sowie Empfehlungen der American Diabetes Association [3] verwendet.

Prim. PD Dr. Katharina Krepler ist Vorsitzende der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Assoz. Prof. PD Dr. A. Pollreisz (✉) · B. Gerendas · S. Sacu · C. Scholda
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
andreas.pollreisz@meduniwien.ac.at

V. Gasser-Steiner
Augenärztliche Ordination Gasser-Steiner, Weiz, Österreich

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

S. Radda
Abteilung für Augenheilkunde, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

U. Stolba
Augenabteilung, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

A. Wedrich
Universitäts-Augenklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Epidemiologie

Eine Retinopathie findet sich bei 24–27 % aller Menschen mit Typ-1 Diabetes und bei 9–16 % mit Typ-2 Diabetes, wobei in letzterer Gruppe bereits in 2–16 % aller Fälle diabetische Netzhautveränderungen bei Diagnosestellung vorhanden sind [2].

Neben der diabetischen Retinopathie (DRP) und Makulopathie (DMP) kann Diabetes mellitus weitere Spätschäden im Bereich des Auges, wie Optikusneuropathie, Sekundärglaukom, Katarakt und Lähmungen der Augenmuskeln verursachen.

Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert einerseits mit der Diabetesdauer, andererseits mit der Qualität der metabolischen Kontrolle [4].

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

Biomarker für kardiovaskuläre Komplikationen

Basierend auf den „Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) führt die Diagnose einer DRP/DMP bei Menschen mit Typ-2 Diabetes zu einer Einstufung in die „very high risk“ Kategorie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [5].

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen und die Progredienz einer DRP ist die chronische Hyperglykämie [6, 7].

Weitere Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Diabetesdauer, Hyperlipidämie [6, 7], hormonelle Umstellungen in Pubertät [8] und Schwangerschaft [9], sowie abrupte Absenkung des HbA1c durch Optimierung der Therapie (Beginn einer intensivierten Insulintherapie, Umstellung von oraler auf Insulintherapie) [10, 11].

Für das Auftreten eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) ist neben der chronischen Hyperglykämie vor allem die arterielle Hypertonie ein signifikanter Risikofaktor [12].

Diagnostik

Jede augenfachärztliche Kontrolle umfasst folgende Basisuntersuchungen:

- Bestkorrigierte Sehschärfe/Visus
- Augendruck
- Biomikroskopie vorderer und hinterer Augenabschnitt mit erweiterter Pupille

Folgende weitere Untersuchungsmethoden werden je nach Netzhautbefund durchgeführt:

- Optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography – OCT)
  Eine OCT Untersuchung ermöglicht nicht-invasiv die Visualisierung einzelner Netzhautschichten und erlaubt somit eine detaillierte dreidimensionale Darstellung und Lokalisierung eines Netzhautödems, eine Beurteilung der Integrität der Photorezeptoren, eine Bestimmung der Dicke der Nervenfaserschichten sowie eine Darstellung der Interaktionen zwischen Netzhaut und Glaskörpergrenzschicht [13].
- OCT-Angiographie (OCTA)
  Dies stellt eine funktionelle Erweiterung der konventionellen OCT Technologie dar und erlaubt die nicht-invasive Messung von Blutfluss in den Gefäßen der Netzhaut, Choriokapillaris und Aderhaut innerhalb von Sekunden. Mit dieser Untersuchung können nicht perfundierte Netzhautareale detektiert, sowie Neovaskularisationen und andere mikrovaskuläre Veränderungen diagnostiziert werden [14–16].
- Fluoreszenzangiographie (FLA)
  Nach intravenöser Verabreichung von Fluoreszein wird mittels einer speziellen Funduskamera innerhalb von Sekunden bis Minuten die Verteilung des Farbstoffes in den Netzhautgefäßen visualisiert, womit Ischämien und Neovaskularisationen (Leckagen) detektiert werden können [17].
- Digitale Farbfotographie der Netzhaut
  Mittels einer Funduskamera werden Fotoaufnahmen der Netzhaut angefertigt, die v. a. für Verlaufskontrollen einen wichtigen Stellenwert haben [18].
- B-Scan-Sonographie
  Untersuchung der Netzhaut bei fehlendem Fundus-einblick wie z. B. bei Glaskörperblutung oder dichte Katarakt.

Stadien der diabetischen Retinopathie

Die DRP ist eine Mikroangiopathie charakterisiert durch Degeneration von Perizyten, gesteigerter Permeabilität der Gefäße und Kapillarokklusion [19]. Eine Einteilung kann nach der „International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale“ in eine nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDRP) und proliferative diabetische Retinopathie (PDRP) erfolgen, wobei die NPDRP aufgeteilt wird in die Stadien mild, mäßig und schwer [1].

Nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDRP)

Die einzelnen Stadien sind charakterisiert durch folgende Netzhautveränderungen:

- **mild:** einzelne Mikroaneurysmen
- **mäßig:** weniger als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen pro Netzhautquadrant, perlschnurartige Veränderungen an den Venen in maximal 1 Quadranten

- **schwer:** mehr als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in jedem der 4 Netzhautquadranten, perlschnurartige Venenveränderungen in mindestens 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA – Kapillarbettveränderungen) in mindestens 1 Quadranten („4-2-1“ Regel)

Proliferative diabetische Retinopathie (PDRP)

Folgende Netzhautveränderungen und Komplikationen können auftreten:

- Neovaskularisationen im Bereich der Papille oder an anderen Netzhautstellen
- Glaskörperblutung, präretinale Blutung aus qualitativ minderwertigen Neovaskularisationen
- Fibrosierung der Neovaskularisationen
- Netzhautablösung durch Kontraktion von fibrosierenden Neovaskularisationen (Traktionsamotio)
- Sekundärglaukom durch Neovaskularisationen im vorderen Augenabschnitt (Kammerwinkel)

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

Ein DMÖ kann sich in jedem Stadium der DRP zeigen und es tritt bei Menschen mit Typ-1 Diabetes häufiger als bei Menschen mit Typ-2 Diabetes auf (15 % vs 6 %) [1, 2].

Es wird zwischen einem visusminderndem und einem Makulaödem ohne Visusverlust unterschieden, was Konsequenzen für die augenfachärztliche Therapieentscheidung hat. Therapiert wird basierend auf Sehschärfe sowie Ausmaß und Ausbreitung des Ödems in Richtung Fovea (Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhautmitte) [20].

Untersuchungszeitpunkte für Screening und im Verlauf

Eine augenfachärztliche Untersuchung soll zeitnah zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnosestellung bei Menschen mit Typ-2 Diabetes und ab dem 11. Lebensjahr bei Menschen mit Typ-1 Diabetes erfolgen.

Bei bisher nicht diagnostizierter DRP, sowie Vorliegen mindestens eines internistischen Risikofaktors (lange Diabetesdauer, erhöhter HbA1c-Wert, Hypertonie, Nephropathie) oder bei unbekanntem medizinischen Risiko (keine rezente internistische/allgemeinmedizinische Untersuchung) ist eine jährliche Verlaufskontrolle notwendig [1, 2].

Sind bereits diabetische Netzhautveränderungen bekannt, erfolgen die augenfachärztlichen Untersuchungen entsprechend dem Schweregrad der DRP:

- *milde nichtproliferative diabetische Retinopathie:* jährlich
- *mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie:* halbjährlich
- *schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie:* vierteljährlich
- *proliferative diabetische Retinopathie:* laufende augenärztliche Kontrolle
- *diabetisches Makulaödem:* laufende augenärztliche Kontrolle

Augenfachärztliche Untersuchungsintervalle bei Spezialfällen

- Kinder mit Typ-1 Diabetes vor dem 11. Lebensjahr ab einer Diabetesdauer von 5 Jahren
- Kinder mit Typ-1 Diabetes ab dem 11. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnosestellung
- Schwangere mit Diabetes mellitus
  bei Feststellung der Schwangerschaft mit Verlaufskontrollen alle 3 Monate
- Neueinstellung oder Therapieintensivierung des Blutzuckers
  zeitnahe und regelmäßige Untersuchungen bei Gefahr des Neuauftretens oder Progression der DRP
- Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten
  Untersuchung vor Medikamentengabe bei Gefahr der Verschlechterung der DRP (www.leitlinien.de/diabetes – Stand: 2021-04-15)
- Bariatrischer Eingriff
  Untersuchung vor geplanter OP [21]

Interdisziplinäre allgemeine ophthalmologische Behandlungsziele

Interdisziplinäres ophthalmologisches Ziel zur Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus ist die Verhinderung des Auftretens einer DRP, sowie schlussendlich die Vermeidung von Sehverlust und Erblindung durch optimale Einstellung von Blutzucker, Blutdruck und Blutfette, sowie der Verzicht auf Rauchen in Verbindung mit einer rechtzeitigen adäquaten ophthalmologischen Therapie [22].

Ophthalmologische Behandlungsmöglichkeiten der DRP

1. Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) von Antikörpern (alphabetische Auflistung nach Wirkstoffbezeichnung): Aflibercept – Eylea®, Bevacizumab – Avastin® („off label“), Brolucizumab – Beovu®, Faricimab – Vabysmo®, Ranibizumab – Lucentis®
2. IVOM von Steroiden: Triamcinolon, Kortisonimplantat (Dexamethason – Ozurdex®, Fluocinolonacetonid – Iluvien®)
3. Fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation
4. Panretinale Laserkoagulation („mild scatter“, voll)
5. Pars Plana Vitrektomie (Glaskörperentfernung mit/ohne Membranentfernung und evt. Endotamponade mit Silikonöl oder Gas)

Therapieoptionen der einzelnen DRP Stadien [3, 20, 23]

Moderate bis schwere NPDR

Die „DRCR Retina Network“ Studie „Protokoll W“ untersuchte einen möglichen prophylaktischen Effekt einer anti-VEGF IVOM Therapie bei Patient:innen mit moderater bis schwerer NPDR hinsichtlich Auftretens visusbedrohender Komplikationen wie DMÖ oder PDRP sowie Sehleistung. Im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren konnte zwar eine niedrigere Rate an visusbedrohenden Komplikationen gezeigt werden, dies hatte jedoch keinen Benefit auf den Visus, wenn Patienten erst beim Auftreten der Komplikationen mittels anti-VEGF IVOM behandelt wurden [24].

Bei Vorhandensein von ausgedehnten Netzhautischämien, sowie eingeschränkter Compliance bei erhöhtem internistischem Risikoprofil ist eine partielle/komplette panretinale Laserkoagulation in Erwägung zu ziehen.

Proliferative DRP (PDRP)

Primäre Behandlung einer PDRP ohne Glaskörperblutung und Netzhautabhebung ist eine komplette panretinale Laserbehandlung. Die „DRCR Retina Network“ Studie „Protokoll S“ hat innerhalb einer Follow-up Zeit von 5 Jahren gezeigt, dass eine intravitreale anti-VEGF Therapie der panretinalen Laserkoagulation hinsichtlich Visus nicht unterlegen ist [25]. Es hat sich jedoch in dieser Studie gezeigt, dass Patienten in der anti-VEGF IVOM Gruppe kontinuierlich intravitreale Injektionen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigen (durchschnittlich 19 Applikationen in 5 Jahren). Weiters wurde beobachtet, dass Patienten ohne panretinaler Laserkoagulation bei Nichteinhalten der empfohlenen Injektionstherapien und Kontrolluntersuchungen ein sehr hohes Risiko eines massiven Visusverlustes haben [26].

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

Randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass eine anti-VEGF IVOM Therapie die bevorzugte Behandlung bei einem DMÖ mit Foveabeteiligung und entsprechenden subjektiven Sehbeschwerden ist [27–31]. In der „DRCR Retina Network“ Studie „Protokoll V“ wurde gezeigt, dass Patienten mit einem foveabeteiligendem DMÖ und gutem Visus (≥ 0,8 gemessen mittels „ETDRS“ Tafeln) ohne Behandlung keine schlechtere Sehleistung nach 2 Jahren zeigten als Patienten die entweder mit anti-VEGF IVOM oder Laserkoagulation behandelt wurden [32]. Für die Behandlung des DMÖs stehen aktuell (Stand Oktober 2022) insgesamt 5 verschiedene Medikamente in Österreich zur Verfügung, wobei Bevacizumab, Brolucizumab und Ranibizumab gegen VEGF-A gerichtet sind und Aflibercept zusätzlich VEGF-B und „Placental Growth Factor“ als Ziel hat. Faricimab ist ein bispezifischer Antikörper, der unabhängig VEGF-A und Angiopoetin-2 bindet [33].

Wenn ein unzureichendes funktionelles und morphologisches Ansprechen auf anti-VEGF IVOMs besteht, kann auf intravitreale Steroide gewechselt werden, wobei eine IVOM von Triamcinolon oder von Implantaten (Dexamethason, Fluocinolonacetonid) zur Verfügung stehen [1]. Hier gilt zu beachten, dass Steroide zu Nebenwirkungen wie Katarakt oder Glaukom führen können.

Bei einem Ödem, das die Fovea noch nicht betrifft, jedoch eine Progression dahingehend zeigt, kann eine „focal-grid“ Laserkoagulation erfolgen. Hierbei werden entweder Mikroaneurysmen oder Blutungen in diesem Areal („focal“) oder Bereiche mit Ödem („grid“) gelasert [34].

Fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung

Treten als Folge der diabetischen Retinopathie Komplikationen wie Netzhautablösung, Glaskörperblutung und/oder eine Rubeosis iridis auf, spricht man von einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung. Neben Vitrektomie inklusive Entfernung eventuell vorhandener Netzhautmembranen und -traktionen und panretinaler Laserkoagulation (Netzhautablösung, Glaskörperblutung), sowie anti-VEGF IVOM (Glaskörperblutung [35, 36]) können bei Sekundärglaukom auch zyklodestruktive (=den Ziliarkörper verödende) Verfahren wie Zyklophotokoagulation oder Implantation eines drucksenkenden Drains indiziert sein.

Milde bis mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie

- Observanz

Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie

- milde/volle panretinale Laserkoagulation unter bestimmten Konditionen
  (ausgedehnte Netzhautischämien; eingeschränkte Compliance; erhöhtes internistisches Risikoprofil wie Typ-1 Diabetes, arterielle Hypertonie)

Proliferative diabetische Retinopathie

- volle panretinale Laserkoagulation
- Glaskörper-/Netzhautchirurgie
- anti-VEGF IVOM

Diabetisches Makulaödem

basierend auf Sehschärfe, sowie Lokalisation und Ausmaß des DMÖs:

- anti-VEGF IVOM
- IVOM von Steroiden
- fokale/gitterförmige Laserkoagulation

Glaskörpertraktion bei diabetischem Makulaödem

- optional Vitrektomie

Glaskörperblutung

- Observanz und/oder anti-VEGF IVOM (nach Sonographie zum Ausschluss einer Netzhautabhebung)
- Vitrektomie mit panretinaler Laserkoagulation

Fibrosierte Neovaskularisationen mit Netzhauttraktion

- Vitrektomie mit Peeling der fibrovaskulären Membranen und panretinaler Laserkoagulation

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt A. Pollreisz erhält ein Beraterhonorar von den Firmen Bayer, Novartis, Roche und Abbvie. B. Gerendas erhält ein Beraterhonorar von den Firmen Bayer, Novartis und Roche, sowie Forschungssupport von Digital Diagnostics. S. Sacu erhält erhält ein Beraterhonorar von den Firmen Bayer, Novartis und Roche. V. Gasser-Steiner, S. Mennel, S. Radda, C. Scholda, U. Stolba und A. Wedrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Flaxel CJ, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern(R). Ophthalmology. 2020;127:P66–P145.
2. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetic retinopathy and maculopathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;129:S64–S9.
3. Solomon SD, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. Diabetes Care. 2017;40:412–8.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992;15:1875–91.
5. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255–323.
6. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. Diabetes Care. 2001;24:1275–9.
7. Stratton IM, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001;44:156–63.
8. Murphy RP, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1990;108:215–8.
9. Diabetes C, G. Complications Trial Research. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care. 2000;23:1084–91.
10. Anonymous, Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 116, 874–886 (1998).
11. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. Diabetes Obes Metab. 2019;21:454–66.
12. Nasr CE, Hoogwerf BJ, Faiman C, Reddy SS, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. Cleve Clin J Med. 1999;66:247–53.
13. Bolz M, et al. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116:66–72.
14. Boned-Murillo A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic patients: a systematic review. Biomedicines. 2021;10(1):88
15. Hajdu D, et al. Association of macular perfusion status with microvascular parameters up to the far periphery in diabetic retinopathy using multimodal imaging. Int J Retin Vitreous. 2020;6:50.
16. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. Prog Retin Eye Res. 2018;64:1–55.
17. Anonymous, Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 98, 834–840 (1991).
18. Schreur V, et al. Imaging diabetic retinal disease: clinical imaging requirements. Acta Ophthalmol. 2022; https://doi.org/10.1111/aos.15110.
19. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366:1227–39.
20. R. G. e. V. Deutsche Ophthalmologisce Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie des diabetischen Makulaödems. (2020).
21. Wong TY, et al. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. Ophthalmology. 2018;125:1608–22.
22. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2020;382:1629–37.
23. G. Deutsche Ophthalmologische, Retinologische Gesellschaft e, V., Berufsverband der Augenarzte Deutschlands. Klin Monbl Augenheilkd. 2020;237:990–4.
24. Maturi RK, et al. Effect of intravitreous anti-vascular Endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of

vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the protocol W randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2021;139:701–12.
25. Gross JG, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs Intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136:1138–48.
26. Obeid A, et al. Outcomes of eyes lost to follow-up with proliferative diabetic retinopathy that received panretinal photocoagulation versus intravitreal anti-vascular Endothelial growth factor. Ophthalmology. 2019;126:407–13.
27. Glassman AR, et al. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (protocol T extension study). Ophthalmology. 2020;127:1201–10.
28. Nguyen QD, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012;119:789–801.
29. N. Diabetic Retinopathy Clinical Research, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010;117:1064–1077.e35.
30. Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121:2247–54.
31. Brown DM, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2022;238:157–72.
32. Baker CW, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1880–94.
33. Wykoff CC, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. Lancet. 2022;399:741–55.
34. Anonymous, Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 103, 1796–1806 (1985).
35. Antoszyk AN, et al. Effect of intravitreous aflibercept vs vitrectomy with panretinal photocoagulation on visual acuity in patients with vitreous hemorrhage from proliferative diabetic Retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:2383–95.
36. Glassman AR, et al. Visual acuity, vitreous hemorrhage, and other ocular outcomes after vitrectomy vs aflibercept for vitreous hemorrhage due to diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2021;139:725–33.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S201–S206
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02183-7

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023)

Martin Clodi · Christoph H. Saely · Friedrich Hoppichler · Michael Resl · Clemens Steinwender · Harald Stingl · Thomas C. Wascher · Yvonne Winhofer · Harald Sourij

Angenommen: 28. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind wechselseitig. Bei Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit sollte aktiv auf Diabetes mellitus gescreent werden, während bei an Diabetes mellitus erkrankten Patient:innen die kardiovaskuläre Risikostratifizierung immer in Zusammenschau sämtlicher Risikofaktoren, Biomarker und dem klinischen Befinden des Patient:innen durchgeführt werden sollte. Eine bereits bekannte kardiovaskuläre Erkrankung wie auch das Vorliegen zahlreicher Risikofaktoren stellen wesentliche Kriterien für die Auswahl der individuellen Therapiestrategien dar.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Diabetische Herzinsuffizienz · Koronare Herzkrankheit · Herzinsuffizienz · Screening

Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease (Update 2023)

Summary Diabetes mellitus, cardiovascular disease and heart failure are interacting dynamically. Patients being diagnosed with cardiovascular disease should be screened for diabetes mellitus. Enhanced cardiovascular risk stratification based on biomarkers, symptoms and classical risk factors should be performed in patients with preexisting diabetes mellitus. In patients with previously diagnosed arterosclerotic cardiovascular disease an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events or cardiovascular mortality is recommended.

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

Klinisches Forschungsinstitut für Kardiometabolische Forschung, Johannes Kepler Universität Linz, Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

C. H. Saely
VIVIT Institut Feldkirch, Feldkirch, Österreich

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein

Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

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

C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

H. Stingl
Karl-Landsteiner-Universität für Gesundheitswissenschaften, Krems an der Donau, Krems, Österreich

Abteilung für Innere Medizin, Landesklinikum Baden, Baden, Österreich

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Mein Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

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

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

Keywords Diabetes mellitus · Heart failure in diabetes · Coronary artery disease · Heart failure · Screening

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patient:innen dar. Neben den mit Diabetes mellitus sehr häufig assoziierten Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Bewegungsmangel, deren dynamische Wechselwirkung individuell unterschiedlich ist, nimmt Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen eine maßgebliche Rolle ein.

Die Interaktionen zwischen Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen sind wechselseitig. Daten aus Österreich belegen die hohe Inzidenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patient:innen, die sich einer Koronarangiographie unterziehen. Von 1040 Patient:innen hatten insgesamt 60 % der Patient:innen einen abnormen Glukosestoffwechsel. Umgekehrt unterstreichen diese Ergebnisse die hohe Inzidenz der koronaren Herzkrankheit im Stadium der gestörten Glukosetoleranz. Unabhängig von den Risikofaktoren lässt sich eine Dosis- Wirkungsbeziehung zwischen gestörter Glukosetoleranz und koronarer Herzkrankheit nachweisen [1].

Stumme myokardiale Ischämien treten bei Diabetes mellitus gehäuft auf und sind in Kombination mit Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen, positiver Familienanamnese, Mikro- oder Makroalbuminurie signifikant mit dem Ausprägungsgrad der Koronarsklerose assoziiert [2].

Auch als Folge der koronaren Herzkrankheit ist die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus deutlich gesteigert [3]. Ein Anstieg des HbA_{1c} um 1 % ist mit einem um 8 % erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert [4]. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist mit einer dramatischen Verschlechterung der Prognose der Patient:innen verbunden [5]. Für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus werden Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie als gesicherte Risikofaktoren angesehen [6]. Die kardiovasukuläre autonome diabetische Neuropathie bewirkt eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität mit Ruhetachykardie (Vagusläsion) und fixierter Herzfrequenz. Neben Hypertonie, KHK und kardiovaskulärer autonomer diabetischer Neuropathie bewirkt die bestehende Hyperglykämie ebenso bedeutende strukturelle wie auch metabolische Veränderungen im Herzmuskel. Auch bei an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Patient:innen stellen die Diabetesdauer und das HbA_{1c} besonders wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer diabetischen Herzinsuffizienz dar. Zunehmende Bedeutung erfährt die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF) bei an Diabetes mellitus erkrankten Menschen. Die Diagnose dieser Form der Herzinsuffizienz erfolgt klinisch sowie durch die Echokardiographie (relevante strukturelle Herzerkrankung im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer Vergrößerung des linken Atriums bzw. eine diastolische Dysfunktion) und durch Bestimmung von NT-proBNP (>125 pg/ml) oder BNP (>35 pg/ml) [7].

Kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus

Die in den Leitlinien empfohlene, multifaktorielle Diabetestherapie bewirkt eine wesentliche Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität, welche sich bereits in großen epidemiologischen Analysen dokumentieren lässt [8].

Eine individuelle Evaluierung des aktuell vorliegenden kardiovaskulären Risikos muss regelmäßig, mindestens jedoch einmal jährlich durchgeführt werden.

Generell unterscheidet sich das Vorgehen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Bei asymptomatischen Patienten, ohne für koronare Herzkrankheit typische EKG-Veränderungen muss keine weiterführende apparative Abklärung durchgeführt werden.

Diese Empfehlungen basieren maßgeblich auf den Resultaten mehrerer Studien; letztlich ist bei stabiler asymptomatischer koronarer Herzkrankheit ein interventionelles Vorgehen einer optimierten multifaktoriellen Therapie nicht überlegen [9].

Neben den klassischen Risikofaktoren, welche meist Eingang in die Risikokalkulatoren finden kann mit Hilfe der Albuminurie und des NT-proBNP (N-terminales-proB-Typ natriuretisches Peptid) eine erweiterte Risikostratifizierung durchgeführt werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da niedrige NT-proBNP Spiegel (NT-proBNP <125 pg/ml) für die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse angewandt werden können [10]. Gerade bei asymptomatischen Patienten kann mit Hilfe eines apparativen Screenings (Myokard-Szintigraphie) kein Überlebensvorteil der Patienten erreicht werden [11].

Dennoch gibt es Hinweise, dass die Durchführung einer Computertomographie der Koronargefäße (CT-Angiographie) bei asymptomatischen an Diabetes mellitus erkrankten Patienten in Erwägung gezogen werden kann und derzeit in diesem Patientenkollektiv die beste Sensitivität unter den nichtinvasiven Untersuchungen hat [12, 13].

Prinzipiell sollte die kardiovaskuläre Risikostratifizierung immer in Zusammenschau sämtlicher Risikofaktoren, dem EKG, Biomarker und dem klinischen Befinden des Patienten durchgeführt werden und bei Symptomen im Sinne einer (zunehmenden) relevanten Belastungsdyspnoe, zunehmende Leistungsverminderung oder bei pektanginösen Beschwerden weiterführende Untersuchungen veranlasst werden.

Glukosesenkende Therapie bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Eine bereits bekannte kardiovaskuläre Erkrankung wie auch das Vorliegen zahlreicher Risikofaktoren stellen wesentliche Kriterien für die Auswahl der individuellen Therapie dar.

Im Rahmen der LEADER-Studie bewirkte Liraglutid eine signifikante Senkung des präspezifizierten kardiovaskulären Endpunktes, wobei dies hauptsächlich auf einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle basiert (HR 0,87; CI 0,78–0,97; $p = 0{,}01$ für Superiority) [14]. Für Semaglutid bestätigt die SUSTAIN-6-Studie ebenfalls positive kardiovaskuläre Effekte. Der primäre Endpunkt trat in der Semaglutid-Gruppe signifikant geringer auf (HR 0,74; 0,58–0,95 $p < 0{,}001$ für Non-Inferiority; $p = 0{,}02$ für Superiority), wobei im Besonderen auch nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutidgruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; 0,38–0,99; $p = 0{,}04$) [15]. In der ELIXA-Studie (Lixisenatid) und in der EXCSEL-Studie (Exenatid 1 × wöchentlich) wurde die kardiovaskuläre Sicherheit für diese Substanzen belegt, allerdings konnte kein substanzspezifischer kardiovaskulärer Zusatznutzen gezeigt werden [16, 17].

Empagliflozin bewirkt im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bereits etablierten blutzuckersenkenden Therapie eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) bei bereits kardiovaskulär kranken Patienten um 14 %, weiters waren die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskulären Sterblichkeit sowie Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz reduziert. Im Vergleich zu den bisher durchgeführten Endpunktstudien zeigte sich bereits innerhalb weniger Monate ein positiver Effekt von Empagliflozin auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt [18]. Für Canagliflozin liegt mit der CANVAS-Studie ebenfalls eine positive, prospektive randomisiert kontrollierte Endpunktstudie vor, wobei Canagliflozin eine signifikante Senkung des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) bewirken konnte. Dem positiven Resultat steht eine signifikant höhere Amputationsrate vor allem im Fußbereich unter Canagliflozin gegenüber [19]. Die substanzspezifische, kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin wurde in der DECLARE-TIMI 58-Studie an 17.160 Patient:innen untersucht, wobei 10.186 Patient:innen am Beginn der Studie keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Im Rahmen der primären Ergebnisanalyse konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; 0,73–0,95; $p = 0{,}005$). Dieser Effekt war hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz getrieben. Die Reduktion von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz konnte auch in der Gruppe mit multiplen Risikofaktoren (Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen) ohne vorhergehende kardiovaskuläre Erkrankung nachgewiesen werden [20].

Kurz gefasst ließen sich in ACCORD, ADVANCE und VADT keine signifikanten Effekte auf makrovaskuläre Ereignisse durch eine intensive Blutzuckerkontrolle darstellen [21–23], wobei eine effektive Blutzuckersenkung besonders, wenn diese bereits bei kurzer Diabetesdauer etabliert wird, langfristig kardiovaskuläre Komplikationen wesentlich reduzieren dürfte. Wird der Nachbeobachtungszeitraum erweitert, so konnte in der VADT-Studie nach 9,8 Jahren eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse dokumentiert werden (HR 0,83; CI 0,70–0,99; $p = 0{,}04$) [24]. Ähnliche Beobachtungen konnten schon früher in der UKPDS-Studie gemacht werden.

Zudem konnte in den Studien ein Effekt beobachtet werden, der als „glykämisches Gedächtnis/glycemic memory“ bezeichnet wird. Darunter versteht man, dass sich Phasen von guter glykämischer Kontrolle langfristig auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auswirken.

In der 2012 publizierten ORIGIN-Studie hatten trotz der kurzen Diabetesdauer 59 % der Teilnehmer:innen ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis wobei 35 % einen vorangegangenen Myokardinfarkt erlitten hatten. Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zwischen einer Glargin basierten Basalinsulintherapie im Vergleich zur Standardtherapie [25]. Dies konnte auch für das Insulin Degludec im Vergleich zu Insulin Glargin in der DEVOTE-Studie gezeigt werden. Insuline können somit als kardiovaskulär sicher angesehen werden [26].

Das Kollektiv der PROactive-Studie welches eine Population mit bereits fortgeschrittener kardiovaskulärer Erkrankung umfasst, liefert interessante Daten für die Verordnung von Pioglitazon bei kardiovaskulär Kranken. Insgesamt konnte in der Pioglitazongruppe keine signifikante Reduktion im primären Endpunkt allerdings eine signifikante Reduktion im sekundären Endpunkt (Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Insult) erreicht werden [27].

In der 2017 publizierten TOSCA-IT-Studie wurde zusätzlich zur etablierten Monotherapie mit Metformin stratifiziert nach Behandlungszentrum und zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankung eine Randomisierung (Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff) durchgeführt. Letztlich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien (HR 0,96; 95 % CI 0,74–1,26, $p = 0{,}79$) dokumentiert werden. Nicht zuletzt schlägt sich diese Erkenntnis in der geringen Ereignisrate 1,5 pro 100 Personenjahre nieder und zeigt, dass bei an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, welche im Vergleich zu den substanzspezifischen kardiovaskulären End-

punktstudien der letzten Jahre ein deutlich geringeres kardiovaskuläres Risiko aufweisen, Sulfonylharnstoffe und Pioglitazon hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte als gleichwertig zu betrachten sind. Wie erwartet führte Pioglitazon zu einer signifikant geringeren Hypoglykämierate (10 % vs 34 % $p < 0{,}001$) [28].

Weiterhin sollte bei der Festlegung der individuellen Therapiestrategie besonderes Augenmerk auf die Vermeidung von Hypoglykämien gelegt werden, da gerade schwere Hypoglykämien mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind [29].

Zusammenfassend stellen die aktuellen Erkenntnisse einen weiteren Schritt hinsichtlich der Individualisierung der Diabetestherapie dar. Bei Patient:innen mit bereits bekannter kardiovaskulärer Grunderkrankung soll eine Substanz mit dokumentierten positiven kardiovaskulären Effekten eingesetzt werden.

Glukosesenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion LVEF ≥ 50 % (HFpEF)

Die HFpEF betrifft etwa 50 % der Patient:innen, welche gleichzeitig an Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz leiden [30]. Entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien der ESC sollte bei vorliegenden klinischen Beschwerden (Atemnot, Orthopnoe, Beinödemen, nächtliche Atemnot, reduzierte Belastbarkeit, Müdigkeit) fortführend eine BNP- bzw. NT-proBNP Bestimmung gefolgt von einer Echokardiographie durchgeführt werden [31].

Mittlerweile liegen für Empagliflozin als auch für Dapagliflozin positive Daten zur Behandlung der HFpEF vor.

Die Emperor-Preserved Studie untersuchte 5988 Patient:innen, deren linksventrikuläre Auswurffraktion > 40 % war und stellt die erste Studie eines Gliflozins in diesem Kollektiv dar.

Letztlich bewirkte Empagliflozin eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz) um 21 % (HR 0,79, 95 % CI 0,69–0,90) [32].

Analog zur Emperor Preserved Studie zeigte sich für Dapagliflozin in der DELIVER-Studie ebenfalls ein positiver Effekt bei Patient:innen mit einer LVEF > 40 %. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2,3 Jahren konnte der primäre Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) signifikant reduziert werden (HR 0,82 CI 0,73–0,92; $p < 0{,}001$) [33].

Zusammenfassend legen diese Resultate nahe, dass bei Vorliegen einer HFpEF eine Therapie mit Dapagliflozin oder Empagliflozin unabhängig vom HbA_{1c} etabliert werden soll.

Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion LVEF ≤ 50 % (HFrEF)

Dapagliflozin, Empagliflozin, als auch Canagliflozin haben in den jeweiligen Endpunktstudien deutliche Reduktionen in der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz gezeigt.

In der DAPA-HF Studie wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion eingeschlossen (LVEF < 40 % und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II–IV und erhöhte N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-Spiegel). Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozin-therapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenöser Herzinsuffizienztherapie – oder kardiovaskulärer Tod) (HR 0,74; 95 % CI 0,65–0,85; $p < 0{,}01$). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorbestehend war oder nicht [32]. Neben der DAPA-HF-Studie liegen auch die Resultate der EMPEROR-Reduced-Studie, welche mit Empagliflozin durchgeführt wurde, vor. Insgesamt wurden 3730 Patient:innen, die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II–IV erkrankt waren und eine LVEF ≤ 40 % hatten untersucht. Im Rahmen dieser randomisiert kontrollierten Studie wurde Empagliflozin 10 mg mit Placebo zusätzlich zur etablierten, leitliniengerechten Therapie untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 16 Monaten, die Prävalenz des Diabetes mellitus lag bei 49,8 %. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte der primäre Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Empagliflozin signifikant gesenkt werden (HR 0,75; 95 % CI: 0,65–0,86; $p < 0{,}001$) [34]. Entgegen den Resultaten von DAPA-HF konnte in der EMPEROR-Studie keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes als seperatem Endpunkt dokumentiert werden. Im direkten Vergleich lag die Ereignisrate für den primären Endpunkt in der EMPEROR-Studie höher als in DAPA-HF, was sich letztlich auch durch die Tatsache erklären lässt, dass die Patient:innen in der EMPEROR-Studie insgesamt fortgeschrittenere Stadien der Herzinsuffizienz aufwiesen.

Weitere Medikamentenklassen

In retrospektiven Datenanalysen konnte bei mit Metformin behandelten herzinsuffizienten Patient:innen eine signifikant geringere Mortalität nachgewiesen werden [35, 36]. Dennoch muss in Betracht gezogen werden, dass die hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz einen signifikanten Risikofaktor für die potenziell letale Laktatazidose darstellt, welche je-

doch mit etwa 9 Fällen pro 100.000 Personenjahren auftritt.

Pioglitazon ist laut Zulassungstext bei Herzinsuffizienz NYHA I–IV aufgrund des Risikos einer gesteigerten Flüssigkeitseinlagerung kontraindiziert und darf daher bei manifester Herzinsuffizienz generell nicht eingesetzt werden.

In den kardiovaskulären Endpunktstudien der DPP-IV Hemmer wurde in der SAVOR-TIMI 53 Studie ein 27 % höheres Risiko für die Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin beobachtet. In EXAMINE (Alogliptin), CARMELINA (Linagliptin) und TECOS (Sitagliptin) konnte diese Assoziation jedoch nicht beobachtet werden [37].

Hinsichtlich der GLP-1 Analoga haben sich mögliche positive Effekte bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz in den einzelnen CVOTs nicht bestätigt.

Liraglutid zeigte in der LEADER – Studie keine Reduktion von Herzinsuffizienz Endpunkten, es scheint was diese anbelangt also neutral zu sein.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. C.H. Saely hat von folgenden Unternehmen, die auch tlw. fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Sprecher- und Berater-Honorare von Astra Zeneca, Böhringer-Ingelheim, Sanofi Aventis, Lilly, Merck, MSD. F. Hoppichler ist als Referent für folgende Firmen tätig: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Sanofi-Aventis GmbH, Daiichi Sankyo Austria GmbH, AstraZeneca Österreich GmbH, Amgen GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Eli Lilly Gesellschaft m.b.H. M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit bzw. Fortbildungsunterstützung erhalten Boehringer Ingelheim, Mylan, Dexcom, Abbott. C. Steinwender gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht. H. Stingl legt offen, dass er von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen (Einladung zu Kongressen) erhalten hat: Abbott, Amgen, AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Viatris. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. T.C. Wascher: Forschungsunterstützung, Honorare für Beratung oder Fortbildung von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Ely Lilly, Novo Nordisk, Bayer. Y. Winhofer hat von folgenden Unternehmen, die auch tlw. fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis. H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch tlw. fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen (an die MedUni Graz) und/oder Honorare erhalten: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Saely CH, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. Atherosclerosis. 2008;199(2):317–22.
2. Davis TM, et al. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. Circulation. 2013;127(9):980–7.
3. Seferovic PM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853–72.
4. Iribarren C, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation. 2001;103(22):2668–73.
5. Mosterd A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. Eur Heart J. 2001;22(15):1318–27.
6. Marwick TH. Diabetic heart disease. Heart. 2006;92(3):296–300.
7. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129–200.
8. Huo L, et al. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. Diabetologia. 2016;59(7):1437–45.
9. Group BDS, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360(24):2503–15.
10. Huelsmann M, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J. 2008;29(18):2259–64.
11. Wackers FJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 2004;27(8):1954–61.

12. Budoff MJ, et al. Noninvasive cardiovascular risk assessment of the asymptomatic diabetic patient: the imaging council of the American College of Cardiology. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(2):176–92.
13. Raggi P. Atherosclerosis imaging to refine cardiovascular risk assessment in diabetic patients: computed tomography and positron emission tomography applications. Atherosclerosis. 2018;271:77–83.
14. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
15. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834–44.
16. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247–57.
17. Holman RR, Bethel MA, Hernandez AF. Once-weekly exenatide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(25):2502.
18. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.
19. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(21):2099.
20. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389.
21. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129–39.
22. Group AC, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–72.
23. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–59.
24. Hayward RA, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(10):978.
25. Investigators OT, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319–28.
26. Marso SP, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723–32.
27. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279–89.
28. Vaccaro O, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):887–97.
29. Zoungas S, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363(15):1410–8.
30. Abudureyimu M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. J Mol Cell Biol. 2022; https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac028.
31. McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–726.
32. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
33. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286.
34. Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–24.
35. Andersson C, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. Diabetologia. 2010;53(12):2546–53.
36. Evans JM, et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2010;106(7):1006–10.
37. Cefalu WT, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a diabetes care editors' expert forum. Diabetes Care. 2018;41(1):14–31.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S207–S224
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02118-8

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023)

Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Martina Rauner · Judith Haschka · Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Peter Pietschmann

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Diabetes mellitus und Osteoporose zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und kommen deshalb beide häufig in ein und demselben Individuum vor. Da die Prävalenz beider mit steigendem Alter zunimmt, wird in Anbetracht der Altersstruktur unserer Bevölkerung deren Häufigkeit zunehmen.
Patient:innen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Fragilitätsfrakturen. Die Pathophysiologie ist unklar und vermutlich multifaktoriell.
Longitudinale Studien haben den Nachweis erbracht, dass das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) und die Knochendichte (BMD) mittels DXA (T-score) Messungen und einem eventuell vorhandenen Trabecular Bone Score (TBS) das individuelle Frakturrisiko vorhersagen können. Hierfür muss allerdings eine Adjustierung vorgenommen werden, um das Risiko nicht zu unterschätzen.
Es gibt derzeit aus osteologischer Sicht noch nicht den optimalen Ansatz, da es keine Studien mit rein diabetischen Patient:innen und Osteoporose gibt.
Patient:innen mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko sollten genauso wie Patient:innen ohne Diabetes und einem erhöhten Frakturrisiko behandelt werden.
Der Vitamin-D-Spiegel sollte auf jeden Fall immer optimiert werden und auf eine ausreichende Kalziumaufnahme (vorzugsweise durch die Nahrung) ist zu achten.
Bei der Wahl der antihyperglykämischen Therapie sollten Substanzen mit nachgewiesen negativem Effekt auf den Knochen weggelassen werden. Bei Vorliegen einer Fragilitätsfraktur ist auf jeden Fall – unabhängig von allen vorliegenden Befunden – eine langfristige spezifische osteologische Therapie indiziert.

PD Dr. C. Muschitz (✉)
II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien, Wien, Österreich
christian.muschitz@meduniwien.ac.at

PD Dr. C. Muschitz · J. Haschka · R. Wakolbinger-Habel
Externe Lehre, Medizinische Universität Wien, Spitalgasse 23, 1090 Wien, Österreich

A. Kautzky-Willer · Y. Winhofer
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

M. Rauner
Bone Lab Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

J. Haschka
I. Medizinische Abteilung, Hanusch Krankenhaus, Wien, Österreich

D. Cejka
III. Medizinische Abteilung mit Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Transplantationsmedizin und Rheumatologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Österreich

R. Wakolbinger-Habel
Institut für physikalische Medizin und Rehabilitation, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

P. Pietschmann
Institut für Pathophysiologie & Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Zur Prävention von Fragilitätsfrakturen sind antiresorptive Medikamente die erste Wahl, entsprechend den nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente. Das Therapiemonitoring soll im Einklang mit der nationalen Osteoporose Leitlinie erfolgen.

Schlüsselwörter Diabetes · Osteoporose · Fraktur · Medikation · Diabetes-vermittelte Knochenerkrankung

Diagnosis and management of patients with diabetes and co-existing osteoporosis (Update 2023)

Common guideline of the Austrian Society for Bone and Mineral Research and the Austrian Diabetes Society

Summary Fragility fractures are increasingly recognized as a complication of both type 1 and type 2 diabetes, with fracture risk that increases with disease duration and poor glycemic control. The identification and management of fracture risk in these patients remains challenging. This manuscript explores the clinical characteristics of bone fragility in adults with diabetes and highlights recent studies that have evaluated areal bone mineral density (BMD), bone microstructure and material properties, biochemical markers, and fracture prediction algorithms (FRAX) in these patients. It further reviews the impact of diabetes drugs on bone tissue as well as the efficacy of osteoporosis treatments in this population. An algorithm for the identification and management of diabetic patients at increased fracture risk is proposed.

Keywords Diabetes · Diabetes-related bone disease · Fracture · Medication · Osteoporosis

Epidemiologie des Diabetes mellitus und osteoporotische Fragilitäts-Frakturen

Diabetes mellitus und Osteoporose zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und kommen deshalb beide häufig in ein und demselben Individuum vor, weshalb davon ausgegangen wird, dass sie in Zusammenhang stehen. Da die Prävalenz beider mit steigendem Alter zunimmt, wird in Anbetracht der Altersstruktur unserer Bevölkerung deren Häufigkeit zunehmen.

Rezente Metaanalysen mit rund 140.000 Patient:innen[1] mit Typ 1 Diabetes (T1DM) zeigen ein gepooltes relatives Risiko (RR) für eine Fraktur von 3,16, für eine Hüftfraktur von 3,78 und für eine vertebrale Fraktur von 2,88. Das RR einer hüftgelenksnahen Fraktur bei Frauen mit T1DM im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes beträgt 5,19 [1]. Das Frakturrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter an, speziell Hüftfrakturen treten bei T1DM etwa 10–15 Jahre früher auf [2].

Bei Typ 2 Diabetes (T2DM) weisen Populations-basierte Daten von rund 33.000 Patient:innen den T2DM als stärksten Prädiktor für niedrig-traumatische (= osteoporotische) Frakturen bei Männern (RR 2,38) und bei Frauen (RR 1,87) aus [3]. Mit einer durchschnittlichen Odds-Ratio (OR) für Frakturen von 1,5 ist der T2DM nur für rund 4 % aller osteoporotischen Frakturen ursächlich in Zusammenhang zu bringen. Dem gegenüber ist allerdings die global steigende Inzidenz von Patient:innen mit T2DM (rund 425 Mio. sowie rund 320 Mio. mit einer gestörten Glucose-Toleranz) gegenüber zu stellen. Zusätzlich zu diesem direkten Risiko kommen noch weitere klinische Risikofaktoren (clinical risk factors, CRF), die mit einem Diabetes einhergehen (z. B. multiple Stürze, Neuro- und Retinopathie, etc.) und das individuelle Frakturrisiko zusätzlich erhöhen (Tab. 1 und 2; [4]).

Tab. 1 Einfluss antidiabetogener Medikamente auf BMD (bone mineral density, Knochendichte) und Frakturrisiko in T2DM. (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

Antidiabetogene Medikation	BMD	Frakturrisiko
Metformin	↔/↑	↓/↔
Sulfonylharnstoffe	KD	↓/(↑[a])
Thiazolidinedione	↓↓/↔	↑↑
Inkretin Mimetika		
DPP4 Inhibitoren	↔	↓/↔
GLP1 Analoga	↑/↔	↔
SGLT2 Inhibitoren	↔	↔[b]
Insulin	↔/↓	↑

↑ Verbesserung/Erhöhung, ↓ Verminderung, ↔ unverändert
KD keine Daten, *DPP4* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, *GLP-1* Glucagon-like peptide-1 Analoga, *SGLT2* Natrium-Glucose Cotransporter 2, [a]Hypoglykämie-assoziiertes erhöhtes Sturzrisiko
[b]Erhöhtes Frakturrisiko nur für Canagliflozin nachgewiesen

Tab. 2 Effekte spezifischer Osteoporose Medikamente bei Patient:innen mit einem T2DM auf BMD und Frakturrisiko [88]. (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

Spezifisches Osteoporose Medikament	BMD (T2DM)	Frakturrisiko in Bezug auf T2DM
Alendronat	↑	KD/↔
Risedronat	↑	KD
Ibandronat	KD	KD
Zoledronat	KD	KD
Raloxifen	KD	↓/↔
Denosumab	KD	KD
Teriparatid	↑	↔

↑ Verbesserung/Erhöhung, ↓ Verminderung, ↔ unverändert
KD keine Daten

[1] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern auf dieser Website die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

Tab. 3 Risikofaktoren für Frakturen bei Patient:innen mit Diabetes. (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

Allgemeine Risikofaktoren	FRAX CRF: Alter, Geschlecht, prävalente Fragilitätsfrakturen, Hüftfraktur der Mutter oder des Vaters, gegenwärtiges Rauchen, Alkohol (≥ 3 Einheiten/Tag), Glukokortikoide, Rheumatoide Arthritis, BMD Schenkelhals
Krankheitsspezifische Risikofaktoren	Dauer des Diabetes > 5 Jahre
	Antidiabetogene Medikamente: Insulin, TZDs, Canagliflozin, Sulfonylharnstoffe
	HbA1c > 7 %
	Mikrovaskuläre Komplikationen: periphere und autonome Neuropathie, Retinopathie, Nephropathie

FRAX Fracture Risk Assessment Tool der WHO, *CRF* clinical risk factors, *TZD* Thiazolidindione, *BMD* „bone mineral density"

Diabetes assoziierte Risikofaktoren für Frakturen

Diabetes per se ist ein klinischer Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko (Tab. 3). Bei T2DM spielen das Alter und die Dauer des Diabetes eine wichtige Rolle. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern > 40 Jahren ist T2DM ein unabhängiger Risikofaktor für sämtliche osteoporotische Frakturen (Hazard Ratio, HR 1,32). Das Alter beeinflusst das Risiko dahin gehend, dass jüngere Patient:innen ein höheres Risiko für Hüftfrakturen haben (HR Alter < 60 Jahre: 4,67; HR Alter 60–69 Jahre: 2,68; HR Alter 70–79 Jahre: 1,57; HR Alter > 80 Jahre: 1,42) [5]. Entscheidend ist außerdem die Dauer der Erkrankung. In den ersten fünf Jahren der Erkrankung kommt es zu keiner Erhöhung des relativen Risikos (ein protektiver Effekt vermehrter Fettmasse wird diskutiert), das Risiko folgt allerdings einem biphasischen Verlauf mit einem zweiten Gipfel jenseits von zehn Jahren Erkrankungsdauer (HR 1,47) [6].

Die glykämische Kontrolle ist wichtig für die Beurteilung des individuellen Frakturrisikos. Ein HbA1c > 7 % führt zu einem raschen Anstieg des Risikos mit einer erhöhten Mortalität nach Frakturen [7]. Zusätzlich hat eine schlechte glykämische Kontrolle einen negativen Einfluss auf die Mikroarchitektur des Knochens mit mikrovaskulären Komplikationen in diesem Organsystem [8].

Diabetes, Niere & Knochen

Diabetes mellitus (DM) ist eine häufige Ursache für chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease – CKD) auf Basis einer diabetischen Nephropathie (diabetic kidney disease – DKD). In Österreich ist DM (Typ 1 und 2) die häufigste Ursache für terminales Nierenversagen. Etwa 25 % aller Patient:innen, die in Österreich eine Nierenersatztherapie benötigen (Dialyse oder Transplantation), haben eine DKD als Grunderkrankung [1]. Sowohl DM als auch CKD erhöhen das Risiko für osteoporotische Frakturen. Im Vergleich zu nierengesunden Patient:innen mit DM haben Patient:innen mit DM und einer DKD ein etwa 1,4 bis 1,7-fach erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen, einschließlich Hüftfrakturen [2, 3].

Als Basis jeder Behandlung von Patient:innen mit DKD wird eine Lebensstilmodifikation empfohlen [4]. Einige dieser Lebensstil-Empfehlungen wie sportliche Betätigung und Rauchstop sind auch aus osteologischer Sicht günstig. Darüber hinaus wird für die meisten Patient:innen mit einer DKD eine Therapie mittels ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ACEi/ARB) in Kombination mit SGLT-2-Inhibitoren empfohlen [4].

In den letzten Jahren haben mehrere randomisierte prospektive Studien gezeigt, dass SGLT-2 Inhibitoren sowohl in der Primärprävention (Vermeidung einer DKD) als auch in der Sekundärprävention (Behandlung einer bestehenden DKD) signifikante und klinisch relevante Vorteile bezüglich verlangsamter Progression der Niereninsuffizienz (verlangsamter GFR-Verlust), Reduktion der Albuminurie, Reduktion von akutem Nierenversagen und Reduktion des Auftretens einer terminalen (dialysepflichtigen) Niereninsuffizienz, bringen [5–11].

In einer SGLT-2-Inhibitor-Studie (Akronym: CANVAS) wurde eine erhöhte Rate osteoporotischer Frakturen unter Canagliflozin versus Placebo (hazard ratio 1,53) beobachtet [9]. Interessanter Weise kommt es unter SGLT-2-Inhibitor-Therapie zu einem (teilweise passageren und inter-individuell stark variierendem) Anstieg von Serum-Phosphat (vermutlich durch vermehrte renale Re-Absorption), Parathormon (PTH) und fibroblast growth-factor 23 (FGF-23) sowie einem korrespondierenden Abfall von Calcitriol (1,25-OH-D3) [12, 13]. Diese Auswirkungen einer SGLT-2-Inhibitor-Therapie auf den Mineralstoffwechsel könnten unter Umständen nachteilige Effekte auf die Knochengesundheit haben und auch eine Erklärung für die beobachtete Erhöhung der Frakturrate unter Canagliflozin sein.

In einer anderen prospektiven randomisierten Studie mit Canagliflozin wurde jedoch keine erhöhte Frakturrate gegenüber Plazebo gefunden [10], ebensowenig wie in allen weiteren Studien mit anderen SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin [5, 6], Dapagliflozin [7, 8, 14], Ertugliflozin [15]). Auch in real-world-Analysen basierend auf Verschreibungsdaten und Gesundheitsdaten von Krankenversicherungen, Meta-Analysen und Analysen von Pharmakovigilanzmeldungen findet sich kein Hinweis für eine erhöhte Frakturrate unter einer Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren [16–19].

Zusammengefasst sind SGLT-2-Inhibitoren eine Standardtherapie zur Prävention und Behandlung einer DKD und haben keinen Einfluss auf das Frakturrisiko.

Einfluss der Behandlung des Diabetes auf das Frakturrisiko

Das Verhältnis zwischen Diabetes und Knochenfragilität und die Identifizierung jener Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen wird zusätzlich durch die Eigenschaften antiglykämischer Medikamente auf das Skelett beeinflusst (Tab. 1). Obwohl es keine einzige prospektive Studie mit einem primären Studienziel in Bezug auf Therapie des Diabetes und Knochenfragilität gibt, zeigen Daten aus epidemiologischen und Beobachtungsstudien ein heterogenes Muster von teilweise positiven, aber auch negativen Effekten auf den Knochenstoffwechsel.

Lebensstilfaktoren

Eine Veränderung des Lebensstils ist – nicht nur bei der Erkrankung Diabetes – eine der Säulen der nicht-medikamentösen Therapie. Grundsätzlich ist ein Gewichtsverlust, sofern keine Gegenmaßnahmen gesetzt werden, immer mit dem Verlust von Muskel- und Knochenmasse verbunden. Sarkopenie und sarkopene Adipositas sind Risikofaktoren für Stürze und Gebrechlichkeit, daher ist immer auf eine ausreichende alimentäre Zufuhr von Proteinen und progressives Widerstandstraining zu achten.

Körperliche Aktivität während einer gezielten Gewichtsabnahme verbessert die Lebensqualität und senkt gleichzeitig zirkulierende Sclerostin-Spiegel, unabhängig vom Alter der Patient:innen [20].

Andere nicht-pharmakologische Maßnahmen sind – wie bei vielen anderen Erkrankungen – die Vermeidung von Nikotin und übermäßigem Alkoholgenuss.

Ein Vitamin D Mangel ist sowohl beim T1DM als auch beim T2DM mit hoher Prävalenz vorhanden. Obwohl der direkte Beweis für die Wirksamkeit eines optimierten Vitamin D Spiegels bei Adipositas bzw. Diabetes und/oder Insulin-Resistenz noch nicht in Studien als primärer Endpunkt nachgewiesen wurde, ist doch davon auszugehen, dass Patient:innen mit Diabetes ähnlich wie nicht-diabetische Kollektive davon profitieren. Ein adäquater Vitamin D Spiegel und eine suffiziente Aufnahme von Calcium (vorzugsweise über die Nahrung) sind daher eine Grundvoraussetzung – auch im Hinblick auf die Prävention eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Möglicherweise sind anfänglich höhere Einzeldosen von Cholecalciferol notwendig, um einen suffizienten Spiegel zu erreichen [21]. Eine Supplementation hat allerdings keinen Schutz vor Frakturen, Sturz oder klinisch relevante Effekte auf die Knochendichte gezeigt [22].

Glykämische Kontrolle

Bei Patient:innen mit Diabetes besteht zusätzlich eine Fallneigung, welche wahrscheinlich zum erhöhten Frakturrisiko beiträgt. Die periphere Neuropathie, die Retinopathie mit Visusverschlechterung, vermehrte Stürze in der Anamnese, die Tendenz zu hypoglykämen Episoden, die Hypo- oder Hypertension bzw. die autonome Neuropathie sind hier beispielhaft zu nennen.

Eine eng eingestellte glykämische Kontrolle (HbA1c <7 %) verringert das Frakturrisiko bei Diabetes, vor allem bei älteren Patient:innen. Allerdings ist sowohl die Hypoglykämie als auch die Hyperglykämie mit einem erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen assoziiert, wahrscheinlich durch unterschiedliche Mechanismen [23]. Vor allem bei älteren Patient:innen mit Diabetes wird daher – um das Risiko für hypoglykäme Episoden zu vermeiden – eine weniger stringente Einstellung des Diabetes empfohlen, um das Sturzrisiko zu senken (EASD/ADA Guidelines) [24].

Effekte antihyperglykämischer Therapie auf den Knochen

Metformin

In vitro Studien zeigen einen positiven Effekt von Metformin auf den Knochen durch Steigerung der Knochenmasse und Knochenstärke, einer Reduktion von AGEs (Advanced Glycolysation Endproducts) sowie einer Stimulation der Osteoblastogenese und einer verminderten Apoptose von Osteoblasten [25–27]. Präklinische und klinische Daten bestätigen einen neutralen bis positiven osteogenen Effekt in Bezug auf Frakturen und bei ketogener Ernährung, sodass diese Medikation in Bezug auf die Knochenqualität als sicher zu werten ist [28–32].

SGLT-2-Inhibitoren

Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren gelten aufgrund ihrer zusätzlichen kardio-renoprotektiven Effekte als wichtige Substanzen in der Therapie des Typ 2 Diabetes. Sie hemmen im proximalen Tubulus die Reabsorption von Glucose und führen gleichzeitig zu einer vermehrten Reabsorption von Phosphat. Damit kann es potenziell zu einer Störung der Calcium-Phosphat-Homöostase kommen. Unter der Behandlung mit Dapagliflozin konnten leichte Anstiege von Magnesium, Phosphat und Parathormon gezeigt werden, jedoch ohne konsekutiven Effekt auf Serum-Calcium oder Vitamin D [33, 34]. Unter Dapagliflozin konnte zudem kein negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel oder die Knochendichte nachgewiesen werden 51. Sicherheitshinweise hinsichtlich verstärkter Knochenresorption und erhöhtem Frakturrisiko fanden sich lediglich bei der Behandlung mit Canagliflozin, wodurch eine FDA Warnung erfolgte. Daher sollte, wie auch in der täglichen Praxis üblich, einer Behandlung mit Dapagliflozin und Empagliflozin der Vorzug gegeben werden [35, 36]. Zusammenfassend fand sich in großen Meta-Analysen kein negativer Einfluss auf die Knochendichte sowie kein erhöhtes Frakturrisiko unter SGLT-2-Inhibitor Therapie [37].

Inkretinmimetika

GLP-1-Rezeptoragonisten GLP-1-Rezeptoragonisten werden je nach Wirkdauer einmal täglich oder einmal wöchentlich verabreicht. Neben ihrer ausgeprägten blutzuckersenkenden Potenz, zeigen sie zudem positive Effekte auf das Körpergewicht und einen kardiovaskulären Benefit, weswegen jene mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit vor allem bei Patient:innen mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder einem hohen Risiko hierfür eingesetzt werden sollten.

Ein positiver Effekt der GLP-1R-Agonisten konnte durch eine gesteigerte Proliferation mesenchymaler Stammzellen, einer Adipozytendifferenzierung und einer verminderten Sclerostin Exprimierung gezeigt werden [38, 39]. Klinische Studien zeigten einen neutralen Effekt auf die Knochendichte unter GLP-1R-Agonisten Therapie [40]. Die aktuelle Datenlage zeigt kein erhöhtes Frakturrisiko durch den Einsatz von GLP-.1-RA; im Gegenteil, es gibt zunehmend Evidenz auf einen anti-osteoporotischen Effekt durch Verbesserung der Knochendichte und Qualität sowie Hemmung der Knochenresorption [41–43].

DPP-IV-Hemmer Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Inhibitoren) zeigen bei T2DM ein mehrheitlich neutrales Sicherheitsprofil für das Skelettsystem. Während präklinische Studien eine Reduktion der Knochenresorption und eine Zunahme von trabekulärem und kortikalem Knochenvolumen unter DPP4-Inhibitor Therapie zeigten [25, 26, 38–40, 44, 45], ist in klinischen Studien eine neutraler bis positiver Effekt hinsichtlich Frakturprävention unter DPP-4-Inhibitor Therapie beschrieben, wenngleich keine dieser Untersuchungen die Frakturprävention als primären Endpunkt hatten und die Fallzahl an Frakturen gering war [46–48]. Zusammenfassend zeigt die aktuelle Datenlage einen neutralen bis positiven Effekt auf die Reduktion des Frakturrisikos.

Sulfonylharnstoffe Unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde eine gesteigerte Osteoblastenproliferation und Differenzierung in vitro gezeigt [25, 28]. Epidemiologische Daten wiederum zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf das Organsystem Knochen, mit einem neutralen bis positiven Effekt auf das Frakturrisiko. Daten zu Veränderungen der Knochendichte liegen nicht vor. Eine Auswertung von Hypoglykämie-assoziierten Events fand einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Sturz-assoziierte Frakturen [46]. Zusammenfassend kann daher das Frakturrisiko als reduziert, mit Ausnahme des indirekt erhöhten Sturzrisikos bei Hypoglykämie, zusammengefasst werden [28, 31, 47].

Thiazolidinedione Thiazolidinedione interagieren mit dem peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)γ, was zu einer Dysbalance zugunsten der Differenzierung von Adipozyten und zu Lasten der Differenzierung von Osteoblasten führt. Darüber hinaus kommt es zu einer gesteigerten Osteoklastogenese [25, 26, 48–50]. Eine große epidemiologische Auswertung von über 32000 Patient:innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 bestätigte das erhöhte Frakturrisiko unter Behandlung mit Thiazolidinedionen, insbesondere für periphere Frakturen und bei Frauen unter 64 Jahren [28, 51]. Eine rezente Metaanalyse bestätigt ebenfalls den negativen Einfluss sowohl von Rosiglitazon, als auch von Pioglitazon auf den Knochen [32]. Es wird daher empfohlen, bei allen Patient:innen mit erhöhtem Risikoprofil für Fragilitätsfrakturen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, primär nicht einzusetzen [31, 52, 53].

Insulin In präklinischen Studien konnte ein anaboler Effekt von Insulin auf den Knochen nachgewiesen werden. Im Kontrast dazu findet sich jedoch in klinischen Studien ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patient:innen mit T2DM unter Insulin Therapie, insbesondere für nicht-vertebrale Frakturen [54–57]. Eine rezente epidemiologische Analyse in Österreich konnte das deutlich erhöhte Risiko für Hüftfrakturen bei Patient:innen unter Insulintherapie bestätigen [58]. Ursächlich muss die längere Krankheitsdauer und/oder eine schlechtere glykämische Kontrolle in Zusammenhang mit allen Sekundärkomplikationen der Erkrankung (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, etc.) berücksichtig werden. Patient:innen unter einer Insulin-Therapie haben zudem indirekt durch Hypoglykämie-induzierte Stürze ein erhöhtes Risiko [59]. Wenig Evidenz liegt zu Veränderung der Knochenmineraldichte vor, wobei hier ein neutraler bis negativer Effekt insbesondere bei Männern zu beobachten war [60]. Zusammenfassend muss daher die Insulin Therapie als Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko gesehen werden [28].

Diagnostik

DXA-Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung mittels DXA (dual energy x-ray absorptiometry) ist nach wie vor der Goldstandard. Die Definition einer Osteoporose von einem T-score ≤ –2,5 basiert auf einer Definition der WHO aus dem Jahr 1994 und definiert die Erkrankung, jedoch nicht die individuelle Interventionsschwelle [61].

Die Mehrzahl der Studien bei Patient:innen mit T1DM zeigen, dass die BMD bei dieser Patient:innenpopulation deutlich vermindert ist [62]. Aufgrund der meist vorherrschenden Adipositas als Risikofaktor bei T2DM wäre grundsätzlich davon auszugehen, dass ein hoher Body Mass Index (BMI) und eine hohe BMD positiv miteinander korrelieren. Daher haben Patient:innen mit einem T2DM in der Regel eine 5–10 % höhere BMD im Vergleich zur nicht-diabetischen gesunden Population. Die höhere BMD ist vor allem beim jüngeren männlichen Geschlecht vor-

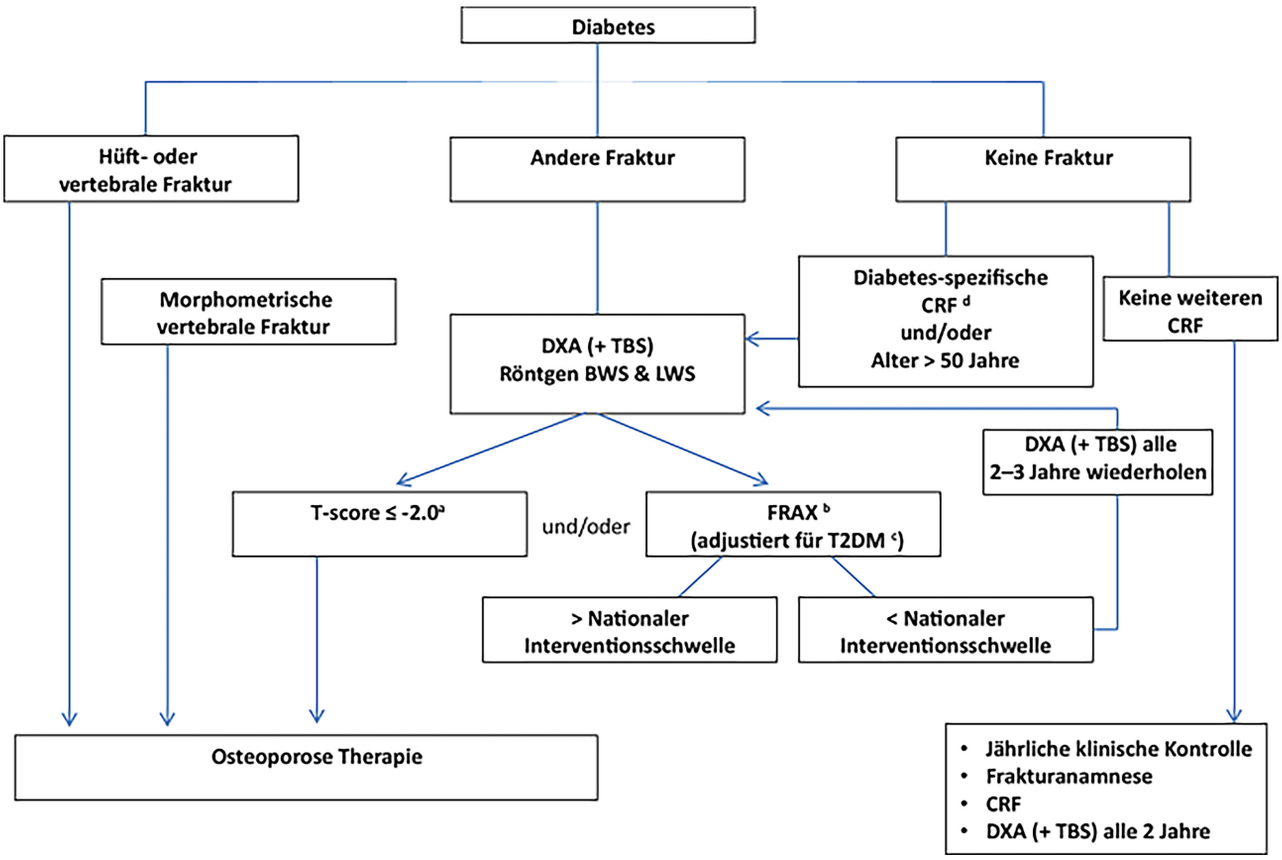


Abb. 1 Evaluation des Frakturrisikos bei Patient:innen mit Diabetes. [a]Bei Diabetes ist das Frakturrisiko bei einem T-score ≤ –2,0 gleich hoch wie beim nicht-diabetischen Patient:innen mit einem T-score ≤ –2,5. [b]In Österreich gilt folgende nationale Interventionsschwelle im FRAX: 10-Jahreswahrscheinlichkeit für major osteoporotic fracture: ≥ 20 %, hip fracture: ≥ 5 %. z. B. mit TBS Korrektur oder der CRF „Rheumatoide Arthritis" wird auf „Ja" gesetzt. [d]Zu diesen Frakturen zählen: Humerusfraktur, Schambeinastfraktur, Clavicula, Rippen (= nicht-vertebrale, nicht-Hüft Frakturen) (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

herrschend – interessanter Weise auch bei höheren HbA1c Werten. Die höhere BMD ist vor allem am Gewichts-tragenden Knochen zu sehen, jedoch nicht am Radius.

Die relativ höhere BMD bei T2DM schützt die Patient:innen jedoch nicht vor Frakturen. Die Mehrzahl der Patient:innen mit Frakturen haben einen T-score im osteopenen Bereich, also einem T-score > –2,5 [63]. Bei Frauen mit T2DM ist das individuelle Frakturrisiko im Gegensatz zu Frauen ohne Diabetes in etwa 0,5 T-scores als Korrekturfaktor tiefer als der tatsächliche Messwert anzusetzen (Abb. 1). Obwohl zahlreiche Studien in dieser Patient:innenpopulation bestätigen, dass die DXA-Messung systematisch das Frakturrisiko unterschätzt, werden unter Berücksichtigung dieses Korrekturfaktors vor allem ältere Patient:innen adäquat stratifiziert [64].

Manche Studien bestätigen einen schnelleren Verlust an BMD auch an Gewichts-tragenden Knochen (z. B. Hüfte) unter T2DM als möglichen Grund für die erhöhte Frakturrate [65].

Mit dem Trabecular Bone Score (TBS) steht eine Methode zur Verfügung, um aus einer zweidimensionalen DXA-Untersuchung Informationen über die Knochenmikrostruktur der Lendenwirbelsäule zu generieren. Diese einheitslose Zahl spiegelt anhand der Analyse von Grauwert-Variogrammen der radiologischen Messung der Lendenwirbelkörper L1–L4 mit einer hohen Korrelation die trabekuläre Mikroarchitektur bei Osteoporose unabhängig von der BMD wider [66]. Der TBS-Software kann direkt im Rahmen der Messung mit, oder auch retrospektiv den Score berechnen, wodurch sich keine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patient:innen ergibt. Im Gegensatz zur DXA-Methode ist der TBS bei Patient:innen mit T2DM tiefer als in einer nicht-diabetischen Population. In einer großen Populations-basierten Untersuchung wurden Patient:innen mit einem TBS von < 1230 als Risikopatient:innen für Osteoporose-assoziierte Frakturen eingestuft, bei einem TBS von 1230–1310 ein mittleres Risiko. Bei T2DM fanden sich in Studien TBS Werte zwischen 1100 und 1200 [67].

Der TBS ist bei Patient:innen mit guter glykämischer Kontrolle höher und tiefer bei einem schlecht eingestellten T2DM. Der TBS ist somit ein unabhän-

giger Prädiktor für das Frakturrisiko bei Diabetes (HR 1,27) bzw. auch ohne Diabetes (HR 1,31) [68].

Alternative Methoden wie etwa der Ultraschall am Calcaneus oder am Radius zeigen inkonklusive Ergebnisse bei T2DM [69].

Mikroarchitektur und Knochenqualität

Die BMD alleine – vor allem beim T2DM – erklärt nicht die erhöhte skeletale Fragilität. Sowohl in MRT-Untersuchungen als auch mittels HR-pQCT (high resolution peripheral quantitative computed tomography) am Radius (nicht Gewichts-tragender Knochen) und an der Tibia (Gewichts-tragender Knochen) zeigt sich beim T2DM eine verschlechterte Mikroarchitektur. Die Trabekel beim T2DM sind im Vergleich zum nicht-diabetischen Patient:innen eher hypertrophiert. Im trabekulären Netzwerk finden sich allerdings auch größere Löcher, zusätzlich ist die kortikale Porosität (bis zu 16 %) gegenüber Patient:innen ohne T2DM erhöht. Die strukturelle Alteration mit hoher Heterogenität ist an der endokortikalen Übergangszone besonders ausgeprägt („Trabekularisierung der Kortikalis“). Zusätzlich gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied mit schlechteren Werten beim weiblichen Geschlecht [70, 71].

Aufgrund dieser strukturellen Defizite bei T2DM ist die Knochenfestigkeit sowie die Steifigkeit und die Elastizität des Knochens in virtuellen FEA (finite element analysis) Untersuchungen vermindert. Microindentations-Untersuchungen zeigen zusätzlich strukturelle Einschränkungen als Ausdruck veränderter Kollagenverlinkungen in der Knochenmatrix aufgrund vermehrter AGEs (advanced gylcation endproducts). Diese Verlinkungen führen dazu, dass der Knochen an Elastizität und Flexibilität verliert. In Summe haben diese Untersuchungsergebnisse den Begriff der „Diabetoporose“ geprägt ([72]; Abb. 2).

Knochenstoffwechsel: Histomorphometrie und Serum Marker

Der Goldstandard zur Untersuchung des lokalen Knochenstoffwechsels ist die Histomorphometrie aus bioptischen Proben. Zur Abschätzung der tatsächlichen Aktivität ist einer der wichtigen Parameter die Formationsrate bezogen auf eine Referenzoberfläche der Biopsie (BFR/BS, bone formation rate/bone surface). Bei diabetischen Patient:innen ist dieser Parameter im trabekulären, endokortikalen und intrakortikalen Bereich um bis zu 70–80 % vermindert [73].

In der Mehrzahl der Studien wurde bei Patient:innen mit T2DM eine verminderte Aktivität von serologischen Formationsmarkern (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP; osteocalcin OC) und Resorptionsmarkern (C telopeptide, CTX; tartrate-resistant acid phosphatase 5, TRAP5b) nachgewiesen [25]. Der Zusammenhang zwischen dem low bone turnover und der gleichzeitig nachgewiesenen strukturellen Alteration (kortikale Porosität) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar.

Alternative (experimentelle) biochemische Marker der Knochenfragilität

Bei Diabetes ist in der Knochenmatrix der Gehalt von Pentosidin, dem am häufigsten vorhandenen AGE, im Vergleich zu nicht-diabetischen Menschen deutlich erhöht. Erhöhte Pentosidin-Spiegel im Knochen und im Serum korrelieren negativ mit der biomechanischen Stärke des Knochens (Abb. 2). Untersuchungen bestätigen erhöhte Werte von AGEs und auch von sRAGE (soluble receptors for advanced glycation endproducts) als prädiktiven Faktor für eine erhöhte Inzidenz von klinischen und vertebralen Frakturen unabhängig von der BMD [74].

Sclerostin, der endogene Inhibitor des Wnt/β-Catenin Signalweges und somit der Knochenformation durch Osteoblasten, ist bei T2DM deutlich erhöht

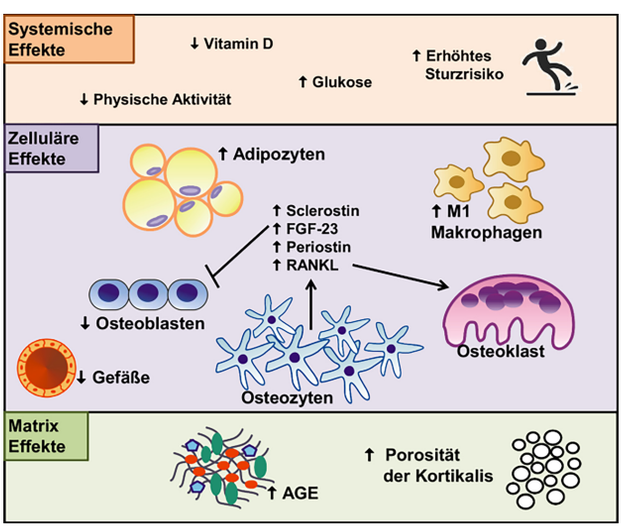


Abb. 2 Effekte des T2DM auf den Knochenstoffwechsel. Auf systemischer Ebene ist T2DM mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel, hoher Glukosewerte, sowie eingeschränkter physischer Aktivität und einen erhöhten Sturzrisiko verbunden, alle, welche zu einer erhöhten Frakturrate führen. Auf zellulärer Ebene ist vor allem die Anzahl der Adipozyten erhöht, wobei die Anzahl der Osteoblasten sowie die Anzahl und Funktion der Gefäße vermindert sind. Osteozyten werden zur vermehrten Produktion von Sclerostin, DKK-1, Periostin, FGF-23 und RANKL animiert, welche die Osteoblastendifferenzierung hemmen und die Osteoklastengeneration fördern. Zusätzlich fördern pro-inflammatorische M1-Makrophagen die Osteoklastengeneration und hemmen Osteoblasten. Verschieden miRNA-Signaturen sind auch bei Diabetes verändert und könnten zur Pathogenese des Knochenverlusts beitragen. T2DM hat auch direkte Effekte auf die Knochenmatrix. So werden vermehrt advanced glycation endproducts (AGE) in die Kollagenmatrix eingebaut, die so zur Versteifung der Matrix beiträgt. Außerdem führt T2DM zur einer niedrigeren Mineral:Matrix-Ratio und zu einer poröseren kortikalen Knochenstruktur, welches die mechanische Stabilität des Knochens beeinträchtigt. (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

(Abb. 2). Die Höhe der Sclerostin-Spiegel korreliert bei diesen Patient:innen mit der Inzidenz von Fragilitätsfrakturen [75]. Bei T1DM verhalten sich die Sclerostin-Spiegel genau gegenläufig zur Inzidenz von Frakturen. Patient:innen im obersten Drittel der gemessenen Spiegel hatten ein um 81 % geringeres Frakturrisiko verglichen mit Patient:innen mit Spiegeln im untersten Drittel [76]. Ob nun eine Erhöhung zirkulierender Sclerostin-Spiegel direkt die Dysfunktion von Osteozyten widerspiegelt und/oder ein Marker für eine zusätzliche Angiopathie sind, bleibt derzeit noch unbeantwortet [77].

Neben Sclerostin scheint auch ein weiterer Wnt-Inhibitor, Dickkopf-1 (DKK-1) eine Rolle beim Knochenverlust bei Diabetes zu spielen (Abb. 2). Serumspiegel von DKK-1 sind sowohl bei Kindern mit T1D also auch bei Erwachsenen mit T2DM erhöht [78–80]. Das Ausschalten von DKK-1 in osteogenen Zellen in Mäusen führte zu einer Reduktion des durch T1DM-mediierten [81] Knochenverlusts.

Serum Periostin bzw. dessen Fragmente sind mit einem erhöhten Frakturrisiko bei nicht-diabetischen Patient:innen vergesellschaftet. Derzeit laufen Studien in großen diabetischen Populationen zur Evaluation dieses Markers [82]. Die Bestimmung von Serum exsosomalen microRNA (miRNA) Signaturen erscheint nicht nur bei diabetischen Populationen zukünftig eine entsprechende Option zu werden ([83, 84]; Abb. 2).

Basisprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium

Die Vitamin D- und Kalziumsubstitution ist sowohl eine eigenständige Therapiemöglichkeit der Osteoporose als auch die absolut notwendige Basis jeder spezifischen Osteoporosetherapie.

Vitamin D

Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D ist eine wichtige Voraussetzung für die Knochengesundheit. Eine 25-OH-Vitamin D Serumkonzentration < 20 ng/ml (50 nmol/l) ist mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und nichtvertebralen Frakturen verbunden [85].

Zur Therapie eingesetzt wird Cholecalciferol (Vitamin D3); 1 µg Vitamin D3 entspricht 40 IE Vitamin D3. Die Einnahme soll mit den Mahlzeiten erfolgen, da dies die Resorption verbessert.

Die Tagesdosis (z. B. 800 IE) kann auch als Wochenäquivalent gegeben werden (entsprechend zB. 5600 IE einmal wöchentlich). Im Einzelfall kann bei Malabsorption eine parenterale (intramuskuläre) Gabe von 100.000 IE Cholecalciferol notwendig sein. Die Gabe der aktiven Form von Vitamin D – Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) – ist nur bei schwerer Niereninsuffizienz indiziert.

Es gibt Hinweise auf eine positive Beeinflussung der diabetischen Insulinresistenz durch Vitamin D Supplementierung [86].

Kalzium

Eine ausreichende Kalziumzufuhr, primär über die Nahrung, ist sicherzustellen.

Patient:innen mit Osteoporose (mit und ohne spezifischer Osteoporosetherapie) sollen daher täglich 1000 mg Kalzium aufnehmen, vorzugsweise über die Nahrung. Ist dies nicht möglich, sind Kalziumsupplemente erforderlich. Pro Einnahme wird eine Dosis von maximal 500 mg Kalziumsupplement empfohlen [61].

Calcium-Supplementierung könnte bei Menschen mit Diabetes möglicherweise zusätzliche positive Effekte bewirken, wie Linderung der Insulinresistenz, Verbesserung der Insulinsekretion, sowie Reduktion von Lipogenese und Entzündung [87].

Spezifische Osteoporosetherapie bei Diabetes

Keine einzige randomisierte Studie hatte bisher als Endpunkt die Wirksamkeit einer spezifischen Osteoporosetherapie bei Patient:innen mit T2DM. Daher basieren die Empfehlungen für das Management von Patient:innen mit Diabetes und einem erhöhten Frakturrisiko auf empirischen Daten und der klinischen Erfahrung. Die klinische Evidenz in Bezug auf die Effizienz einer antiresorptiven oder anabolen Osteoporosetherapie bei gleichzeitigem Diabetes beruht daher auf post hoc Analysen von Subgruppen in großen randomisierten Osteoporose Studien und auch einer kleinen Anzahl von Observationsstudien [88].

Grundsätzlich sind sämtliche Medikamente zur Behandlung der Osteoporose auch bei Patient:innen mit einem manifesten Diabetes möglich und zugelassen. Da sowohl der Diabetes mellitus als auch die Osteoporose eine chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Risiko für sekundäre Komplikationen sind, ist die Indikation für eine langfristige Behandlung indiziert.

Bisphosphonate

Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) sind potente Inhibitoren der Knochenresorption. Sie werden an metabolisch aktiven Umbaueinheiten im Knochen abgelagert und bewirken eine Apoptose von Osteoklasten. Die Resorptionsaktivität wird im Gesamtskelett deutlich gedämpft und das Frakturrisiko reduziert.

Oral werden Bisphosphonate nur in geringem Ausmaß (maximal 3 %) resorbiert; die Einnahme erfolgt stets nüchtern in ausreichendem Abstand zur Nahrungsaufnahme, mit ausreichend Wasser und in aufrechter Körperhaltung, um Irritationen der Ösophagusschleimhaut zu vermeiden.

Bei intravenöser Bisphosphonatgabe kann, überwiegend bei erstmaliger Verabreichung, eine sogenannte „Akutphasereaktion“ – im Wesentlichen ein grippeähnliches Zustandsbild mit Fieber und Mus-

kelschmerzen – auftreten, die in der Regel innerhalb von 36 h nach intravenöser Gabe beginnt und dann 24–48 h anhält.

Bei allen Bisphosphonaten stellen die Hypokalzämie, eine erhebliche Nierenfunktionseinschränkung oder eine Gravidität eine Kontraindikation dar.

Bisphosphonate haben eine lange Verweildauer im Knochen. Residuale Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel lassen sich auch nach Beendigung der Bisphosphonattherapie nachweisen. Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist sehr selten, scheint aber unter einer Langzeitgabe mit Bisphosphonaten zuzunehmen. Kiefernekrosen sind bei dieser für Osteoporose zugelassenen Therapie eine mutmaßlich seltene Nebenwirkung. Eine Kontrolle des Zahnstatus ist allerdings vor Therapiebeginn empfehlenswert.

Es gibt keine durch Frakturdaten validierten individuellen Entscheidungskriterien für die Wiederaufnahme einer Therapie nach einer Therapiepause oder einen weiteren Therapieverzicht in Abhängigkeit von Veränderungen der BMD, der Knochenumbaumarker oder anderer messtechnischer oder klinischer Kriterien. Datenbankanalysen geben allerdings Hinweise auf einen Wiederanstieg des Knochenbruchrisikos nach Absetzen einer Bisphosphonattherapie [61].

Denosumab

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL, der die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt. Es wird alle sechs Monate subkutan verabreicht und wird nicht renal eliminiert.

Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist eine Reduktion von vertebralen und nichtvertebralen Frakturen inklusive proximaler Femurfrakturen in Studien bis zu 10 Jahre nachgewiesen. Die Wirkung ist unabhängig von einer eventuellen Vorbehandlung mit Bisphosphonaten [89]. Die Behandlungsdauer ist unklar. Nach Absetzen von Denosumab scheint es im Gegensatz zu den Bisphosphonaten zu einem raschen Anstieg des Knochenumbaus und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte zu kommen. Kiefernekrosen und atypische Femurfrakturen sind bei dieser für Osteoporose zugelassenen Therapie eine mutmaßlich sehr seltene Nebenwirkung [61].

Raloxifen

Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM), der die Knochenresorption hemmt und das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen reduziert (nicht für nicht-vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen). Raloxifen ist zugelassen für die Prävention und für die Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

Ein bedeutender zusätzlicher Effekt ist die Reduktion des relativen Risikos eines invasiven (Östrogenrezeptor-positiven) Mammakarzinoms um 79 %. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist die Erhöhung des thromboembolischen Risikos [61].

Teriparatid

Teriparatid, ein aminoterminales Fragment des Parathormons, wird einmal täglich subkutan über 24 Monate angewandt. Der osteoanabole Effekt beruht auf einer Beschleunigung der Reifung und Stimulierung von Osteoblasten.

Im Anschluss an die anabole Reaktion des Knochens kommt es nach Beendigung der Teriparatid-Therapie wiederum zu einem gesteigerten Knochenabbau, weshalb eine sofortige Anschlussbehandlung mit einem Antiresorptivum (Bisphosphonat, Denosumab, SERM) unbedingt notwendig ist [61].

Neue/zukünftige Osteoporose Medikamente

Romosozumab, ein Anti-Sclerostin Antikörper, verbessert die BMD und die Knochenstärke im diabetischen Rattenmodell. Studiendaten bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko zeigen eine außergewöhnlich starke Zunahme der BMD bei monatlicher Applikation. Daher könnte dieser Antikörper, der derzeit in Österreich in der Roten Box ist, zukünftig eine neue Behandlungsoption auch bei T2DM in der entsprechenden Indikation darstellen [90, 91]. Vor Beginn einer Therapie mit Romosozumab ist eine exakte Anamnese auf kardiovaskuläre Events zu erheben, da diese eine Kontraindikation darstellen.

Management einer erhöhten Knochenfragilität bei Diabetes

Die Kriterien für den Beginn einer osteologischen Therapie bei Diabetes basieren entweder auf einer prävalenten Fragilitätsfraktur (unabhängig von der BMD) und/oder auf einer verminderten BMD. Das diagnostische Kriterium der Osteoporose in der DXA-Messung (T-score < 2,5) ist nicht mit der individuellen Therapieschwelle gleich zu setzen [61, 92].

Die wichtigste Entscheidungshilfe für den Beginn einer Therapie ist auch beim Patient:innen mit Diabetes eine prävalente Fragilitätsfraktur. Das Ziel ist jedoch, die Patient:innen vor der ersten niedrig-traumatischen Fraktur zu schützen.

BMD Interventionsschwelle

Bei Patient:innen mit einem manifesten T2DM unterschätzt die DXA-Messung das individuelle Frakturrisiko. Aktuell wird daher bei diesen Patient:innen eine Anhebung der Interventionsschwelle auf einen T-score von –2,0 an der Lendenwirbelsäule (kumulativ L1–L4) oder an der Hüfte (Schenkelhals bzw. gesamte Hüfte) empfohlen, um der DXA-basierten Unterschätzung der Knochenfragilität entgegenzu-

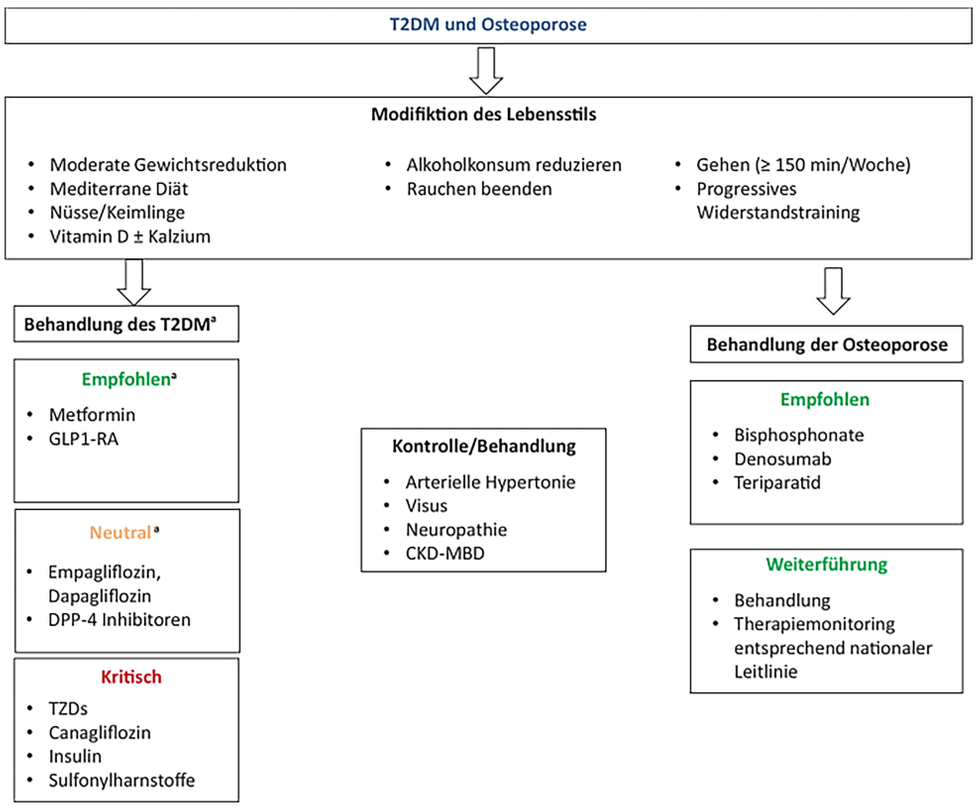


Abb. 3 Strategien zur Behandlung von T2DM aus diabetologischer und osteologischer Sicht. *DPP4* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, *GLP-1* Glucagon-like peptide-1 Analoga, *TZD* Tiazolidindione, *SGLT2* Natrium-Glucose Cotransporter 2 – Canagliflozin, *CKD-MBD* chronic kidney disease – metabolic bone disease, *T2DM* Diabetes mellitus Typ 2, *Vitamin D 25-OH Vitamin D3* Cholecalciferol, *GLP1-RA* Glucagon-like peptide-1-Rezeptoragonisten, *ÖDG LL* Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft. [a]Unter Berücksichtigung weiterer klinischer Merkmale entsprechend der ÖDG-LL zur Antihyperglykämischen Therapie bei T2DM. (From: Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019))

wirken (Abb. 3). Diese Anhebung ist jedoch nur in westlichen Populationen zu empfehlen. Patient:innen aus Asien oder dem Nahen/Mittleren Osten haben bei Alters- und Geschlechts-adjustierter BMD niedrigere Frakturraten, die sich auch bei manifestem Diabetes auswirken.

Patient:innen mit einem ausgeprägten Verlust an BMD in zwei konsekutiven Messungen (=>5 % in zwei Jahren) sollten schon bei Werten nahe der Interventionsschwelle prophylaktisch behandelt werden.

FRAX®

FRAX, das WHO zertifizierte Fracture Risk Assessment Tool, implementiert nationale Frakturdaten und besteht aus 12 dichotomisierten Fragen (die 12. Frage zu BMD ist optional) [93]. Dem FRAX liegen klinische Risikofaktoren (clinical risk factor, CRF) zugrunde, die in randomisierten Studien ein erhöhtes individuelles Risiko für Fragilitätsfrakturen sind. FRAX berechnet zwei Werte: (a) eine 10-Jahreswahrscheinlichkeit für alle osteoporotischen Frakturen und (b) eine 10-Jahreswahrscheinlichkeit für eine osteoporotische Hüftfraktur. Entsprechend der Österreichischen Leitlinie zur Behandlung der Osteoporose wird ab einem Risiko von (a) ≥ 20 % bzw. (b) ≥ 5 % prophylaktisch eine knochenspezifische Therapie empfohlen.

Diabetes per se ist im FRAX kein eigener CRF, daher unterschätzt auch dieses diagnostische System die Frakturwahrscheinlichkeit bei einem manifesten Diabetes. Diabetes per se ist allerdings ein starker Risikofaktor für eine osteoporotische Fraktur, auch nach Korrektur aller CRFs und BMD [94]. FRAX bietet auch die Möglichkeit, die BMD-Werte mittels TBS-Korrektur zu rechnen. Vor allem bei T2DM führt dies zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit.

Berechnungen mit dem FRAX Rechner haben gezeigt, dass es weitere Korrekturmöglichkeiten gibt, um sich bei T2DM unter Verwendung dieses Risikorechners dem individuellen Frakturrisiko zu nähern. Eine Möglichkeit ist (a) die Erhöhung des Patient:innenalters um 10 Jahre, da der Risikofaktor Diabetes bei dieser Korrektur in etwa dem Risikofaktor Alter (als etablierter CRF im FRAX) entspricht. Die andere Möglichkeit ist (b) die Verminderung des gemessenen T-cores am Schenkelhals um 0,5 Standardabweichungen zu verringern (z. B. T-core –2,4 statt den tatsächlich gemessenen –1,9). Eine weitere Möglichkeit wäre es, (c) Rheumatoide Arthritis als CRF zu nehmen. Der Untersucher sollte sich für eine der drei Möglichkeiten entscheiden, jedoch nicht alle drei Optionen verwenden.

Nach aktueller Datenlage bieten diese drei Optionen trotz aller methodischen Limitationen derzeit die beste Lösung, sich dem tatsächlichen individuellen Frakturrisiko bei T2DM zu nähern. Die größte Trefferwahrscheinlichkeit bietet die Verwendung des CRF Rheumatoide Arthritis und wird daher derzeit auch von der Task Force Diabetes der International Osteoporosis Foundation empfohlen ([88]; Tab. 3).

Stellenwert der Physikalischen Medizin und Rehabilitation bei Prophylaxe und Therapie

Rehabilitative Problemstellung

Diabetes birgt neben der erhöhten Gefahr für Frakturen ein Risiko für zahlreiche weitere Folgeerscheinungen, wie koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere vaskuläre Komplikationen, Neuropathie, oder Retinopathie [95, 96]. Diese Folgeerscheinungen erhöhen nicht nur die Mortalität, sondern bewirken auch Dekonditionierung, erhöhtes Sturzrisiko und zunehmenden Verlust der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLs) selbstständig durchzuführen. Deshalb ist es wichtig, die Krankheit möglichst frühzeitig rehabilitativ zu beeinflussen.

Körperliche Aktivität resultiert generell in einer gesundheitswirksamen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, besonders profitieren jedoch Personen mit metabolischem Syndrom, da die positive Beeinflussung der Insulinresistenz einen zentralen Wirkungsmechanismus der Trainingstherapie darstellt [97].

Es gilt bei der Planung und Durchführung der Bewegungstherapie einige potenzielle Folgen des Diabetes mellitus zu berücksichtigen, wie Retinopathie, Neuropathie, kardiale Erkrankungen oder Hypoglykämien [97].

In Tab. 4 findet sich eine „best practice“ Empfehlung der Autoren dieser Leitlinie, die sich sowohl für Prophylaxe als auch Therapie eignen.

Die folgenden Referenzen verweisen auf trainingstherapeutische Empfehlungen weiterer nationaler und internationaler Leitlinien: [85, 97–99].

Krafttraining

Durch regelmäßiges Krafttraining kommt es über einen zusätzlichen Glucosetransporter zu einer Steigerung der zellulären Glucoseaufnahme, was in einer Erhöhung des Grundumsatzes und somit günstigen Gewichtsentwicklung resultiert. Dies ist insbesondere bei sarkopenen adipösen („sarcopenic obesity“) Patient:innen von Bedeutung [97].

Krafttraining steigert die Muskelmasse und wirkt osteoanabol [100, 101]. Sollte aufgrund kardiorespiratorischer Einschränkungen nur ein geringer Trainingsumfang möglich sein, gilt Krafttraining im Vergleich zu Ausdauertraining als leichter einsetzbar [97]. Zusätzlich scheint sich Krafttraining positiv auf das Sturzrisiko auszuwirken [102].

In einem diabetischen Rattenmodell mit via Elektrostimulation simuliertem Krafttraining zeigten sich Verbesserungen von Knochendichte und Mikroarchitektur [103]. Bei diabetischen Kindern kam es nach einem 9-monatigen Training (2 ×/Woche 90 min, Ballsport, springen, Gymnastik) zu einer Verbesserung der Ganzkörper- und lumbalen Knochendichte [104]. Bei älteren Personen mit Typ 2 Diabetes wurden nach 12-monatigem Gewichtsreduktionsprogramm kombiniert mit progressivem Krafttraining (3 ×/Woche, 3 Sätze, 8–10 Wiederholungen mit 75–85 % des 1-Wiederholungsmaximums; erste 6 Monate supervidiert mit freien Gewichten und Geräten, zweite 6 Monate heimbasiert mit Kurzhanteln und Gewichtsmanschetten) eine Stabilisierung der Knochendichte beschrieben, verglichen mit reiner Gewichtsreduktion [105]. Bei postmenopausalen Frauen mit Prädiabetes und Typ 2 Diabetes kam es durch ein 32-wöchiges Training

Tab. 4 Trainingsvorschläge für Prophylaxe und Therapie

Trainingsart	Umsetzung	Beispiele
Krafttraining großer Muskelgruppen	2–3 × wöchentlich; 8 Wiederholungen; Widerstand, mit dem 10 Wiederholungen durchgeführt werden können; 2 Sets; 1 min Pause	Kniestrecker, Kniebeuger Gesäß-, Bauch-, Rücken-, Schulterblatt-, Arm- und Nackenmuskulatur
Ausdauertraining	4 × wöchentlich 40 min; Intensität, bei der kurzes Sprechen noch möglich ist	Flottes Gehen, Nordic Walking, Schwimmen, Radfahren, Skilanglauf, lockeres Wandern
Beweglichkeitsübungen	3–7 × wöchentlich	– täglich: Radfahren im Liegen, Vorfüße kreisen, Arme kreisen, Schultern kreisen, Kopf drehen und Nicken – 3 ×/Woche Dehnen, 2 × 30–60 sec halten dazwischen locker lassen: Waden, Hüftstrecker, Hüftbeuger, Adduktoren, Rumpf, Pectoralis, Nacken – 3 ×/Woche Mobilisieren: „Katzenbuckel“ für LWS/BWS, Rotation plus Nicken sowie Seitneigen für HWS, Arme im Liegen über Kopf ablegen für Schultern, aufgestellte Beine im Liegen nach re/li ablegen, Kopf dreht in die Gegenrichtung, jeweils 5 Wiederholungen
Koordinationstraining/ Sturzprophylaxe (insbesondere bei Sturzrisiko)	3 × wöchentlich	Einbeinstand mit/ohne Anhalten, auf einem Strich gehen, rückwärtsgehen, Stehübungen auf labilen Unterlagen, zB Therapiekreisel, Gehen auf Zehenspitzen, Gehen auf Fersen, 30 s bis 2 min pro Übung, 2–5 Wiederholungen

Die Tabelle enthält Trainingsempfehlungen für Prophylaxe und Therapie. Diese Empfehlungen sind als „best practice“ Vorschläge der Autoren dieser Leitlinie zu sehen. Die Adaptierung (Widerstand) definiert sich durch die gewählte Belastung in Kilogramm. Die Frequenz (Einheiten pro Woche, Wiederholungsanzahl, etc.) ist davon unbeeinflusst. Das Übungsniveau (z. B. offene oder geschlossene Augen bei Balancetraining) ist sowohl im präventiven als auch im rehabilitativen Setting individuell anzupassen. Anzumerken ist, dass während des Trainings ein erhöhtes Sturzrisiko besteht und deshalb Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden sollten. Insbesondere kann ein zu hohes Übungsniveau zu Beginn (z. B. Balancetraining mit geschlossenen Augen oder dual-task Übungen) zu fordernd sein kann und somit Stürze während des Trainings begünstigen

(Gehen, Wassergymnastik und Krafttraining: Kurzhanteln, Gewichtsmanschetten, 6 Übungen, 3 Sätze, 15–20 Wiederholungen) zu einer Verbesserung der Knochendichte am Wardschen Dreieck [106]. Eine aktuelle Studie bei Personen mit Typ 2 Diabetes fand nach einem 12-monatigem Trainingsprogramm (5–6 ×/w aerobes Training, sowie 2–3 ×/w 30 min Krafttraining ohne detailliertes Schema) von einer Stabilisierung der Knochendichte [107].

Ausdauertraining

Ausdauertraining bewirkt eine Effizienzsteigerung der Aufnahme und Aufnahme und des Metabolismus von Glukose in der Muskulatur. Dies resultiert in einer Verbesserung der Insulinresistenz [97].

Weiters könnte aerobes Ausdauertraining eine positive Wirkung auf Knochenstoffwechselparameter haben [108, 109]. Zudem könnte es den altersbedingten Verlust an Knochenmasse verlangsamen, eine eindeutige positive Wirkung auf die Knochendichte wurde jedoch nicht berichtet [110, 111]. Jedenfalls scheint regelmäßiges aerobes Training, welches in höherer aerober Fitness resultiert, die Erholung nach intensiven Aktivitäten zu beschleunigen [112].

Balancetraining

Balancetraining ist eine wirksame Strategie, um das Risiko für Stürze zu reduzieren [113]. Dies ist insbesondere bei Menschen mit Diabetes von großer Bedeutung, da in dieser Personengruppe nicht nur ein erhöhtes Sturzrisiko, sondern auch die Angst vor Stürzen weit verbreitet sind [114, 115]. Eine rezente Arbeit konnte zeigen, dass ein 3-monatiges Balancetraining eine deutliche Verbesserung zahlreicher Parameter der Stabilität sowie des Sturzrisikos bewirkt [115].

Beweglichkeitstraining

Eine Verbesserung der Beweglichkeit geht mit einem geringeren Risiko für Stürze einher [116].

Weitere Maßnahmen

Ergotherapeutische Interventionen können dabei helfen, nicht nur die glykämische Kontrolle, sondern auch die psychosoziale Situation zu verbessern. Insbesondere konnten Verbesserungen des HbA1c und der Diabetes-bezogenen Lebensqualität gezeigt werden [117].

Rehabilitation nach Frakturen

In der Rehabilitation von Personen mit osteoporotischen Frakturen ist es wichtig, die orthopädisch-traumatologischen Aspekte mit den oben erwähnten Maßnahmen zu kombinieren. Menschen mit Diabetes weisen hierbei eine hohe Vulnerabilität auf. Dies spiegelt sich nach operativer Versorgung von Schenkelhalsfrakturen in einem häufigeren Transfer an ICU-Einheiten, häufigerer Wiederaufnahme im Spital nach erfolgter Entlassung sowie einer höheren ein-Jahres-Mortalität wider [118].

Wirbelkörperfraktur

Bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sollten eine multimodale Schmerztherapie (medikamentös und physikalisch), bei unzureichender Stabilität eine Miederversorgung (meist für 8–12 Wochen) sowie ein rasches Wiedererlangen der Mobilität erfolgen, um Komplikationen der Immobilität, wie Pneumonie oder Dekonditionierung, zu verhindern [119].

In der Frühphase erfolgen im Rahmen der Bewegungstherapie neben der Remobilisierung auch Instruktionen bzgl. Ergonomie (zB. en bloc Drehen), isometrische Stabilisierungsübungen zur Verhinderung einer Kyphosierung, sowie ggf. ein stufenweiser Abbau des Mieders [120].

Weiters sollte ein Training der Balance erfolgen, um das Risiko für weitere Stürze zu reduzieren, sowie die Beseitigung von Stolperfallen und das Absetzen von Sturz-begünstigenden Medikamenten [120].

Funktionelle Orthesen können Schmerzen lindern, die Rückenmuskulatur aktivieren und die Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily living, ADL) erleichtern [119].

Bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen kommt es im Allgemeinen gemäß radiologischer Kriterien nach etwa drei bis vier Monaten zur Ausheilung [121]. Bei Diabetes mellitus besteht jedoch eine verzögerte Frakturheilung [122]. Jedenfalls soll ab der radiologisch bestätigten Heilung auch an der Beweglichkeit der Wirbelsäule gearbeitet werden.

Kommt es aufgrund der Fraktur zu funktionellen Einschränkungen, sollten ergotherapeutische Interventionen bzgl. ADL und Hilfsmittel erfolgen, um die Selbstständigkeit wiederzuerlangen. Bei schwerwiegenden Einschränkungen ist ggf. eine pflegerische Unterstützung und/oder psychosoziale Intervention erforderlich [120].

Nach osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen kann eine individualisierte und supervidierte Trainingstherapie vorsichtig ab etwa 4–6 Wochen (in Abhängigkeit der klinischen Beschwerden und dem radiologischen Heilungsverlauf) begonnen werden [123, 124]. Hierbei soll in der Akutphase (erste 3 Monate) der Fokus auf die Aktivierung und Verbesserung der Ausdauer der Rückenstrecker gelegt werden, sowie auf ein Balancetraining. Zusätzlich können beispielsweise die Kniestrecker und/oder Kniebeuger ohne fortgeleitete Belastung der Wirbelsäule (z. B. mittels leg extension bzw. leg curl) trainiert werden. Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) empfiehlt bereits ab 6 Wochen mit einem intensivierten Muskelaufbautraining mit Geräten zu beginnen [124]. Jedenfalls soll in der subakuten Phase

(ab ca. 3 Monaten, bzw. ab erfolgter Frakturheilung) das Balancetraining intensiviert und um funktionelles Training bzw. Krafttraining ergänzt werden [123].

Supervidiertes Krafttraining bei postmenopausalen Frauen [125] und Männern [126] mit sehr niedriger Knochendichte scheint sicher zu sein. Insbesondere wurde in den LIFTMOR-Studien von einer Verbesserung von Kyphosen berichtet, es traten keine neuen Frakturen auf und es kam auch zu keinem Progress prävalenter Frakturen.

Schenkelhalsfraktur

Die Schenkelhalsfraktur ist meist ein Zeichen für komplexe Funktionsstörungen. Deshalb sind die rehabilitativen Ziele vielfältig und es sollten medikamentöse, diätetische, bewegungs- und ergotherapeutische Maßnahmen sowie physikalische Modalitäten kombiniert werden [127, 128].

Eine Atemtherapie zur Pneumonieprophylaxe sollte frühzeitig zum Einsatz kommen, unserer Meinung nach bereits präoperativ. Die Remobilisierung soll rasch erfolgen, bereits ab dem ersten postoperativen Tag und mindestens einmal täglich [129].

Die Belastbarkeit sowie die freigegebenen Bewegungsumfänge variieren abhängig von der Operationsmethode. Die Bewegungstherapie gestaltet sich außerdem entsprechend den Phasen der Bindegewebsheilung [128, 130]: In der Akutphase (Tage 0–5) stehen Atemtherapie, entstauende Maßnahmen, passiv/assistive Mobilisation und Stehversuche im Vordergrund, wohingegen in der Proliferationsphase (Tage 5–21) an der weiteren Mobilisierung, Koordinations- und Sensomotoriktraining, Verbesserung der Beweglichkeit, und des Ganges gearbeitet wird. In der Konsolidierungsphase (Tage 21–60) erfolgen v. a. Narbentherapie, Kräftigung und Sturzprophylaxe. In der Umbauphase liegt der Schwerpunkt auf der Medizinischen Trainingstherapie.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt C. Muschitz hat von folgenden Firmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖGKM (Österr. Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel) und der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung sowie wissenschaftliche Grants erhalten: Amgen Österreich; Eli Lilly Österreich, Novartis Pharma Österreich. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Firmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. Y. Winhofer hat von folgenden Firmen, die auch teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Eli Lilly, Novartis, Sanofi. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. M. Rauner hat von folgender Firma, die auch fördernde Mitglieder der ÖGKM ist, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. J. Haschka hat keine Honorare von Firmen für Vorträge oder Beratung erhalten. D. Cejka hat von folgenden Firmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare und/oder Grants erhalten: Amgen, UCB, Stada. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. Advisory Board for Amgen, Gedeon Richter, Stada and UCB. Speaker for UCB and Takeda. Research grant from Amgen. R. Wakolbinger-Habel hat von folgenden Firmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖGKM sind, Honorare für Vorträge erhalten: Amgen, UCB. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. P. Pietschmann hat von folgenden Firmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖGKM sind, Honorare und/oder Forschungsförderungen erhalten: Amgen GmbH, Biomedica GmbH, Fresenius Kabi Austria, Takeda Pharma GesmbH, TAmiRNA GmbH, UCB Biopharma Srl/UCB Pharma. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Kerschbaum J. Jahresbericht 2018 Und 2019 Des Österreichischen Dialyse- Und Transplantationsregisters. ÖDTR; 2021.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. Calcif Tissue Int. 2009;84(1):45–55. https://doi.org/10.1007/s00223-008-9195-5.
3. Lee SE, Yoo J, Kim KA, Han K, Choi HS. Hip fracture risk according to diabetic kidney disease phenotype in a Korean population. Endocrinol Metab. 2022;37(1):148–58. https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1315.
4. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4):S1–S115. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019.
5. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;374(11):1094. https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl

J Med. 2019;380(4):347–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389.
8. Heerspink HJL, v. Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295–306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744.
11. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia. 2021;64(6):1256–67. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5.
12. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2018;3(8):e99123. https://doi.org/10.1172/jci.insight.99123.
13. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(1):66–73. https://doi.org/10.2215/CJN.04530418.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303.
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967.
16. Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, et al. Association of sodium-glucose cotransporter–2 inhibitors with fracture risk in older adults with type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2130762. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30762.
17. Zhao B, Shen J, Zhao J, Pan H. Do sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors lead to fracture risk? A pharmacovigilance real-world study. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1400–7. https://doi.org/10.1111/jdi.13481.
18. Qian BB, Chen Q, Li L, Yan CF. Association between combined treatment with SGLT2 inhibitors and metformin for type 2 diabetes mellitus on fracture risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2020;31(12):2313–20. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05590-y.
19. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ. 2018; https://doi.org/10.1136/bmj.k4365.
20. Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. Am J Clin Nutr. 2014;100(1):189–98. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082883.
21. Hurskainen AR, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Voutilainen S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(5):418–23. https://doi.org/10.1002/dmrr.2286.
22. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):847–58. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
23. Conway BN, Long DM, Figaro MK, May ME. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2016;115:47–53. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.03.009.
24. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. diabetes Care. 2015;38(1):140–9. https://doi.org/10.2337/dc14-2441.
25. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, v. Schwartz A, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(4):208–19. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153.
26. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, v. Schwartz A, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. Osteoporos Int. 2015;26(8):2073–89. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0.
27. Śmieszek A, Tomaszewski K, Kornicka K, Marycz K. Metformin promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells and exerts pro-osteogenic effect stimulating bone regeneration. JCM. 2018;7(12):482. https://doi.org/10.3390/jcm7120482.
28. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, et al. Pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus bone fragility. J Diabetes Res. 2020;2020:1–18. https://doi.org/10.1155/2020/7608964.
29. Liu Q, Xu X, Yang Z, et al. Metformin alleviates the bone loss induced by ketogenic diet: an in vivo study in mice. Calcif Tissue Int. 2019;104(1):59–69. https://doi.org/10.1007/s00223-018-0468-3.
30. Hidayat K, Du X, Wu M, Shi B. The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: systematic review and meta-analysis of observational studies. Obes Rev. 2019;20(10):1494–503. https://doi.org/10.1111/obr.12885.
31. Jackuliak P, Kužma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. Physiol Res. 2019;68(2):S107–S20. https://doi.org/10.33549/physiolres.934297.
32. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. Front Endocrinol. 2021; https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735824.
33. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. diabetes Care. 2009;32(4):650–7. https://doi.org/10.2337/dc08-1863.
34. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. diabetes Care. 2011;34(9):2015–22. https://doi.org/10.2337/dc11-0606.
35. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab. 2012;14(11):990–9. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x.
36. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):157–66. https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167.
37. Li X, Li T, Cheng Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: an updated meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2019; https://doi.org/10.1002/dmrr.3170.
38. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez MDM, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298(3):E634–E43. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00460.2009.
39. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. Life Sci. 2013;92(10):533–40. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.001.
40. Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, et al. Comparison of the long-term effects of liraglutide and glimepiride monotherapy on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. Endocr Pract. 2016;22(4):406–11. https://doi.org/10.4158/EP15758.OR.
41. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. Front Endocrinol. 2021; https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735824.
42. Cheng L, Hu Y, Li Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2019; https://doi.org/10.1002/dmrr.3168.
43. Xie B, Chen S, Xu Y, et al. The impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on bone metabolism and its possible mechanisms in osteoporosis treatment. Front Pharmacol. 2021; https://doi.org/10.3389/fphar.2021.697442.
44. Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Diabetes. 2014;6(3):260–6. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12102.
45. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine. 2015;48(1):107–15. https://doi.org/10.1007/s12020-014-0361-4.
46. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(7):634–43. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x.
47. Cortet B, Lucas S, Legroux-Gerot I, Penel G, Chauveau C, Paccou J. Bone disorders associated with diabetes mellitus and its treatments. Joint Bone Spine. 2019;86(3):315–20. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.002.
48. v. Schwartz A, Sellmeyer DE. Thiazolidinedione therapy gets complicated. diabetes Care. 2007;30(6):1670–1. https://doi.org/10.2337/dc07-0554.
49. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. Endocrinology. 2007;148(6):2669–80. https://doi.org/10.1210/en.2006-1587.
50. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, Rosen CJ, Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPARγ2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. J Cell Biochem. 2009;106(2):232–46. https://doi.org/10.1002/jcb.21994.
51. Chen HH, Horng MH, Yeh SY, et al. Glycemic control with thiazolidinedione is associated with fracture of T2DM patients. PLoS ONE. 2015;10(8):e135530. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135530.
52. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(10):3621–34. https://doi.org/10.1210/jc.2017-00042.
53. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016; https://doi.org/10.1210/jc.2016-3237.
54. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. J Bone Miner Res. 2008;23(8):1334–42. https://doi.org/10.1359/jbmr.080323.
55. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture. diabetes Care. 2001;24(7):1198–203. https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1198.
56. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. Diabetologia. 2014;57(10):2057–65. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6.
57. v. Schwartz A, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):32–8. https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139.
58. Behanova M, Haschka J, Zwerina J, et al. The doubled burden of diabetic bone disease: hip fracture and post-hip fracture mortality. Eur J Endocrinol. 2021;184(5):627–36. https://doi.org/10.1530/EJE-20-1155.
59. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017;32(3):449–60. https://doi.org/10.1002/jbmr.3002.
60. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord. 2014;14(1):33. https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-33.
61. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Initiative „Arznei & Vernunft" – ein gemeinsames Projekt von Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Pharmig, Österreichischer Ärztekammer und Österreichischer Apothekerkammer.. www.arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Osteoporose1.aspx. Zugegriffen: 22. August 2022.
62. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL, IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2016;174(4):R127–38. https://doi.org/10.1530/EJE-15-0820.
63. Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Eur J Epidemiol. 2012;27(5):319–32. https://doi.org/10.1007/s10654-012-9674-x.
64. Schacter GI, Leslie WD. DXA-based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? Calcif Tissue Int. 2017;100(2):150–64. https://doi.org/10.1007/s00223-016-0191-x.

65. Leslie WD, Morin SN, Majumdar SR, Lix LM. Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss. Osteoporos Int. 2018;29(1):61–7. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4223-9.
66. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. Bone. 2015;79:259–66. https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.007.
67. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31(5):940–8. https://doi.org/10.1002/jbmr.2734.
68. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):602–9. https://doi.org/10.1210/jc.2012-3118.
69. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, et al. Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. J Bone Miner Metab. 2011;29(5):626–32. https://doi.org/10.1007/s00774-011-0265-9.
70. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population-based study. J Bone Miner Res. 2017;32(5):1062–71. https://doi.org/10.1002/jbmr.3057.
71. Patsch JM, Rasul S, Huber FA, et al. Similarities in trabecular hypertrophy with site-specific differences in cortical morphology between men and women with type 2 diabetes mellitus. PLoS ONE. 2017;12(4):e174664. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174664.
72. Ferrari S. Diabetes and bone. Calcif Tissue Int. 2017;100(2):107–8. https://doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y.
73. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3240–50. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1546.
74. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Urinary pentosidine improves risk classification using fracture risk assessment tools for postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2011;26(11):2778–84. https://doi.org/10.1002/jbmr.467.
75. Ardawi MSM, Akhbar DH, AlShaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. Bone. 2013;56(2):355–62. https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.029.
76. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, et al. Bone structure and predictors of fracture in type 1 and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):928–36. https://doi.org/10.1210/jc.2015-3882.
77. Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Martín A, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. Diabetes Care. 2013;36(6):1667–74. https://doi.org/10.2337/dc12-1691.
78. Kurban S, Selver Eklioglu B, Selver MB. Investigation of the relationship between serum sclerostin and dickkopf-1 protein levels with bone turnover in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022;35(5):673–9. https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0001.
79. Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, Marmarinos A, Doulgeraki A, Karavanaki K. Increased levels of Dickkopf-1 are indicative of Wnt/β-catenin downregulation and lower osteoblast signaling in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, contributing to lower bone mineral density. Osteoporos Int. 2017;28(3):945–53. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3802-5.
80. Garcia-Martín A, Reyes-Garcia R, García-Fontana B, et al. Relationship of Dickkopf1 (DKK1) with cardiovascular disease and bone metabolism in caucasian type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2014;9(11):e111703. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111703.
81. Hildebrandt N, Colditz J, Dutra C, et al. Role of osteogenic Dickkopf-1 in bone remodeling and bone healing in mice with type I diabetes mellitus. Sci Rep. 2021;11(1):1920. https://doi.org/10.1038/s41598-021-81543-7.
82. Pepe J, Bonnet N, Herrmann FR, et al. Interaction between LRP5 and periostin gene polymorphisms on serum periostin levels and cortical bone microstructure. Osteoporos Int. 2018;29(2):339–46. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4272-0.
83. Heilmeier U, Hackl M, Skalicky S, et al. Serum miRNA signatures are indicative of skeletal fractures in postmenopausal women with and without type 2 diabetes and influence osteogenic and adipogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. J Bone Miner Res. 2016;31(12):2173–92. https://doi.org/10.1002/jbmr.2897.
84. Feichtinger X, Muschitz C, Heimel P, et al. Bone-related circulating MicroRNAs miR-29b-3p, miR-550a-3p, and miR-324-3p and their association to bone microstructure and histomorphometry. Sci Rep. 2018;8(1):4867. https://doi.org/10.1038/s41598-018-22844-2.
85. Dachverband Osteologie e. V.. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. 2017.
86. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018; https://doi.org/10.3390/nu10030375.
87. Hajhashemy Z, Rouhani P, Saneei P. Dietary calcium intake in relation to type-2 diabetes and hyperglycemia in adults: a systematic review and dose–response meta-analysis of epidemiologic studies. Sci Rep. 2022; https://doi.org/10.1038/s41598-022-05144-8.
88. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int. 2018;29(12):2585–96. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2.
89. Tsourdi E, Makras P, Rachner TD, et al. Denosumab effects on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass with or without previous treatment. Bone. 2019;120:44–9. https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.001.
90. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, et al. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. J Bone Miner Res. 2013;28(3):627–38. https://doi.org/10.1002/jbmr.1803.
91. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417–27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322.
92. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group. 1994. Meeting Held in Rome from 22 to 25 June 1992.
93. FRAX.. www.sheffield.ac.uk/FRAX. Zugegriffen: 8. Juni 2022.
94. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. J Bone Miner Res. 2012;27(2):301–8. https://doi.org/10.1002/jbmr.556.
95. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of

type 2 diabetes mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278–316. https://doi.org/10.1210/er.2015-1137.
96. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3–16. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2.
97. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Weitgasser R, Lackinger C. Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(S1):61–6. https://doi.org/10.1007/s00508-019-1457-x.
98. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society* clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1520–74. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198.
99. International Osteoporosis Foundation. Exercise.. www.osteoporosis.foundation/patients/prevention/exercise. Zugegriffen: 22. August 2022.
100. Beck BR, Daly RM, Singh MAF, Taaffe DR. Exercise and sports science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. J Sci Med Sport. 2017;20(5):438–45. https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.10.001.
101. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Sports Med. 2016;46(8):1165–82. https://doi.org/10.1007/s40279-016-0494-0.
102. v. Papa E, Dong X, Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review. Clin Interv Aging. 2017;12:955–61. https://doi.org/10.2147/CIA.S104674.
103. Ikedo A, Kido K, Ato S, et al. The effects of resistance training on bone mineral density and bone quality in type 2 diabetic rats. Physiol Rep. 2019; https://doi.org/10.14814/phy2.14046.
104. Maggio ABR, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(7):1206–11. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182496a25.
105. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, Jolley D, Shaw JE, Zimmet PZ. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? Osteoporos Int. 2005;16(12):1703–12. https://doi.org/10.1007/s00198-005-1906-4.
106. Bello M, Sousa MC, Neto G, et al. The effect of a long-term, community-based exercise program on bone mineral density in postmenopausal women with pre-diabetes and type 2 diabetes. J Hum Kinet. 2014;43(1):43–8. https://doi.org/10.2478/hukin-2014-0088.
107. Abildgaard J, Johansen MY, Skov-Jeppesen K, et al. Effects of a lifestyle intervention on bone turnover in persons with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the U-TURN trial. med Sci Sports Exerc. 2022;54(1):38–46. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002776.
108. Al Dahamsheh Z, Al Rashdan K, Al Hadid A, Jaradat R, Al Bakheet M, Bataineh ZS. The impact of aerobic exercise on female bone health indicators. Med Arch. 2019;73(1):35–8. https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.35-38.
109. Alghadir AH, Aly FA, Gabr SA. Effect of moderate aerobic training on bone metabolism indices among adult humans. Pak J Med Sci. 2014;30(4):840–4. https://doi.org/10.12669/pjms.304.4624.
110. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Mauro GL. The effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. Biomed Res Int. 2018; https://doi.org/10.1155/2018/4840531.
111. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. J Bone Miner Res. 1993;8(8):931–6. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080805.
112. Tomlin DL, Wenger HA. The relationship between aerobic fitness and recovery from high intensity intermittent exercise. Sports Med. 2001;31(1):1–11. https://doi.org/10.2165/00007256-200131010-00001.
113. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:204–5. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2.
114. Hewston P, Deshpande N. Fear of falling and balance confidence in older adults with type 2 diabetes mellitus: a scoping review. Can J Diabetes. 2018;42(6):664–70. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.02.009.
115. Stolarczyk A, Jarzemski I, Maciąg BM, Radzimowski K, Świercz M, Stolarczyk M. Balance and motion coordination parameters can be improved in patients with type 2 diabetes with physical balance training: non-randomized controlled trial. BMC Endocr Disord. 2021; https://doi.org/10.1186/s12902-021-00804-8.
116. Martínez-López Emilio EJ, Hita-Contreras F, Jiménez-Lara PM, Latorre-Román P, Martínez-Amat A. The association of flexibility, balance, and lumbar strength with balance ability: risk of falls in older adults. J Sports Sci Med. 2014;13(2):349–57.
117. Pyatak EA, Carandang K, Vigen CLP, et al. Occupational therapy intervention improves glycemic control and quality of life among young adults with diabetes: the resilient, empowered, active living with diabetes (REAL diabetes) randomized controlled trial. Diabetes Care. 2018;41(4):696–704. https://doi.org/10.2337/dc17-1634.
118. Frenkel Rutenberg T, Vintenberg M, Khamudis A, et al. Outcome of fragility hip fractures in elderly patients: does diabetes mellitus and its severity matter? Arch Gerontol Geriatr. 2021; https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104297.
119. Kerschan-Schindl K, Preisinger E. Rehabilitation Bei Osteoporose. In: Crevenna R, Hrsg. Kompendium Physikalische Medizin Und Rehabilitation: Diagnostische Und Therapeutische Konzepte. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49035-8.
120. Peters A, Friebe H. Osteoporose: Diagnostik – Prävention – Therapie. In: Stein V, Greitemann B, Hrsg. Rehabilitation in Orthopädie Und Unfallchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. S. 246–57. https://doi.org/10.1007/978-3-642-44999-4.
121. Shigenobu K, Hashimoto T, Kanayama M, Ohha H, Yamane S. The efficacy of osteoporotic treatment in patients with new spinal vertebral compression fracture pain, ADL, QOL, bone metabolism and fracture-healing—In comparison with weekly teriparatide with bisphosphonate. Bone Rep. 2019; https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100217.
122. Chinipardaz Z, Liu M, Graves D, Yang S. Diabetes impairs fracture healing through disruption of cilia formation in osteoblasts. Bone. 2021; https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116176.
123. Giangregorio LM, Ponzano M. Exercise and physical activity in individuals at risk of fracture. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022;36(2):101613. https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101613.
124. Belzl H, Ernst U, Heining S, et al. Nachbehandlungsempfehlungen 2021: Arbeitskreis Nachbehandlungsempfehlungen, Sektion Physikalische Therapie Und Rehabilitation Der DGOU. 2021.

125. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-intensity exercise did not cause vertebral fractures and improves thoracic kyphosis in postmenopausal women with low to very low bone mass: the LIFTMOR trial. Osteoporos Int. 2019;30(5):957–64. https://doi.org/10.1007/s00198-018-04829-z.
126. Harding AT, Weeks BK, Lambert C, Watson SL, Weis LJ, Beck BR. Exploring thoracic kyphosis and incident fracture from vertebral morphology with high-intensity exercise in middle-aged and older men with osteopenia and osteoporosis: a secondary analysis of the LIFTMOR-M trial. Osteoporos Int. 2021;32(3):451–65. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05583-x.
127. Heisel J. Spezifische Behandlungsstrategien in der orthopädisch-traumatologischen Rehabilitation. In: Stein V, Greitemann B, Hrsg. Rehabilitation in Orthopädie Und Unfallchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. S. 137–70. https://doi.org/10.1007/978-3-642-44999-4.
128. Pils K. Rehabilitation in der Geriatrie. In: Crevenna R, Hrsg. Kompendium Physikalische Medizin Und Rehabilitation: Diagnostische Und Therapeutische Konzepte. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 45–56. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49035-8.
129. Gimigliano F, Liguori S, Moretti A, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for adults with fractures: identification of best evidence for rehabilitation to develop the WHO's package of interventions for rehabilitation. J Orthop Traumatol. 2020; https://doi.org/10.1186/s10195-020-00560-w.
130. Pieber K. Rehabilitation bei Sportverletzungen. In: Crevenna R, Hrsg. Kompendium Physikalische Medizin Und Rehabilitation. Berlin Heidelberg: Springer; 2017. S. 279–90. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49035-8.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S225–S236
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02117-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023)

Heidemarie Abrahamian · Alexandra Kautzky-Willer · Angelika Rießland-Seifert · Diana Lebherz-Eichinger · Peter Fasching · Christoph Ebenbichler · Alexander Kautzky · Hermann Toplak

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Diabetes mellitus ist häufig mit psychischen Erkrankungen assoziiert. Depressive Störungen kommen bei diabetischen Patient:innen doppelt so häufig vor wie in der nicht-diabetischen Population. Andere psychische Erkrankungen, die gehäuft mit Prädiabetes und Diabetes mellitus vorkommen, sind kognitive Dysfunktionen bis zur Demenz, auffälliges Essverhalten, Angststörungen, Schizophrenie, bipolare Störungen und Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Die ungünstigen Auswirkungen dieser Koinzidenz auf den Stoffwechsel sind nachhaltig und manifestieren als schlechtere metabolische Kontrolle und vermehrte mikro- und makroangiopathische Komplikationen. Ziel dieses Positionspapieres ist die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen Fachkolleg:innen sowie aller anderen mit dem Thema Diabetes befassten Berufsgruppen und Organisationen, um eine Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei Patient:innen zu erreichen.
Positive Auswirkungen wären die Verringerung der Inzidenz von Diabetes mellitus bei Patient:innen mit psychischen Erkrankungen, sowie die Reduktion von Spätfolgen des Diabetes mellitus, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Psychische Erkrankungen · Neurokognitive Erkrankungen · Depression · Angsstörungen · Schizophrenie

Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2023)

Summary Psychiatric disorders and psychological problems are common in patients with diabetes mellitus. There is a twofold increase in depression which is associated with suboptimal glycemic control and increased morbidity and mortality. Other psychiatric disorders with a higher incidence of diabetes are cognitive impairment, dementia, disturbed eating behavior, anxiety disorders, schizophrenia, bipolar disorders and borderline personality disorder. The

Dr. H. Abrahamian
Privates Institut für Medizin & NLP, Esteplatz 4/15, 1030 Wien, Österreich
dr.abrahamian@mednlp.com

A. Kautzky-Willer (✉)
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

A. Rießland-Seifert
1. Psychiatrische Abteilung mit Zentrum für Psychotherapie und Psychosomatik, Klinik Penzing, Wien, Österreich

D. Lebherz-Eichinger
Internistische Bettenstation mit Intermediate Care Unit, Klinik Penzing, Wien, Österreich

P. Fasching
Medizinische Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

C. Ebenbichler
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

A. Kautzky
Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Medizinische Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien, Österreich

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

coincidence of mental disorders and diabetes has unfavorable influences on metabolic control and micro- and macroangiopathic complications. Improvement of therapeutic outcome is a challenge in the modern health care system. The intentions behind this position paper are to rise awareness of this special set of problems, to intensify cooperation between involved health care providers and to reduce incidence of diabetes mellitus as well as morbidity and mortality from diabetes in this patient group.

Keywords Diabetes mellitus · Mental disorders · Depression · Anxiety disorders · Schizophrenia

Einleitung

Zwischen Diabetes mellitus und bestimmten psychischen Erkrankungen besteht eine bidirektionale Beziehung. Depressionen, Angststörungen, Essstörungen und kognitive Defizite treten in der diabetischen Population gehäuft auf [1]. Die Zusammenhänge sind teilweise bekannt. Darüber hinaus können bestimmte psychische Erkrankungen wie Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen sowie bipolare Störungen zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes mellitus führen. Die Ursache dürfte in charakteristischen Besonderheiten der psychiatrischen Erkrankung und in potenziellen Nebenwirkungen von bestimmten Psychopharmaka begründet sein [1–3].

Menschen mit somatischer Morbidität in Kombination mit einer schweren psychischen Erkrankung weisen eine signifikant kürzere Lebenserwartung und eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu psychisch gesunden, nur somatisch erkrankten Patient:innen auf [4]. Die Häufigkeit des Auftretens von psychischen Komorbiditäten ist bei Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes unterschiedlich und hängt unter anderem auch mit den jeweiligen pathophysiologischen und psycho-pathologischen Hintergründen zusammen [4].

In einer aktuellen groß angelegten Studie (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY2) study) wurde die Prävalenz von Depression, Essstörungen und verringerter gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health related quality of life = HRQOL) bei jungen Erwachsenen mit Manifestation von Typ 2 Diabetes in der Jugend erhoben [5]. Des Weiteren wurde die longitudinale Assoziation der genannten psychischen Störungen mit Glykämie und Diabeteskomplikationen untersucht. Die Studienteilnehmer ($n = 5514$) wurden über einen definierten Zeitraum von 6 Jahren beobachtet. Das Lebensalter lag bei 21,7 ± 2,5 Jahren und die Diabetesdauer bei 8,6 ± 1,5 Jahren. Die Symptome von Depression und beeinträchtigter HRQOL waren initial häufig und nahmen über die Beobachtungsdauer signifikant zu (Depression von 14,0 % auf 19,2 %, $P < 0{,}003$; beeinträchtigte HRQOL von 13,1 % auf 16,7 %, $P < 0{,}009$). Depression und reduzierte HRQOL traten vermehrt bei Frauen und bei Patient:innen mit niedrigerem Familieneinkommen auf. Die Häufigkeit von Binge Eating Störungen blieb über den Beobachtungszeitraum konstant, Fälle von selbst berichteten Insulin Purging häuften sich. Symptome der Depression waren mit höheren HbA1c-Werten, mehr Hypertonie und ebenso mit einer Progression der Retinopathie assoziiert. Verringerte HRQOL wies eine Assoziation mit höherem BMI, höherem systolischen Blutdruckwert und ebenso mit Progression der Retinopathie auf. Die TODAY2 Studie zeigt eindrucksvoll die Häufigkeit von psychischen Beeinträchtigungen bereits bei jungen Patient:innen mit in der Jugend manifestiertem Typ 2 Diabetes, sowie die ungünstigen Auswirkungen auf den Verlauf des Diabetes mellitus [5].

Der Einfluss psychischer Erkrankungen auf die Qualität der Stoffwechselkontrolle bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus ist in der Regel ungünstig und signifikant und beeinflusst die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Spätschäden [1, 4].

Ziel dieses Positionspapieres ist sowohl die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen Fachkolleg:innen sowie sonstiger mit diesem Thema befasster Berufsgruppen und Organisationen als auch die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei Patient:innen mit der Koinzidenz Diabetes mellitus und psychische Erkrankung. Analog den Anforderungen des publizierten Position Statements der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft sollte auch in Österreich eine umfassende psychosoziale Betreuung in die Diabetesbehandlung integriert werden und für alle Menschen mit Diabetes mellitus zugänglich gemacht werden [1].

Positive Auswirkungen der Umsetzung dieses Positionspapieres wären die Verringerung der Inzidenz von diabetischen Neuerkrankungen bei psychisch kranken Menschen, die konsekutive Reduktion von Spätfolgen bei an Diabetes erkrankten Menschen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, sowie eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

„Diabetes Distress“

Die Anforderungen und Belastungen, die die Erkrankung Diabetes mellitus durch das erforderliche Selbstmanagement mit sich bringt, werden individuell unterschiedlich erlebt und bewertet und können zu einer erheblichen kognitiven und emotionalen Stressbelastung mit psychischer Beeinträchtigung führen. Das Auftreten von „diabetes distress“ („Diabetes spezifischer Stress“) wird bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes beschrieben. Psychische Symptome entwickeln vor allem Patient:innen, die durch das Selbstmanagement des Diabetes mellitus kognitiv und emotional überfordert sind. Häufig besteht ein Zusammenhang mit ungünstigen Lebensumständen [1]. Die diagnostischen Kriterien einer Depression werden dabei nicht erfüllt,

obwohl teilweise überlappende Symptome bestehen. Da sich Diagnostik, Verlauf und Therapie wesentlich voneinander unterscheiden, ist eine klare Differenzierung der Begriffe „Depression“ und „Diabetes spezifischer Stress“ bzw. der klinischen Bilder erforderlich [6].

Die Prävalenz von Diabetes spezifischem Stress liegt mit 18–45 % aller an Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus erkrankten Personen relativ hoch [1]. Da negative Auswirkungen auf HbA1c, Selbsteffektivität, Lebensqualität und Therapieadhärenz beschrieben werden, ist einerseits die Diagnostik wichtig, andererseits zeitnah zur Diagnosestellung die Teilnahme an einer Diabetesschulung erforderlich [1, 5, 7]. In dieser Schulung soll der Umgang mit körperlichen, psychischen und sozialen Anforderungen, die mit der Erkrankung einhergehen, erlernt werden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob der Patient/die Patientin über ausreichende personelle, soziale und ökonomische Ressourcen verfügt und diese auch nutzen kann. Ein bestimmtes Ausmaß an individueller Stressresilienz ist erforderlich, um den eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung praktizieren zu können. Für den Behandler stellt sich das Bild von hohem diabetesbezogenem, nicht bewältigbarem Stress häufig auch als mangelnde Therapieadhärenz dar, wobei Überlastung und Überforderung des Patienten/der Patientin dabei im Vordergrund stehen. Ist die Einschätzung bezüglich aktivierbarer Ressourcen und Stressresilienz negativ, sollte eine psychotherapeutische Intervention als begleitende Maßnahme zur Seite gestellt werden.

Für die Diagnostik sind folgende Instrumente gut validiert und zu empfehlen: Problem Areas In Diabetes (PAID) umfasst 20 Fragen, die sowohl emotionalen Stress als auch spezifische Belastungen des Diabetes erfassen [1, 8]. Eine deutschsprachige Version steht zur Verfügung. Die Diabetes Distress Scale (DDS) umfasst 17 Fragen und erlaubt durch die Einbeziehung von 4 Bereichen wie emotionale Belastung, interpersonelle Belastung, Arzt-bezogener Stress und Therapie-bezogener Stress eine umfassende Beurteilung mit einer soliden Bewertungsmöglichkeit. Eine validierte Übersetzung in die deutsche Sprache liegt aktuell nicht vor [1, 9].

Depression

Die Beziehung zwischen Depression und Diabetes mellitus ist bidirektional und bildet damit eine Nahtstelle zwischen den medizinischen Fachdisziplinen [1, 10–14].

Nach der ICD-10-Klassifikation unterscheidet man bei Patient:innen mit depressiven Symptomen leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, weiters rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen und andere seltenere affektive Störungen.

Das Risiko für das Erkranken an einer Depression ist für Patient:innen mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch im Vergleich zu einer nicht-diabetischen Kontrollgruppe [15]. In einer Metaanalyse wird die Häufigkeit der Depression bei Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 17,6 % angegeben. Das entspricht einer deutlich höheren Prävalenzrate als bei Patient:innen ohne Diabetes mellitus (9,8 %) [15]. Wie auch in der nicht-diabetischen Population sind Frauen häufiger betroffen als Männer (23,8 % versus 12,8 %).

Als ursächlich werden psychische Belastungen durch die Herausforderungen einer chronischen Erkrankung sowie gemeinsame pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Die publizierten Daten der Diabetes Attitudes Wishes and Needs Study 2 (DAWN2) bestätigen bei Patient:innen mit Diabetes mellitus individuell empfundene Belastungen bezogen auf Lebensqualität, Selbstmanagement, Einstellungen zur Krankheit sowie Defizite durch mangelhafte soziale Unterstützung über mehrere Länder hinaus [16].

Subklinische Inflammation und Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse bzw. Aktivierung des sympathischen Nervensystems werden im Rahmen der Depressionsentstehung bei Diabetes mellitus und bei anderen chronischen somatischen Erkrankungen als kausal diskutiert [12, 15].

Die Interferenz der Depression mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung dürfte von der Anzahl und Schwere der psychischen Symptome linear abhängig sein [15, 17]. Daten der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Studie zeigen, dass bei diabetischen Patient:innen mit Depression die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Depression signifikant um das 1,8- bis 2,2-Fache erhöht ist [11].

Ein Screening auf das Vorliegen einer Depression ist insbesondere bei Patient:innen mit problematischer Diabeteseinstellung sinnvoll und zielführend. Hierfür hat sich der Zwei-Fragen-Test bewährt [18]:

1. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie sich nahezu jeden Tag niedergeschlagen, traurig und hoffnungslos fühlten?
2. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machten?

Werden beide Fragen bejaht und wird ein durchgehender Zeitraum von mindestens zwei Wochen angegeben, sollte weiter untersucht werden, ob eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt. Allerdings ist zu beachten, dass zwar die Sensitivität dieses Screening-Tests hoch, jedoch die Spezifität bei positivem Ergebnis niedrig ist, sodass neben einer ausführlichen Anamnese eine weiterführende Diagnostik, z. B. mittels Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und WHO-Five-Well-

Being Index (WHO-5, http://who-5.org/) erforderlich ist [19, 20].

Therapeutisch sollten Maßnahmen ergriffen werden, die sowohl die depressiven Symptome als auch die metabolische Situation auf Grund des Diabetes mellitus günstig beeinflussen. Dabei können unterschieden werden: 1. psychologische Interventionen (z. B. Psychoedukation – siehe auch Kapitel Schulung innerhalb dieses Positionspapieres, Kognitiv-Behaviorale Therapie), 2. (psycho)pharmakologische Behandlung sowie 3. Methoden zur Modifikation des Lebensstils.

1. Psychologische Interventionen

Hierzu ist ein systematisches Review über 13 klinische Studien zur Behandlung von komorbid vorliegender Depression und Diabetes zu nennen [21, 22]. Die angewendeten Interventionen waren höchst unterschiedlich in Bezug auf Zeitausmaß, Art der Anwendung (z. B. persönlich, telefonisch, internetbasiert), Inhalt (z. B. Kognitiv-behaviorale Therapie, Psychoedukation), intervenierende Berufsgruppe (z. B. Ärzt:innen, Pflegekraft, Psychotherapeut:innen). Kognitiv behaviorale Therapie (CBT) zeigte die höchste Evidenz, in mehreren Studien konnten moderate bis große antidepressive Effekte nachgewiesen werden. Diese Effektivität lässt sich noch steigern, wenn CBT mit weiteren psychologischen Techniken kombiniert wird, wie z. B. Stress-Management-Strategien, Coping-Skills-Training, Case-Management u. a. Eine solche Vorgangsweise ist in Bezug auf die positive Beeinflussung von depressiven Symptomen der alleinigen Verordnung von Antidepressiva überlegen [21].

Die Studienergebnisse bezüglich positiver Effekte von psychologischen Interventionen auf die glykämische Kontrolle sind sehr heterogen, es gibt keine klare Evidenz. In der Mehrzahl der Untersuchungen ließen sich jedoch positive Effekte nachweisen [22].

2. (Psycho)pharmakologische Behandlung

Bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden wird einerseits die Beiziehung von Fachärzt:innen für Psychiatrie sowie die Verordnung von antidepressiver Medikation empfohlen. Es ist zu beachten, dass das Nebenwirkungsprofil von antidepressiven Medikamenten je nach Substanzklasse sowie auch innerhalb derselben verschieden ist und eine an das Patient:innenprofil angepasste Auswahl des Therapeutikums erfordert [23, 24]. Häufige, für Patient:innen mit einer chronischen Stoffwechselerkrankung besonders relevante Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, Sedierung, Agitation, Schlafstörung, Gewichtszunahme, Erhöhungen der Blutzuckerwerte, Verlängerung der QT-Zeit (Citalopram und Escitalopram), Hyperprolaktinämie, Sexualfunktionsstörungen, Thrombozyten-aggregationshemmung und andere [24, 25].

In rezenten systematischen Reviews und Metaanalysen lässt sich, wie für die allgemeine Bevölkerung, die Effektivität aller häufig verordneten Antidepressiva belegen [23]. Für selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) ergibt sich eine moderate Effektivität im Vergleich zu Placebo sowie eine günstige Beeinflussung des HbA1C, wobei letztere nicht generalisierbar erscheint [21, 22].

Antidepressiva, welche eine signifikante Gewichtszunahme induzieren (z. B. Paroxetin, Mirtazapin, Trizyklika), könnten die glykämische Kontrolle durch Steigerung der Insulinresistenz verschlechtern. Serotonin Noradrenalin Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sind gegenüber SSRI wegen des geringeren Risikos der Nebenwirkungen sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme möglicherweise die zu bevorzugenden Substanzen. Eine Studie mit dem selektiven SNRI Milnacipran zeigte gute Effekte sowohl auf die depressive Symptomatik als auch sekundär auf Stoffwechselparameter ohne Auswirkungen auf die Sexualfunktion [13]. Agomelatin weist möglicherweise ein besonders günstiges Nebenwirkungsprofil mit Gewichtsneutralität auf [26]. Bupropion als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist mit Gewichtsabnahme assoziiert und hat keine Nebenwirkungen auf die Sexualfunktion, jedoch ein gering erhöhtes, dosisabhängiges Risiko für zerebrale Krampfanfälle [21, 22, 25].

Der Einsatz antidiabetischer Medikation gegen depressive Symptome bei insulinresistenten Patient:innen fußt auf dem theoretischen Wissen, dass kognitive und affektive Störungen durch zentrale Insulinresistenz gefördert werden können [21, 27]. Die Substanz Pioglitazon, die Insulinresistenz reduziert, hat in zwei randomisierten kontrollierten Studien antidepressive Effekte gezeigt. Zusätzlich werden intranasales Insulin und Liraglutid in Bezug auf mögliche antidepressive Effekte untersucht [21, 28].

3. Lebensstilmodifikation

Der Versuch einer positiven Beeinflussung des Lebensstils der Betroffenen ist entscheidend sowohl für die Besserung einer Depression als auch des Diabetes mellitus. Körperliche Aktivität, gesunde Ernährung, Schlafhygiene und Tabakabstinenz verbessern das psychische und das medizinische Outcome.

Als Ausdruck der bidirektionalen Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Depression zeigte sich für depressive Patient:innen das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken in etwa verdoppelt [14, 29, 30]. Als Ursache dafür werden ebenso inflammatorische Phänomene und eine Dysfunktion der HHN-Achse als biologische Verbindungen zwischen Depression und Diabetes diskutiert. Die Therapie gestaltet sich wie oben ausgeführt.

Auswirkungen von Antidepressiva auf den Stoffwechsel sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1 Stoffwechselwirkungen von Antidepressiva. (Modifiziert nach Ress et al. [31]). (From: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019). Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2019))

	Substanz	Gewicht	Plasmaglukose
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Nortriptylin	±	±
MAO-Inhibitoren	Phenelzin, Tranylcypromin	+++	–
	Moclobemid	0/–	NA
SSRI	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, u. a.	±	0/–
SNRI	Duloxetin, Venlafaxine, Milnacipran	0/–	0
Andere	Bupropion	0/–	0
	Mirtazapin	++	0/+

Gewicht: +++ deutliche, ++ moderate, 0/+ minimale bis keine Gewichtszunahme. 0/– minimale bis keine Gewichtsabnahme. ± uneinheitliche Angaben Plasmaglukose: 0/+ nicht eindeutig nachgewiesener Anstieg, 0/– nicht eindeutig nachgewiesene Reduktion, – Reduktion, ± unterschiedliche Angaben zu Auswirkungen auf die Plasmaglukose. 0 keine Auswirkungen
NA no data available

Angststörungen

Angststörungen werden nach ICD-10-Klassifikation in phobische Störungen (Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, soziale Phobie, spezifische (isolierte) Phobien), Panikstörung, generalisierte Angststörung, Angst und depressive Stimmung gemischt, Zwangsstörung sowie Reaktionen auf schwere Belastungen (akute Belastungsreaktion, posttraumatische Belastungsstörung) und Anpassungsstörungen eingeteilt. Angststörungen treten bei Patient:innen mit Diabetes häufiger auf als in der nicht-diabetischen Population, wobei lediglich für generalisierte Angststörungen und für Panikstörungen ausreichende Daten vorliegen [32, 33]. Speziell diabetesbezogene Ängste, wie verstärkte und übermäßige Angst vor Hypoglykämien und vor Spätschäden, müssen in der Anamnese berücksichtigt werden, da sie zu ungünstigen Auswirkungen auf die metabolische Kontrolle führen können.

Die Diagnostik der Angststörungen ist komplex und erfordert die Anwendung strukturierter klinischer Interviews und psychometrischer Fragebögen. Für die Therapie ist ein Gesamtbehandlungsplan zu entwerfen, der in der Regel Psychotherapie und medikamentöse Ansätze umfasst. Als Medikamente kommen je nach Erkrankung und eventueller Komorbidität in erster Linie Antidepressiva, aber auch Pregabalin und adjuvant Benzodiazepine zum Einsatz. Bei letzteren ist die Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung zu beachten, eine Dauerverordnung ist nicht indiziert.

Essstörungen

Die Klassifikation von Essstörungen erfolgt nach dem ICD-10-Code in Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Essattacken bei anderen psychischen Störungen, nicht näher bezeichnete Essstörungen und andere. Die häufig diskutierte Annahme der erhöhten Prävalenz von Anorexie und Bulimie konnte bei Diabetes mellitus Typ 1 bis dato in Studien nicht bestätigt werden. Allerdings kommt gestörtes Essverhalten, ohne die Diagnosekriterien für eine Essstörung zu erfüllen, in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vor als in der nicht-diabetischen Population [34, 35].

Für Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in der Literatur Hinweise vor, die auf ein vermehrtes Auftreten von Bulimie, Binge Eating Disorder und andere Essstörungen wie Night Eating Disorder schließen lassen. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent [34, 35].

Zu beachten ist in jedem Fall, dass die Komorbidität Essstörung zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, zu einem vermehrten Auftreten von Retinopathie und Neuropathie und bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu einer erhöhten Frequenz von Krankenhausaufenthalten wegen diabetischer Ketoazidose führt [35].

Insbesondere bei jüngeren Patient:innen mit instabiler Metabolik und signifikanten Gewichtsschwankungen sollte an Bulimie, Binge-Eating-Disorder oder Insulin-Purging, das als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird, gedacht werden.

Die Diagnostik erfolgt mittels Anamnese sowie ergänzend durch strukturierte klinische Interviews und/oder Fragebögen bzw. gibt es für Patient:innen mit Diabetes mellitus adaptierte diagnostische Instrumente [35].

Die Therapie der Wahl bei Essstörungen besteht in psychotherapeutischen Interventionen wie z. B. systemische Familientherapie, Verhaltenstherapie, Gesprächstherapie oder psychodynamische Therapie, eingebettet in einen Gesamtbehandlungsplan.

Borderline-Persönlichkeitsstörungen

Der Verlauf einer kombinierten Erkrankung von Diabetes mellitus und Borderline-Persönlichkeitsstörung wird durch die z. T. erhebliche Beeinträchtigung der Impulskontrolle und die Schwierigkeiten bei der Beziehungsgestaltung geprägt, was sich auch auf die medizinische Betreuung auswirkt. Die Patient:innen fallen z. B. durch besonders schlechte Therapieadhärenz, selbstschädigendes Verhalten oder Substanzmissbrauch auf. In einer aktuellen Studie lag die altersstandardisierte Prävalenz von metabolischem Syndrom bei Borderline-Patient:innen 2-fach höher als in der psychisch gesunden Kontrollgruppe (23,3 % vs. 10,6 %) [36]. Die Prävalenz von Diabetes mellitus wird mit 9 % angegeben [37]. Die Ursachen dafür dürften multifaktoriell sein, wobei auch teilweise die verordneten Psychopharmaka zur Diabetesmanifestation beitragen können.

Die wichtigste Basis für das weitere ärztliche Management besteht in der Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung.

Schizophrene und bipolare Erkrankungen

Die Prävalenz von Typ 2 Diabetes ist bei Patient:innen mit schizophrenen, schizoaffektiven und bipolaren Erkrankungen 2- bis 3-fach höher als in der Normalbevölkerung. Patient:innen mit einer schweren psychischen Störung erkranken an Diabetes mellitus im Durchschnitt 10–20 Jahre früher als die psychisch gesunde Bevölkerung. Die Ursachen dafür dürften nach aktuellem Wissensstand multifaktoriell sein, wobei folgende zu nennen sind: krankheitsspezifische Faktoren, niedriger sozioökonomischer Status, in dessen Folge ungesunder Lebensstil (Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel) [4, 38, 39], ungenügende medizinische Versorgung und nicht zuletzt ungünstige Nebeneffekte bestimmter Psychopharmaka [4, 25]. Die meisten Studien zeigen, dass metabolische Auffälligkeiten bald nach Behandlungsbeginn mit Neuroleptika auftreten, die bei ca. 12–13 % dieser Patient:innen zu einem manifesten Diabetes mellitus führen [36]. Ebenso kommt es zu einer Kumulation weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie und metabolischem Syndrom. In den Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) wurde gezeigt, dass ein Drittel der Patient:innen mit Schizophrenie signifikante unbehandelte metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies [38].

Neuere wissenschaftliche Daten weisen auf einen gemeinsamen Vulnerabilitätsfaktor für Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Schizophrenie hin. Insbesondere wird eine aberrante Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems mit abnormer Bildung von Zytokinen und Adipokinen diskutiert [40].

In einer schwedischen Register-Studie wurde bei 1.736.281 Teilnehmern untersucht, wie viele von ihnen im Untersuchungszeitraum von max. 19 Jahren (median 10,6 Jahre), eine Schizophrenie, eine schizoaffektive Psychose und Typ 1 oder Typ 2 Diabetes manifestierten [41]. Dabei zeigte sich, dass Individuen mit Schizophrenie ein deutlich höheres Risiko für Typ 1 Diabetes aufwiesen als Individuen ohne Schizophrenie (HR 2,84). Für schizoaffektive Psychosen konnte diese Koinzidenz nicht bestätigt werden. Das Risiko, Typ 2 Diabetes zu entwickeln war für beide genannten psychiatrischen Krankheitsbilder signifikant erhöht, für Menschen mit Schizophrenie HR (95 % CI): 13,98 (8,70–22,46), $p < 0{,}0001$ und für Menschen mit schizoaffektiver Psychose HR (95 % CI): 14,27 (7,36–27,70), $p < 0{,}0001$. Bei den vielfältigen pathophysiologischen Mechanismen, die für die häufige Koinzidenz von Diabetes mellitus und Schizophrenie sowie schizoaffektive Psychose verantwortlich sind, spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren eine Rolle. Es ist anzunehmen, dass ausgehend von gemeinsamen GEN-Funktionen im Gehirn oder Pankreas, bestimmte Kaskaden und Mechanismen aktiviert werden, die für die Manifestation der jeweiligen Komorbidität verantwortlich sind [41].

Die größte Herausforderung bei schwerverlaufenden Erkrankungen und in akuten Krisen ist die mangelnde bis fehlende Krankheits- und Behandlungseinsicht der Betroffenen. Ziel ist immer die Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung, auf deren Basis alle weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen aufgebaut und koordiniert werden können. Dazu gehören im Sinne eines Gesamtbehandlungsplans eine möglichst individuell abgestimmte psychopharmakologische Behandlung, eine somatisch-medizinische Diagnostik und Betreuung sowie verschiedene unterstützende sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen.

Kognitive Störungen

Die Klassifikation der Demenz erfolgt nach dem ICD-10-Code in Demenz bei Alzheimer Krankheit, vaskuläre Demenz, Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen, nicht näher bezeichnete Demenz und andere Demenzformen. Sowohl mit Typ 1 Diabetes als auch mit Typ 2 Diabetes werden strukturelle zerebrale Veränderungen mit klinischen Manifestationen, wie kognitive Defizite und Demenz, assoziiert. In großen, epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass vaskuläre und Alzheimer Demenz bei Patient:innen mit Diabetes gehäuft auftreten. Bei Typ 2 Diabetes ist das Risiko für eine vaskuläre Demenz 2- bis 4-fach erhöht und das Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken 1,5- bis 2-fach erhöht [42]. Der kausale Zusammenhang mit Diabetes mellitus ist wahrscheinlich durch das Auftreten von multiplen Risikofaktoren wie Glykämie, Hypertonie, Dyslipidämie, kardiale Erkrankungen u. a. zu erklären. Persistierende Hyperglykämie scheint eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer zerebralen Dysfunktion zu spielen [43, 44]. Passagere kognitive Einschränkungen durch akute Blutzuckerveränderungen, wie Hypo- und Hyperglykämie, sind bekannt und werden in diesem Kapitel nicht näher bearbeitet.

Die Heterogenität sowohl der diagnostischen Methoden als auch der untersuchten Populationen erschwert konklusive Aussagen über die Assoziation zwischen Typ 1 Diabetes und der Entwicklung von kognitiven Störungen. In der prospektiven Längsschnittstudie Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC-Nachfolgestudie des DCCT) über einen Zeitraum von 18 Jahren zeigten sich keine substanziellen kognitiven Defizite [44]. In einer Studie zu morphologischen Veränderungen des Gehirns wurden 95 jugendliche Patient:innen mit Typ 1 Diabetes und 49 Geschwister als Kontrollpersonen, im Alter zwischen 7–17 Jahren untersucht. Die Frequenz von schweren Hypoglykämien und HbA1c-Werte als Ausdruck der Glykämie-Exposition wurden dokumentiert und eine entsprechende Stratifizierung vorgenommen. Patient:innen mit höherer Frequenz von schweren Hypoglykämien wiesen ein größeres Hippocampus-Volumen auf als Patient:innen mit einer

niedrigeren Frequenz von schweren Hypoglykämien [45].

In einer Substudie der ACCORD-Studie, der ACCORD Memory in Diabetes (MIND)-Study, wurde der Zusammenhang zwischen Glykämie und kognitiver Funktion an einer großen Population mit Typ 2 Diabetes untersucht [46]. Der Glykämie-Status wurde mittels Nüchternblutzucker und HbA1c ermittelt. Für die Beurteilung der kognitiven Funktion wurde der DSST-Score (Digit Symbol Substitution-Test) und für die Evaluierung der Hirnstruktur wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Obwohl das totale Hirnvolumen in der Gruppe mit intensivierter Diabetestherapie signifikant höher war, zeigte sich kein Unterschied im DSST-Score zwischen intensivierter und Standardtherapie.

Für die Praxis relevant ist die ungünstige Auswirkung der kognitiven Defizite auf das erforderliche Selbstmanagement bei Diabeteserkrankungen. Für die Diagnostik eignen sich unter anderem folgende etablierte Tests: Demenz-Detektions-Test (DemTect), Mini-Mental-Status-Test (MMST) und Uhrentest.

Psychopharmaka und Stoffwechsel

Für die erhöhte Morbidität und Mortalität von psychisch kranken Patient:innen werden auch die teils stark ausgeprägten metabolischen Nebenwirkungen zahlreicher Psychopharmaka (viele Antipsychotika, manche Antidepressiva, Phasenprophylaktika) verantwortlich gemacht ([4, 25, 26]; Tab. 2). Zu den wichtigsten metabolischen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, eine Erhöhung des Risikos an Diabetes zu erkranken und die Entwicklung eines atherogenen Lipidprofils.

Generell liegt ausreichende Evidenz für den Zusammenhang zwischen antipsychotischen Medikamenten und erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus vor, allerdings ist dieses Risiko im Vergleich zu den traditionellen Diabetes-Risikofaktoren klein. In einer Metaanalyse wurde das Diabetesrisiko durch die atypischen im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika mit 1,32 (95 % CI 1,15–15,1) angegeben [3, 4]. Die Evidenz

Tab. 2 Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika. (Modifiziert nach [24, 25, 31]). (From: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019). Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2019))

Substanz	Gewichtszunahme	DM-Risiko	Dyslipidämie Risiko
Clozapine	+++	+	+
Olanzapin	+++ (5,0 kg)	+	+
Risperidon	++ (2,0 kg)	DI	DI
Quetiapine	++	DI	DI
Aripiprazol	0/+	–	–
Ziprasidon	0/+ (0,6 kg)	–	–

+ minimal, ++ moderat, +++ stark steigernder Effekt. 0/+ möglicher gering steigernder Effekt. – kein Effekt
Zahlen in Klammern: Gewichtszunahme in Kilogramm
DI Datenlage inkonklusiv

Tab. 3 Monitoring von Risikofaktoren nach Initiierung einer psycho-pharmakologischen Therapie. (Modifiziert nach De Hert et al. [2, 4]). (From: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019). Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2019))

	Therapiebeginn	Woche 4	Woche 12–26	Jährlich
Vorerkrankungen	X	–	–	–
Familienanamnese	X	–	–	–
Bewegung	X	–	–	X
Ernährung	X	–	–	X
Nikotin	X	–	–	X
Beratung RF	X	X	X	X
Gewicht	X	X	X	X
BU	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X
BZ nüchtern	X	X	X	X
HbA1c[a]	X	–	X[a]	X[a]
Lipide	X	X	X	X
Prolaktin	X	–	–	X

[a]In 3-monatigen Abständen

für unterschiedliche Effekte der verschiedenen atypischen Antipsychotika ist weniger konklusiv, wobei das Ausmaß der Gewichtszunahme eine Rolle spielen dürfte. In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige prospektive Studien zu diesem Thema. In einem systematischen Review der vorhandenen prospektiven randomisierten Studien zu der Frage: „Blutzucker und Schizophrenie“, finden sich keine konsistenten signifikanten Unterschiede [47]. Die kritische Frage: „Welcher Anteil des Risikos für die Manifestation metabolischer Störungen ist den Medikamenten zuzuordnen?“ kann bis dato nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Die einseitige Assoziation zwischen kurzfristiger Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika und dem Diabetesrisiko ignoriert alle anderen Ursachen von Gewichtszunahme bei Patient:innen mit schizophrenen Erkrankungen, wie Umgebungsfaktoren oder spezielle Verhaltensmuster und Genetik (s. oben). In den meisten Studien sind häufige Komorbiditäten von schizophrenen Störungen wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit und Depression nicht in die Überlegungen einbezogen [48].

Die Mechanismen, durch welche Antipsychotika Gewichtszunahme induzieren, sind tatsächlich weitgehend ungeklärt. Zahlreiche Hypothesen beschäftigen sich mit Effekten auf den Hypothalamus, einem Antihistamineffekt, einem sedierenden Effekt der Psychopharmaka mit Tagesmüdigkeit und daraus resultierender verminderter körperlicher Bewegung, einem Effekt auf die Leptinkonzentration und andere [4, 25, 49].

Auch manche sogenannte Phasen-Prophylaktika wie z. B. Lithiumsalze, Carbamazepin und Valproinsäure können Auswirkungen auf den Stoffwechsel in Form von Gewichtszunahme und Hyperglykämie haben. Sie werden einerseits zur Akutbehandlung und

Rückfallprophylaxe bei bestimmten affektiven Erkrankungen (bipolare Störung, unipolare Depression) oder schizoaffektiven Erkrankungen eingesetzt, andererseits werden manche von ihnen auch bei anderen Indikationen erfolgreich verwendet (z. B. Epilepsie).

Eine medikamentös bedingte ausgeprägte Gewichtszunahme kann den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen. Auf sozialer Ebene kann es durch die ästhetische Beeinträchtigung zu einer Stigmatisierung der Patient:innen kommen, die eine weitere Belastung darstellt. Daneben erfordern viele metabolische Nebenwirkungen zusätzliche therapeutische Maßnahmen, was in Summe zu Frustration, schlechter Therapieadhärenz oder Therapieabbruch führen kann. Abschließend ist noch zu erwähnen, dass sowohl typische als auch atypische Antipsychotika eine hohe Potenz für die Entwicklung einer Hyperprolaktinämie haben [24, 25].

Compliance – Adhärenz – Konkordanz

Bei der Behandlung von Patient:innen mit Diabetes mellitus wurde bereits vor geraumer Zeit festgestellt, dass das Konzept der „Compliance" (Befolgung, Fügsamkeit) nicht geeignet ist bzw. nicht funktioniert [50]. Fünfundneunzig Prozent der Zeit ihres Lebens behandeln diese Patient:innen ihre Krankheit selbst und entwickeln daher ihre ganz persönlichen Strategien des Umgangs. Besser geeignet ist daher das Prinzip der „Adhärenz". Patient:innen sollen für ein sinnvolles Vorgehen und Verhalten gewonnen werden [51]. Das in der Sozialpsychiatrie bewährte Modell des Empowerments ist auch in der Behandlung von diabetischen Patient:innen sehr geeignet [52]. Ziel ist es, die Patient:innen in die Lage zu versetzen bzw. dabei zu unterstützen, dass sie selbst ihr Leben und auch ihre gesundheitlichen Probleme meistern können. Nur wenn es gelingt, eine „gemeinsame Landkarte" zu entwerfen, wenn die Ziele von Arzt und Patient:innen übereinstimmen, wird die Zusammenarbeit gut funktionieren und in der Folge die Diabeteseinstellung zufriedenstellend sein. In diesem Sinne wird in der Literatur auch der Begriff „Concordance" verwendet [53].

Diabetes und Selbstgefährdung

Generell ist bei allen Patient:innen mit Diabetes mellitus und psychischer Komorbidität mit einer potenziellen chronischen Selbstgefährdung zu rechnen, v. a. durch mangelnde Therapieadhärenz. Ebenso ist eine erhöhte Suizidgefährdung anzunehmen, es gibt jedoch keinen Konsens bezüglich der Höhe des Risikos, z. B. stellte eine britische Studie fest, dass Patient:innen mit Typ 1 Diabetes eine 11-fach erhöhte Rate von Suizidversuchen mit Insulin aufweisen [54]. Eine Untersuchung von Anfragen an eine Vergiftungszentrale ergab, dass ca. 0,16 % aller Anfragen Überdosierungen mit Insulin betrafen, davon 90 % in suizidaler oder parasuizidaler Absicht [55]. Immerhin beträgt die Letalität der Verabreichung von sehr hohen Insulindosen in suizidaler Absicht 3–10 %, als Dauerschaden kann es durch schwere Unterzuckerung zu einer Enzephalopathie kommen. Depressive Patient:innen mit Diabetes mellitus und Insulintherapie müssen daher ärztlich besonders sorgfältig geführt werden. Dazu gehören nicht nur eine genaue Anamnese mit Erfassung von Risikofaktoren, sondern auch eine psychiatrische Mitbehandlung und Psychotherapie sowie bei Bedarf Unterstützung durch andere Personen, z. B. zur Insulinverabreichung.

Diabetesschulungen und psychotherapeutische Begleitung

Sorgfältiges Selbstmanagement ist bei Patient:innen mit Diabetes mellitus besonders wichtig, um Akutkomplikationen, wie Hyper- und Hypoglykämie und Langzeitschäden, wie Mikro- und Makroangiopathie zu vermeiden. Der Erwerb von Kenntnissen über Ursachen, Verlauf und Therapie der Krankheit und von bestimmten Fertigkeiten ist Voraussetzung für die effektive und dauerhafte Umsetzung von therapeutischen Maßnahmen im persönlichen Alltag. Eine Diabetesschulung, die die besonderen Gegebenheiten bei psychisch kranken Patient:innen berücksichtigt, ist daher ein wesentlicher Grundstein für die Behandlung. Zu den besonderen Problemen bei dieser Patientengruppe zählen Gewichtszunahme durch bestimmte Psychopharmaka, hohe Tagesmüdigkeit, unstrukturierter Tagesablauf, wenig Krankheitseinsicht und andere, die alle die Umsetzung gesundheitsfördernder Maßnahmen behindern können.

In der rezenten Literatur finden sich wenige Daten zum Thema Diabetesschulung bei Patient:innen mit psychischer Komorbidität. Eine ältere Untersuchung zeigt, dass die Kombination aus Diabetesschulung und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und Depression signifikant bessere Auswirkungen auf den HbA1c-Wert zeigte als Diabetesschulung allein [56]. In einer rezenten Studie konnte bei diabetischen Patient:innen mit Depression ein ähnlicher integrativer Ansatz bestätigt werden [57].

Obwohl die positiven Auswirkungen von kognitiver Verhaltenstherapie und anderen Psychotherapieformen auf depressive Symptome außer Frage stehen, sind Auswirkungen von psychotherapeutischer Begleitung allein (ohne strukturierte Diabetesschulung) auf Stoffwechselparameter weniger gut belegt. Studien zu dieser Fragestellung weisen in der Regel kleine Fallzahlen und kurze Dauer auf [58–60]. In einem systematischen Review bestätigte sich, dass nicht pharmakologische Therapien, wie psychologische Behandlung und Psychotherapie, zwar die depressiven Symptome reduzierten, jedoch häufig nicht zu einer Verbesserung der Metabolik führten [61].

Ein ideales Modell für psychisch kranke Patient:innen würde aus einer Kombination von strukturierter Diabetesschulung (mit Adhärenztraining) und Psy-

chotherapie bestehen, wobei durch diesen integrativen Ansatz sowohl eine Besserung der Depressionssymptome als auch ein besseres Verständnis von Diabetes mellitus mit Steigerung der Therapieadhärenz erreicht werden könnten.

Empfehlungen

Um bei Patient:innen mit der Koinzidenz somatische und psychische Morbidität das metabolische und kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, sollten definierte Screening- und Monitormaßnahmen wahrgenommen werden [1, 4, 7, 25, 62, 63]:

1. Die Erhebung des psychosozialen Status sollte als essenzieller Bestandteil in die Betreuung diabetischer Patient:innen eingeführt werden. Dieser umfasst Lebenssituation und Lebensqualität, Stimmung, Einstellung zur Erkrankung, Erwartungen in Hinblick auf Krankheitsverlauf und Therapie, Verfügbarkeit von Ressourcen und andere.
2. Darüber hinaus sollten alle Patient:innen mit Diabetes mellitus einmal jährlich auf das Vorliegen folgender psychischer Erkrankungen gescreent werden: Diabetes-spezifischer Stress („diabetes distress"), Depression, Angststörung und Essstörung. Ein jährliches Screening auf kognitive Dysfunktion und Demenz empfiehlt sich bei Patient:innen über 65 Jahre.
3. Bei psychisch kranken Patient:innen mit antipsychotischer oder antidepressiver Therapie ist die Erhebung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren zu Beginn der Therapie und im Verlauf sinnvoll [24, 25]. Folgende Screening- und Monitoring-Empfehlung hat sich in der Praxis bewährt: zumindest einmal jährliches Screening in Hinblick auf die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Hypertonie. Messungen von Blutdruck, Bauchumfang und Gewicht sollten einen Monat nach Beginn der Therapie mit Psychopharmaka und anschließend in Abständen von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Die Messung des HbA1c ist in 3-monatigen Abständen sinnvoll. Bestimmungen von Prolaktin im Serum sind bei für Hyperprolaktinämie prädisponierender Psychopharmaka-Therapie ein bis zweimal jährlich empfehlenswert ([25]; Tab. 3). Schulungen für diese spezielle Patientengruppe sollten angeboten werden.

Die prophylaktische Etablierung einer niedrig dosierten Metformin-Therapie ist bei ungünstiger Entwicklung in Richtung metabolisches Syndrom unter Psychopharmaka-Therapie in Erwägung zu ziehen, bedeutet jedoch einen „Off-Label"-Einsatz.

4. Diese Screening- und Monitorleitlinie sowie therapeutische Interventionen wie Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung, Motivation zu Tabak- und Alkohol-Karenz sollen in interdisziplinärer Kooperation zwischen Allgemeinmedizinern, Internisten-Endokrinologen und Psychiatern umgesetzt werden.
5. Bei Menschen mit der Koinzidenz von Typ 2 Diabetes und psychischer bzw neurokognitiver Erkrankung ist die antihyper-glykämische Therapie so weit wie möglich entsprechend den Leitlinien der ÖDG umzusetzen. [s. Kapitel Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2] Insgesamt ist die Studienlage zu antihyperglykämischer Therapie in dieser Patientengruppe spärlich. Wie bereits oben beschrieben, kann bei viszeraler Adipositas und anderen Parametern des metabolischen Syndroms unter antipsychotischer Therapie der frühe Einsatz von Metformin in Erwägung gezogen werden. Die gute Wirkung von GLP1-Analoga auf Blutzucker und Gewicht bei Menschen mit Typ 2 Diabetes und psychischer Komorbidität wird in mehreren Studien bestätigt [64, 65]. Für SGLT2-Hemmer liegen für die Anwendung bei psychisch kranken Menschen keine Daten vor. Die Frage nach einer möglicherweise kumulativen Inzidenz von Ketoazidosen durch die Kombination von SGLT2-Hemmern und Antipsychotika (beide Pharmaka weisen eine erhöhte Inzidenz für Ketoazidosen auf) kann derzeit nicht beantwortet werden [66, 67]. DPP4-Hemmer und Glitazone können entsprechend den Leitlinien der ÖDG eingesetzt werden. Bei der Komorbidität Typ 1 Diabetes und psychische Erkrankung ist zu bedenken, dass komplexe Insulintherapien zu Überforderung und hyperglykämischen Entgleisungen führen können.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

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

C. Ebenbichler hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-aventis. H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teilweise fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lillly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-aventis. A. Kautzky und D. Lebherz-Eichinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American diabetes association. Diabetes Care. 2016;39(12):2126–40. https://doi.org/10.2337/dc16-2053.
2. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur Psychiatry. 2011;26(3):144–58. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.011.
3. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, et al. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2008;192(6):406–11. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.037184.
4. De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European psychiatric association (EPA), supported by the European association for the study of diabetes (EASD) and the European society of cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009;24(6):412–24.
5. Today Study Group. Longitudinal association of depressive symptoms, binge eating, and quality of life with cardiovascular risk factors in young adults with youth-onset type 2 diabetes: the TODAY2 study. Diabetes Care. 2022; https://doi.org/10.2337/dc21-1995.
6. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, et al. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the diabetes distress scale. Diabetes Care. 2012;35(2):259–64. https://doi.org/10.2337/dc11-1572.
7. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. Diabetes Care. 2015;38:S20–30. https://doi.org/10.2337/dc15-S007.
8. Welch G, Weinger K, Anderson B, et al. Responsiveness of the problem areas in diabetes (PAID) questionnaire. Diabet Med. 2003;20(1):69–72. https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00832.x.
9. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. Diabetes Care. 2005;28(3):626–31. https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.626.
10. Katon W, Fan MY, Unützer J, et al. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. J Gen Intern Med. 2008;23(10):1571–5. https://doi.org/10.1007/s11606-008-0731-9.
11. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, et al. Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. Diabetes Care. 2012;35(8):1708–15. https://doi.org/10.2337/dc11-1791.
12. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2001;24(6):1069–78.
13. Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, et al. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:261–6. https://doi.org/10.2147/ndt.s5421.
14. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006;49(5):837–45. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0159-x.
15. Ali S, Stone MA, Peters JL, et al. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2006;23(11):1165–73. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x.
16. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One. 2013;8(8):e71583. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071583.
17. Gonzalez JS, Delahanty LM, Safren SA, et al. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(10):1822–5.
18. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med. 1997;12(7):439–45. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x.
19. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services; 2006.
20. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital anxiety and depression scale. 3. Aufl. Bern: Huber; 2011. Deutsche Version.
21. Gregory JM, Rosenblat JD, McIntyre RS. Deconstructing diabetes and depression: clinical context, treatment strategies, and new directions. Focus (Am Psychiatr Publ). 2016;14(2):184–93. https://doi.org/10.1176/appi.focus.20150040.
22. Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, et al. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(6):472–85. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00045-5.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018;391(10128):1357–66. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

24. Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: an international consensus statement. World J Biol Psychiatry. 2018;19(5):330–48. https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1379609.
25. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry. 2015;14(2):119–36. https://doi.org/10.1002/wps.20204.
26. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. CNS Spectr. 2013;18(3):163–70. https://doi.org/10.1017/S1092852913000060.
27. Liu CS, Carvalho AF, McIntyre RS. Towards a „metabolic" subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(10):1693–707. https://doi.org/10.2174/1871527313666141130204031.
28. Kashani L, Omidvar T, Farazmand B, et al. Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(6):767–76. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.010.
29. Tabak AG, Akbaraly TN, Batty GD, et al. Depression and type 2 diabetes: a causal association? Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(3):236–45. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70139-6.
30. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, et al. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018;11:333–43. https://doi.org/10.2147/DMSO.S106797.
31. Ress C, Tschoner A, Kaser S, et al. Psychopharmaka und Diabetes. Wien Med Wochenschr. 2011;161(21):531–42. https://doi.org/10.1007/s10354-011-0004-9.
32. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. Diabet Med. 2009;26(2):153–61. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02648.x.
33. Ludman E, Katon W, Russo J, et al. Panic episodes among patients with diabetes. Gen Hosp Psychiatry. 2006;28(6):475–81. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.08.004.
34. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification. Diabetes Care. 2010;33(3):683–9. https://doi.org/10.2337/dc08-1077.
35. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(3):495–500. https://doi.org/10.2337/dc09-1890.
36. Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with borderline personality disorder: results from a cross-sectional study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263(3):205–13. https://doi.org/10.1007/s00406-012-0339-2.
37. Mai Q, Holman CD, Sanfilippo FM, et al. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. BMC Med. 2011;9:118. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-118.
38. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res. 2005;80(1):45–53. https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.010.
39. Jones BJ, Gallagher BJ, Moss DM, et al. Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(1):33–9. https://doi.org/10.3371/CSRP.5.1.5.
40. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, et al. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(12):1901–11. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.001.
41. Mizuki Y, Sakamoto S, Okahisa Y, et al. Mechanisms underlying the comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(5):367–82. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa097.
42. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005;48(12):2460–9. https://doi.org/10.1007/s00125-005-0023-4.
43. Seaquist ER. The final frontier: how does diabetes affect the brain? Diabetes. 2010;59(1):4–5. https://doi.org/10.2337/db09-1600.
44. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med. 2007;356(18):1842–52. https://doi.org/10.1056/NEJMoa066397.
45. Hershey T, Perantie DC, Wu J, et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. Diabetes. 2010;59(1):236–41. https://doi.org/10.2337/db09-1117.
46. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. Lancet Neurol. 2011;10(11):969–77. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
47. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. J Clin Psychiatry. 2007;68(11):1682–90.
48. Prisciandaro JJ, Gebregziabher M, Grubaugh AL, et al. Impact of psychiatric comorbidity on mortality in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13(1):73–8. https://doi.org/10.1089/dia.2010.0092.
49. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. Br J Psychiatry. 2004;184:58–62. https://doi.org/10.1192/bjp.184.1.58.
50. Funnell MM, Anderson RM. The problem with compliance in diabetes. JAMA. 2000;284(13):1709.
51. Delamater AM. Improving patient adherence. Clin Diabetes. 2006;24(2):71–7. https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.71.
52. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001;24(3):561–87. https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.561.
53. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. J Med Ethics. 2006;32(9):507–10. https://doi.org/10.1136/jme.2005.012138.
54. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil HA. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study.

BMJ. 2004;328(7442):741–2. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.741.
55. von Mach MA, Gauer M, Meyer S, et al. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44(2):51–6. https://doi.org/10.5414/cpp44051.
56. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1998;129(8):613–21. https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00005.
57. Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, et al. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2012;10(1):15–22. https://doi.org/10.1370/afm.1344.
58. Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, et al. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. Psychosomatics. 2011;52(1):1–18. https://doi.org/10.1016/j.psym.2010.11.007.
59. Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, et al. Changes in depressive symptoms and glycemic control in diabetes mellitus. Psychosom Med. 2007;69(3):235–41. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318042588d.
60. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. Patient Educ Couns. 2003;51(1):5–15. https://doi.org/10.1016/s0738-3991(02)00213-6.
61. Wang MY, Tsai PS, Chou KR, et al. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics. J Clin Nurs. 2008;17(19):2524–30. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2008.02301.x.
62. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry. 2007;64(10):1123–31. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Schizophrenia: core intervention in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139. Zugegriffen: 12. Aug. 2015.
64. Siskind DJ, Russell AW, Gamble C, Winckel K, Mayfield K, Hollingworth S, et al. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide in adults with schizophrenia: a randomized controlled trial (CODEX). Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):1050–5.
65. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):719–28.
66. Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. Curr Diab Rep. 2019;19:96. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1220-8.
67. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. Am J Emerg Med. 2021;44:157–60. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.015.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S237–S241
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02174-8

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Therapie der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023)

Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechselentgleisung

Susanne Kaser · Harald Sourij · Martin Clodi · Bruno Schneeweiß · Anton N. Laggner · Anton Luger

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Akute Stoffwechselentgleisungen können für Erwachsene in Abhängigkeit von ihrem Ausmaß lebensbedrohlich sein. Dementsprechend sind eine rasche umfassende Diagnostik und Therapie sowie eine enge Überwachung der Vitalparameter und Laborbefunde erforderlich. Bei der Therapie, die sich bei der ketoazidotischen (DKA) und hyperglykämisch-hyperosmolaren (HHS) Form nicht wesentlich unterscheidet, kommt dem Ausgleich des meist beträchtlichen Flüssigkeitsdefizits mit mehreren Litern einer physiologischen kristalloiden Lösung eine vorrangige Rolle zu. Bei den Elektrolyten ist insbesondere auf eine ausgeglichene Serum-Kalium-Konzentration zu achten. Normal-Insulin oder rasch wirksame Analoga können initial als i.v.-Bolus verabreicht werden, in der Folge jedoch kontinuierlich über einen Perfusor. Die Umstellung auf eine subkutane Insulintherapie soll erst bei ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt und zufriedenstellender Glykämie erfolgen.

Schlüsselwörter Diabetische Ketoazidose · Hyperklämisch-hyperosmolare Stoffwechselentgleisung · Serum-Osmolalität · Anionenlücke · Pseudohyponatriämie

Treatment of acute diabetic metabolic crises in adults (Update 2023)
Hyperglycemic hyperosmolar state and ketoacidotic metabolic disorder

Summary Diabetic ketoacidosis (DKA) and the hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) represent potentially life-threatening situations in adults. Therefore, rapid comprehensive diagnostic and therapeutic measures with close monitoring of vital and laboratory parameters are required. The treatment of DKA and HHS is essentially the same and replacement of the mostly substantial fluid deficit with several liters of a physiological crystalloid solution is the first and most important step. Serum potassium concentrations need to be carefully monitored to guide its substitution. Regular insulin or rapid acting insulin analogues can be initially administered as an i.v. bolus followed by continuous infusion. Insulin should be switched to subcutaneous injections only after correction of the acidosis and stable glucose concentrations within an acceptable range.

Keywords Diabetic ketoacidosis · Hyperglycemic hyperosmolar state · Serum osmolality · Anion gap · Pseudohyponatremia

S. Kaser
Department für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

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

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

B. Schneeweiß
Intensivstation, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. N. Laggner
Universitätsklinik für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

A. Luger (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Spitalgasse 23, 1090 Wien, Österreich
anton.luger@meduniwien.ac.at

Tab. 1 Laborbefunde bei DKA – HHS. (Adaptiert nach [1, 2]. Aus [19])

	DKA	HHS
Plasmaglukose (mg/dl)	> 250	> 600
Arterieller pH	< 7–7,3	> 7,3
Serumbikarbonat (mmol/l)	< 10–18	> 18
Harnketone	Positiv	Negativ oder schwach positiv
Serumketone (mmol/l)	3–> 8	< 0,6
Effektive Serumosmolalität	Variabel	> 320
Anionenlücke	> 10	Variabel
Bewusstseinslage	Klar–Koma	Stupor–Koma

Tab. 2 Typische Defizite von Flüssigkeit und Elektrolyten bei DKA + HHS. (Nach [1, 2]. Aus [19])

	DKA	HHS
Flüssigkeit (l)	6	9
H_2O (ml/kg)	100	100–200
Na (mmol/kg)	7–10	5–13
Cl (mmol/kg)	3–5	5–15
K (mmol/kg)	3–5	4–6
PO_4 (mmol/kg)	5–7	3–7
Mg (mmol/kg)	1–2	1–2
Ca (mmol/kg)	1–2	1–2

Ketoazidotische Stoffwechselentgleisungen (DKA) sind wesentlich häufiger als hyperglykämisch-hyperosmolare (HHS). Erstere betreffen zu zwei Dritteln Menschen mit Typ-1-Diabetes und überwiegend jüngere Patienten im Alter von 18 bis 44 Jahren [1]. Die HHS tritt im Gegensatz dazu viel häufiger bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf und ist auch aufgrund des höheren Alters des betroffenen Kollektivs und der damit assoziierten häufigeren Komorbiditäten mit einer deutlich höheren Mortalität verbunden (weniger als 1 % bei der DKA und 5–20 % bei der HHS) [1, 2].

Pathogenese, klinisches Bild und Befunde

Die Unterteilung der diabetischen Stoffwechselentgleisungen in DKA und HHS muss als grob schematisch betrachtet werden, da die DKA stets mit einer Azidose, oft aber nur mit einer mäßiggradigen Hyperglykämie und umgekehrt die HHS mit einem sehr hohen Blutzuckerwert, aber einer meist nur gering ausgeprägten Azidose verbunden ist (Tab. 1). Die DKA ist durch absolutes Fehlen von Insulin gekennzeichnet und infolgedessen fehlender Unterdrückung der Lipolyse und Verwertung freier Fettsäuren. Bei der HHS steht im Gegensatz dazu ein relativer Insulinmangel mit gesteigerter Glukoneogenese und beeinträchtigter peripherer Glukoseverwertung im Vordergrund. Im klinischen Alltag bestehen trotzdem weitgehend Überschneidungen, die HHS ist meist durch einen pH > 7,3 und ein Bikarbonat von > 18 mmol/l gekennzeichnet (Tab. 1). Aggravierend für die Ausbildung der Stoffwechselentgleisung sind zudem die Dehydrierung und der damit verbundene Anstieg der gegenregulatorischen Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol [3–6]. Stets sollte an eine möglicherweise auslösende Ursache der Stoffwechselentgleisung gedacht werden, häufig ein Infekt, und eine ggf. erforderliche Diagnostik veranlasst werden. Weitere Ursachen für eine DKA sind häufig die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1, unterlassene Insulinapplikation oder Insulinpumpendefekte. Insbesondere bei der DKA kann die manchmal bestehende Pseudoperitonitis eine Herausforderung darstellen und muss bei der Indikationsstellung für eine Laparotomie unbedingt berücksichtigt werden.

Für das Auftreten einer Bewusstseinstrübung bzw. eines Komas ist vorwiegend die Hyperosmolalität verantwortlich. Bei einer Serumosmolarität < 320 mmol/l muss jedenfalls nach einer anderen Ursache für das Vorliegen des Komas gesucht werden, die ja auch die Ursache für die Stoffwechselentgleisung darstellen kann. Für die Beurteilung der *Serumosmolalität* ist die errechnete von größerer Bedeutung als die gemessene, wobei hier die Formel

$$\text{Serumosmolalität (mmol/l)} = 2 \times \text{Na}^+\text{(mmol/l)} + \text{K}^+\text{(mmol/l)} + \text{Glukose (mg/dl)} : 18$$

heranzuziehen ist, da BUN ungehindert zwischen Extra- und Intrazellulärraum diffundieren kann und in diesem Fall nicht berücksichtigt werden muss.

Die *Anionenlücke*, die sich anhand der Formel

$$\text{Anionenlücke} = \text{Na}^+\text{(mmol/l)} - \left(\text{Cl}^-\text{(mmol/l)} + \text{HCO}_3^-\text{(mmol/l)}\right)$$

errechnet [7–10], ist bei der DKA aufgrund der Erhöhung der *K*etone ebenfalls vergrößert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anionenlücke auch bei *U*rämie, durch *S*alicylate, *M*ethylalkohol/Äthanol, *A*ldehyde, bei *L*aktatazidose und durch Ä(*E*)thylenglycol vergrößert ist (Merkwort: *KUSMALE*).

Zu beachten ist ferner, dass in Abhängigkeit vom Ausmaß der Hyperglykämie auch eine *Pseudohyponatriämie* vorliegen kann: Pro 100 mg/dl über den Normbereich erhöhte Blutzuckerkonzentration ist die gemessene Serum-Natrium-Konzentration um 1,6 mmol/l niedriger [1].

Therapie

Für die Therapie von vordringlicher Bedeutung ist zunächst der Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits, da Insulin sonst nicht wirken kann. Durch die Hyperglykämie kommt es zu einer osmotischen Diurese, die zunächst durch eine „Autotransfusion" von Flüssigkeit aus dem Intrazellulär- in den Extrazellulärraum ausgeglichen wird. Sie bleibt so lange bestehen, wie die Hyperglykämie besteht. Durchschnittliche Flüssigkeits- und Elektrolytdefizite bei DKA und HHS sind in Tab. 2 angeführt.

Tab. 3 Elektrolytkonzentrationen verschiedener Infusionslösungen (im Vergleich zu Plasma). (Aus [19])

	Plasma	0,9 % NaCl	Elo-Mel® isoton	KADC	Ringer	Ringer-Laktat
Na	135–145	154	140	90	147	131
K	3,5–5,0	–	5	25	4	5,4
Ca	2,2–2,6	–	2,5	1,0	2,2	1,8
PO_4	0,8–1,5	–	–	10	–	–
Mg	0,7–1,0	–	1,5	1,5	–	1
Cl	95–110	154	108	65	155	112
HCO_3	21–26	–	Acetat 45	Malat 23	–	Laktat 28
Osmolalität	280–295	308	302	215	309	278

In zahlreichen Publikationen wird eine Flüssigkeitssubstitution primär mit 0,9 % Kochsalzlösung empfohlen [1, 4, 5, 8–12]. Aufgrund der unphysiologischen Zusammensetzung (Natriumkonzentration 154 mmol/l, Chloridkonzentration 154 mmol/l) besteht aus pathophysiologischer Sicht aber das Risiko einer Verschlechterung der Azidose durch eine hyperchlorämische Azidose [13]. Besser geeignet für die Flüssigkeitssubstitution scheinen daher kristalloide Lösungen mit physiologischerer Zusammensetzung z. B. Elo-Mel® isoton (Tab. 3) zu sein. Es liegen auch Studien vor, die auf einen günstigeren klinischen Verlauf der diabetischen Ketoazidose bei Therapie mit einer kristalloiden Lösung mit einer dem Blutplasma ähnlicheren Elektrolyt-Zusammensetzung im Vergleich zu einer Therapie mit einer 0,9 % Kochsalzlösung hinweisen [14–17]. In der Regel sollte bei schweren Stoffwechselentgleisungen in der ersten halben Stunde bis Stunde 1 l Flüssigkeit verabreicht werden und auch in den weiteren 1 ½ bis 2 h jeweils etwa 1 l pro Stunde in Abhängigkeit von Hydratation, Diurese, Körpergewicht, kardialer und renaler Funktion sowie Elektrolyten. Falls ein zentraler Venenkatheter vorhanden ist, kann die Flüssigkeitssubstitution nach dem ZVD gegeben werden: < 0: 1000 ml/h, 0–3: 500 ml/h, 4–8: 250 ml/h, 9–12: 100 ml/h, > 12: keine Flüssigkeitsgabe.

Auch auf die *Kaliumsubstitution* sollte von Anfang an größte Aufmerksamkeit gerichtet sein: Bei Kaliumkonzentrationen unter 3,3 mmol/l sollten vor Beginn einer Insulintherapie 20–40 mmol Kaliummalat (oder alternativ Kaliumchlorid) verabreicht werden, da sonst eine Aggravierung der Hypokaliämie durch den Shift von Kalium mit Insulin und Glukose von extrazellulär nach intrazellulär und durch den Ausgleich der Azidose verursacht werden kann und die Patienten einer zusätzlichen Gefährdung ausgesetzt werden. Bei Kaliumwerten zwischen 3,3 und 5,3 mmol/l sollten 20 mmol Kaliummalat zu jedem Liter Flüssigkeit zugegeben werden. Lediglich bei initialen Kaliumkonzentrationen von > 5,3 mmol/l und deutlichen Hinweisen für eine Hyperkaliämie (EKG: Bradykardie, SA Block oder höhergradiger AV Block, hohe, spitze T-Zacken) empfiehlt es sich, zunächst mit der Kaliumsubstitution zuzuwarten [18] und kaliumfreie Elektrolytlösungen zu verwenden.

Insulin, meist ein kurz wirksames Analogon, kann initial als Bolus in einer Dosierung von 6 bis 8 Einheiten (oder 0,1 IE/kgKG) i.v. gegeben werden, in der Folge jedoch als kontinuierliche Infusion, die nach aktuellen Blutzuckerwerten angepasst werden muss (Tab. 4). Bei der DKA soll bei Blutzuckerwerten unter 200 mg/dl und bei der HHS bei Werten unter 250 mg/dl mit der Infusion einer 5 % Glukoselösung begonnen werden [8], um zu große und abrupte Abfälle der Glukose zu vermeiden und die weitere Insulininfusion zum Ketoazidoseausgleich ohne Hypoglykämie zu erlauben. Die Gefahr eines Hirnödems durch rasche Blutzuckerabfälle ist vorwiegend bei Kindern gegeben.

Für die Gabe von *Bikarbonat* besteht keine Evidenz für einen positiven Effekt, es sind auch keine Studien zu erwarten, die den Benefit einer solchen Therapie bei pH-Werten < 7 nahelegen. Es besteht aber Übereinkunft, dass bei Patienten mit einem pH-Wert < 6,9 50–100 mmol Natriumbikarbonat (50–100 mL einer 8,4 % Lösung) in 200–400 ml H_2O über 2 h verabreicht werden sollen [1]. Allerdings sollten die zur Flüssigkeitssubstitution eingesetzten Infusionslösungen ein organisches Salz enthalten, aus welchem Bikarbonat gebildet wird.

Für die Gabe von *Phosphat* gibt es keine Evidenz für positive Effekte.

Die Therapie von schweren diabetischen Stoffwechselentgleisungen sollte, wenn möglich, zunächst unter Monitoring auf einer Überwachungsstation erfolgen. Blutzuckerwerte müssen anfangs stündlich und im weiteren Verlauf 2- bis 3-stündlich kontrolliert werden, um die Insulindosis anpassen zu können. Auch die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat ebenso wie Kreatinin, BUN und pH sollten anfangs in Abhängigkeit von den Ausgangswerten zunächst zumindest 2-stündlich und dann 4-stündlich kontrolliert werden. Da der venöse pH nur um 0,03 Einheiten niedriger als der arterielle ist, sind venöse Kontrollen des pH durchaus ausreichend, wenn keine andere Indikation für eine arterielle Blutgasanalyse gegeben ist.

Die Umstellung auf eine subkutane Insulintherapie sollte erst erfolgen, wenn die Azidose ausgeglichen ist und stabile Blutzuckerwerte in einem akzeptablen Bereich vorliegen. Der Ausgleich der Azidose bean-

Tab. 4 Dosierungsschema für die kontinuierliche Insulinverabreichung mittels Perfusor. Zur Vorbereitung eines Perfusors werden 0,5 ml einer 10 ml-Durchstechflasche eines rasch wirksamen Insulinanalogs (Apidra®, Humalog®, NovoRapid®, FiAsp®, Lyumjev®; 100 E/ml) zu 49,5 ml 0,9 % NaCl zugegeben. 1 ml dieser Infusionslösung entspricht somit 1 E des Insulinanalogs. (Aus [19])

Blutzuckerwerte	Insulindosis
< 80 mg/dl	Pause, Kontrolle nach einer halben Stunde
81–120 mg/dl	0,7 ml/h (0,7 E/h)
121–150 mg/dl	1 ml/h (1 E/h)
151–180 mg/dl	1,5 ml/h (1,5 E/h)
181–210 mg/dl	2 ml/h (2 E/h)
211–240 mg/dl	2,5 ml/h (2,5 E/h)
241–270 mg/dl	3 ml/h (3 E/h)
271–300 mg/dl	3,5 ml/h (3,5 E/h)
301–330 mg/dl	4 ml/h (4 E/h)
331–360 mg/dl	4,5 ml/h (4,5 E/h)
361–390 mg/dl	5 ml/h (5 E/h)
391–420 mg/dl	5,5 ml/h (5,5 E/h)
421–450 mg/dl	6 ml/h (6 E/h)
Bei Werten über 450 mg/dl kann eine Insulindosis von 8 E/h gewählt werden, darüber hinausgehende Dosen allenfalls in besonderen Ausnahmesituationen N. B.: Sobald ein Patient/eine Patientin essen darf, sollten zusätzlich präprandial 1–1,5 E Insulinanalogon/BE verabreicht werden	

sprucht mehr Zeit als die Korrektur der Blutzuckerwerte.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt S. Kaser hat von folgenden Unternehmen, die z. T. auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Viatris. H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. B. Schneeweiß, A.N. Laggner und A. Luger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Kitabchi AE, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335–43.
2. Kitabchi AE, et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26(1):S109–S17.
3. Abrahamian H, et al. Mental disorders and diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(2):S170–S8.
4. Schneider S. Hyperglycemic crisis in patients with diabetes mellitus. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2012;107(6):435–9.
5. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222–32.
6. Gosmanov AR, et al. Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). In: De Groot LJ, et al., Hrsg. Endotext. 2000.
7. Cardoso L, et al. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. Metabolism. 2017;68:43–54.
8. Hirsch IE, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. 2017. UpToDate.
9. Schumann C, Faust M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(6):384–91.
10. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). Curr Diab Rep. 2017;17(5):33.
11. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):677–95.
12. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. J Emerg Med. 2013;45(5):797–805.
13. Tran TTT, et al. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:106.
14. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. Am J Emerg Med. 2011;29(6):670–4.
15. Tsui J, Bernardo R, Brown B. Prospective study of balanced crystalloids versus saline in patients with diabetric ketoacidosis (abstract). Crit Care Med. 2019;47:131.
16. Ramanan M, et al. Sodium cchloride or plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis: a cluster, crossover, randomized, controlled trial. Intensive Care Med. 2021;47(11):1248–57.
17. Catahay JA, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2022; https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.03.014.
18. Usman A. Initial potassium replacement in diabetic ketoacidosis: the unnoticed area of gap. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:109.

19. Kaser S, et al. Therapie der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):S196–199

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S242–S255
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02177-5

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2023)

Julia K. Mader · Johanna M. Brix · Felix Aberer · Alexander Vonbank · Michael Resl · Daniel A. Hochfellner · Claudia Ress · Thomas R. Pieber · Lars Stechemesser · Harald Sourij

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Dieses Positionspapier beinhaltet die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft zum Management von erwachsenen Patient:innen mit Diabetes mellitus während stationärer Aufenthalte und basiert auf aktueller Evidenz zu Blutglukosezielbereichen, Insulintherapie und Therapie mit oralen/injizierbaren Antidiabetika während stationärer Aufenthalte. Zusätzlich werden Spezialsituationen wie intravenöse Insulintherapie, begleitende Steroidtherapie sowie die Anwendung von Diabetestechnologie im stationären Bereich diskutiert.

J. K. Mader (✉) · F. Aberer · D. A. Hochfellner · T. R. Pieber · H. Sourij
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
julia.mader@medunigraz.at

J. M. Brix
Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

A. Vonbank
Innere Medizin I mit Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie und Intensivmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

C. Ress
Innere Medizin, Department I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

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

Schlüsselwörter Krankenhausdiabetesmanagement · Insulintherapie · Orale Antidiabetika · Erwachsene mit Diabetes mellitus · Normalstation

Hospital diabetes management (Update 2023)

Summary This position statement presents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for diabetes management of adult patients during inpatient stay. It is based on the current evidence with respect to blood glucose targets, insulin therapy and treatment with oral/injectable antidiabetic drugs during inpatient hospitalization. Additionally, special circumstances such as intravenous insulin therapy, concomitant therapy with glucocorticoids and use of diabetes technology during hospitalization are discussed.

Keywords Hospital diabetes management · Insulin · Therapy · Oral antihyperglycemic drugs · Adults with diabetes mellitus · General ward

Prävalenz von Hyperglykämien im Krankenhaus

Epidemiologische Daten zeigen, dass – vereinbart mit der globalen Zunahme an Diabeteserkrankungen – auch die Anzahl an Patient:innen mit Diabetes und Hyperglykämien im Krankenhaus deutlich ansteigt, wobei die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) eine Nüchternblutglukose über 140 mg/dl als Hyperglykämie definiert.

Die sogenannte Stresshyperglykämie beschreibt den Zustand erhöhter Blutglukosewerte bei akuten Erkrankungen und tritt als Folge von meist kurzfristigen metabolischen, inflammatorischen und hormonellen Dysregulationen auf. Die Stresshyperglykämie stellt meist ein reversibles Begleitphänomen einer akuten Erkrankung dar. Allerdings persistiert die Hyperglykämie häufig, wenn sie eine Demaskie-

rung einer vorbestehenden Glukosetoleranzstörung darstellt. Unabhängig davon zeigte sich, dass die Stresshyperglykämie in verschiedensten Populationen einen potenteren Risikofaktor für gesundheitliche Komplikationen im Krankenhaus darstellt als die Hyperglykämie bei Patient:innen mit vorbekannter Diabeteserkrankung [1].

Unabhängig vom Vorliegen eines vorbekannten Diabetes mellitus wird die weltweite Prävalenz des Auftretens von Hyperglykämien bei hospitalisierten Patient:innen auf 20–40 % geschätzt [2, 3], wobei kritisch kranke Patient:innen auf Intensivstationen in bis zu 70 % Hyperglykämien aufweisen. Die Prävalenz hyperglykämischer Episoden während eines Krankenhausaufenthalts korreliert, wie auch die Diabetesprävalenz, stark mit dem Alter des Patient:innen. So zeigte sich, dass über 75-Jährige mit einer 2,4-fach höheren Wahrscheinlichkeit mit einer Diabetesdiagnose aus dem Krankenhaus entlassen werden als eine Kontrollgruppe unter 65 Lebensjahren [4, 5].

Auswirkungen von Hyperglykämien im Krankenhaus

Hyperglykämien bei Patient:innen im Krankenhaus stellen sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen einen erheblichen und unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und gesundheitliche Komplikationen wie Infektionen (z. B. Pneumonien) [6] oder Operationskomplikationen [7] dar. Diese Assoziation korreliert einerseits mit der Höhe der Hyperglykämie bei Krankenhausaufnahme und andererseits mit der mittleren Glukose während des gesamten Krankenhausaufenthaltes [8–10].

Abgesehen von der Tatsache, dass hospitalisierte Patient:innen mit Hyperglykämien höhere Krankenhauskosten verursachen [11, 12], besteht auch ein höheres Risiko für längere Krankenhausaufenthalte [13, 14]. Zudem zeigte sich, dass Patient:innen mit Hyperglykämien während des stationären Aufenthalts häufiger eine poststationäre Rehabilitation und/oder einen Transfer in eine medizinisch betreute Wohneinrichtung (z. B. Pflegeheim) in Anspruch nehmen müssen [15].

Neben den ungünstigen Auswirkungen von Hyperglykämien im Krankenhaus selbst benötigen Menschen mit Diabetes mellitus aufgrund der mit dem Diabetes einhergehenden mikro- und makrovaskulären und neuropathischen Spätkomplikationen häufiger akute und geplante stationäre Aufnahmen [16, 17]. Darüber hinaus führen akute diabetische Komplikationen wie das hyperglykämische Koma, die Ketoazidose und iatrogene Hypoglykämie häufig zur Indikationsstellung einer Krankenhauseinweisung [18].

Blutglukosezielwerte und Blutglukosemessfrequenz bei hospitalisierten Patient:innen

Kritisch kranke Patient:innen

- Bei anhaltender Hyperglykämie > 180 mg/dl besteht die Indikation für eine Insulintherapie.
- Ein Blutglukosezielbereich von 140–180 mg/dl ist für die meisten Patient:innen anzustreben.
- Ausgewählte Patient:innen können von einer strengeren glykämischen Kontrolle mit einer Blutglukose von 110–140 mg/dl profitieren, wenn diese ohne signifikante Hypoglykämien erreicht werden kann.
- Für die Entscheidung über mögliche Modifizierungen der antidiabetischen Therapie während eines Krankenhausaufenthaltes sind standardisierte Blutglukosezielwerte notwendig.
- Die Blutzuckerzielwerte sind individuell je nach Komorbiditäten, Begleitmedikation, Ernährungsstatus und Aufnahmegrund festzulegen. Durch eine strikte Blutzuckerkontrolle (Blutglukoseziel: 80–110 mg/dl vs. 180–200 mg/dl) konnte in der Leuven-Studie auf einer chirurgischen Intensivstation eine Reduktion der Mortalität erreicht werden. Ein ähnlicher Ansatz führte jedoch in der NICE-SUGAR-Studie sogar zu einer höheren Mortalität in der Patient:innengruppe mit niedrigeren Blutzuckerzielwerten. Heterogene Patient:innenkollektive und Therapieschemata sind diesbezüglich nach wie vor für inkonklusive Empfehlungen verantwortlich. Eine Metaanalyse zeigte beispielsweise eine erhöhte Mortalität bei hospitalisierten Patient:innen, bei welchen die Blutzuckereinstellung zu strikt gewählt wurde [19].

Nicht kritisch kranke Patient:innen

- Die Evidenz für einen eng definierten Blutzuckerzielbereich nicht kritisch kranker Patient:innen ist nur eingeschränkt verfügbar, daher musste man sich bei der Definition von Zielbereichen für die Normalstation an die Empfehlungen aus dem intensivmedizinischen Bereich anlehnen.
- Ab einer Blutglukose > 140 mg/dl sollte eine Evaluierung von Ernährung und antidiabetischer Medikation erfolgen.
- Bei persistierender Blutglukose > 180 mg/dl besteht bei hospitalisierten Patient:innen die Indikation für eine Insulintherapie. Unter laufender Insulintherapie wird für den Großteil nicht kritisch kranker Patient:innen ein Blutglukosezielbereich von 140–180 mg/dl angestrebt.
- Bei strengeren Blutglukosezielbereichen (110–140 mg/dl) ist auf eine Vermeidung von signifikanten Hypoglykämien zu achten [20].
- Hypoglykämien 70 mg/dl sollten unter stationären Bedingungen detektiert und dokumentiert werden,

und etwaige Therapieadaptierungen sind durchzuführen. [21].

- Bei terminal kranken Patient:innen mit schweren Begleiterkrankungen kann ein individuell höherer Blutglukosezielbereich festgelegt werden.
- Für die Erreichung der Therapieziele im Krankenhaus sind im Vergleich zur Therapieevaluierung zu Hause meist engmaschigere Blutglukosekontrollen notwendig. Bei guter und stabiler Blutglukoseeinstellung auch unter stationären Verhältnissen können die Empfehlungen aus dem Kapitel „Blutglukoseselbstkontrolle" herangezogen werden. Eine Kontrolle der Blutglukose vor den Mahlzeiten sollte erfolgen. Wenn Patient:innen nicht essen, ist eine Blutglukosemessung zumindest alle 4–6 h durchzuführen [22]. Bei ausgeprägten Hyperglykämien, Hypoglykämien oder hoher glykämischer Variabilität ist meist zumindest ein 7 –Punkt-Profil indiziert. Eine intravenöse Insulintherapie ist alle 30–120 min mittels Blutglukosemessung zu evaluieren.

Insulintherapie bei hospitalisierten Patient:innen

Ein großer Teil der Krankenhausaufenthalte von Patient:innen mit Diabetes mellitus erfolgt nicht wegen der Diabeteseinstellung per se, sondern aufgrund von Komorbiditäten. Eine Folge davon ist, dass während des stationären Aufenthaltes nicht genügend auf die Diabeteseinstellung geachtet wird, speziell wenn sich Patient:innen nicht auf internistischen Abteilungen befinden. Eine dauerhafte Hyperglykämie ist mit einem schlechteren Outcome bei stationären Patient:innen assoziiert [23].

Die Art der Diabeteserkrankung (Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, „Maturity Onset Diabetes of the Young" [MODY] etc.) sollte aus der Krankenakte klar ersichtlich sein, nicht zuletzt auch damit gravierende Fehler, wie z. B. das vollständige Absetzen/Pausieren einer Insulintherapie bei Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 1, vermieden werden können. Ein aktueller HbA_{1c}-Wert sollte vorliegen bzw. erhoben werden, da der HbA_{1c}-Wert auch der Unterscheidung dient, ob eine längerfristige hyperglykämische Situation besteht oder die Blutglukoseerhöhung auf eine akute Blutzuckererhöhung zurückzuführen ist. Bei der HbA_{1c}-Bestimmung muss berücksichtig werden, dass durch Anämien, Erythrozytenkonzentratgabe, schwere Nieren- oder Lebererkrankungen der Wert verfälscht sein kann [24].

Ein aktives Diabetesmanagement unter Einbeziehung der Fähigkeiten des Selbstmanagements des Patient:innen wird dringend empfohlen. Bei Patient:innen mit nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen sollte die Diabeteseinstellung entsprechend den individuell vereinbarten Therapiezielen erfolgen.

Eine Insulintherapie ist aufgrund der Wirksamkeit, der Steuerbarkeit und der fehlenden Medikamenteninteraktionen der beste Weg, eine Hyperglykämie bei hospitalisierten Patient:innen, im speziellen bei kritisch kranken Patient:innen, zu behandeln, und ist daher das Mittel der Wahl.

Subkutane Insulintherapie

Die subkutane Insulintherapie ist der bevorzugte Weg der Blutglukosesenkung bei nicht kritisch kranken hospitalisierten Patient:innen außerhalb von Überwachungs- und Intensivstationen. Dabei ist eine basalorientierte Insulintherapie mit zusätzlicher Gabe von Bolusinsulin bei Patient:innen mit regelmäßiger Nahrungsaufnahme zu bevorzugen [25, 26]. Obwohl eine Mischinsulintherapie mit zweimal täglicher Gabe ebenfalls verwendet werden kann, zeigte sich in Studien, dass es dabei zu einem höheren Hypoglykämierisiko kommt [27].

Vor jeder Mahlzeit sollte eine Blutglukosemessung erfolgen. Der Insulintagesbedarf beginnt für die meisten Patient:innen bei 0,3–0,5 IE/kg Körpergewicht [28, 29]. Startdosen über 0,6–0,8 IE/kg Körpergewicht sind mit einem bis zu dreifach erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Bei älteren Patient:innen (> 70 Jahre) und Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert eine angepasste Dosis von 0,2–0,3 IE/kg Körpergewicht das Hypoglykämierisiko [30]. Sollten Patient:innen nüchtern bleiben müssen (z. B. vor einer Operation) oder nehmen Patient:innen nur sehr kleine Mahlzeiten zu sich, ist es möglich nur Korrekturinsulin zu verabreichen. Zu berücksichtigen ist, dass auch eine stabile Basalinsulintherapie präoperativ nicht abgesetzt oder pausiert werden sollte [31]. Ein möglicher Algorithmus wird in Abb. 1 dargestellt. Computergesteuerte, automatisierte Systeme haben durch einen computergestützten Algorithmus zu einer schnelleren Verbesserung der Insulintherapie geführt und zeigten bereits erste überzeugende Daten [32, 33].

Management bei Insulintherapie im Krankenhaus

Die Durchführung unterschiedlicher Insulintherapieformen stellt v. a. auch für das Pflegepersonal eine große Herausforderung dar. Bei vielen Abteilungen liegt die Behandlung der Blutglukosewerte nicht im Fokus, was häufig Schwierigkeiten in der korrekten Therapieführung bedingt. Die folgende pragmatische Anleitung soll als Anhaltspunkt für die Kooperation zwischen den medizinischen Berufsgruppen dienen und Fehlanwendungen der Therapie verhindern.

1. Grundregeln der Insulintherapie
   - Lang wirksame (Basal-)Insuline (NPH-Insulin, Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin glargin U300, Insulin degludec) zum verordneten Zeitpunkt verabreichen. Diese Insuline werden typischerweise täglich in derselben Dosierung verabreicht.
   - Kurz wirksame oder ultrakurz wirksame (prandiale) Insuline (Humaninsulin, Insulin aspart, Insulin

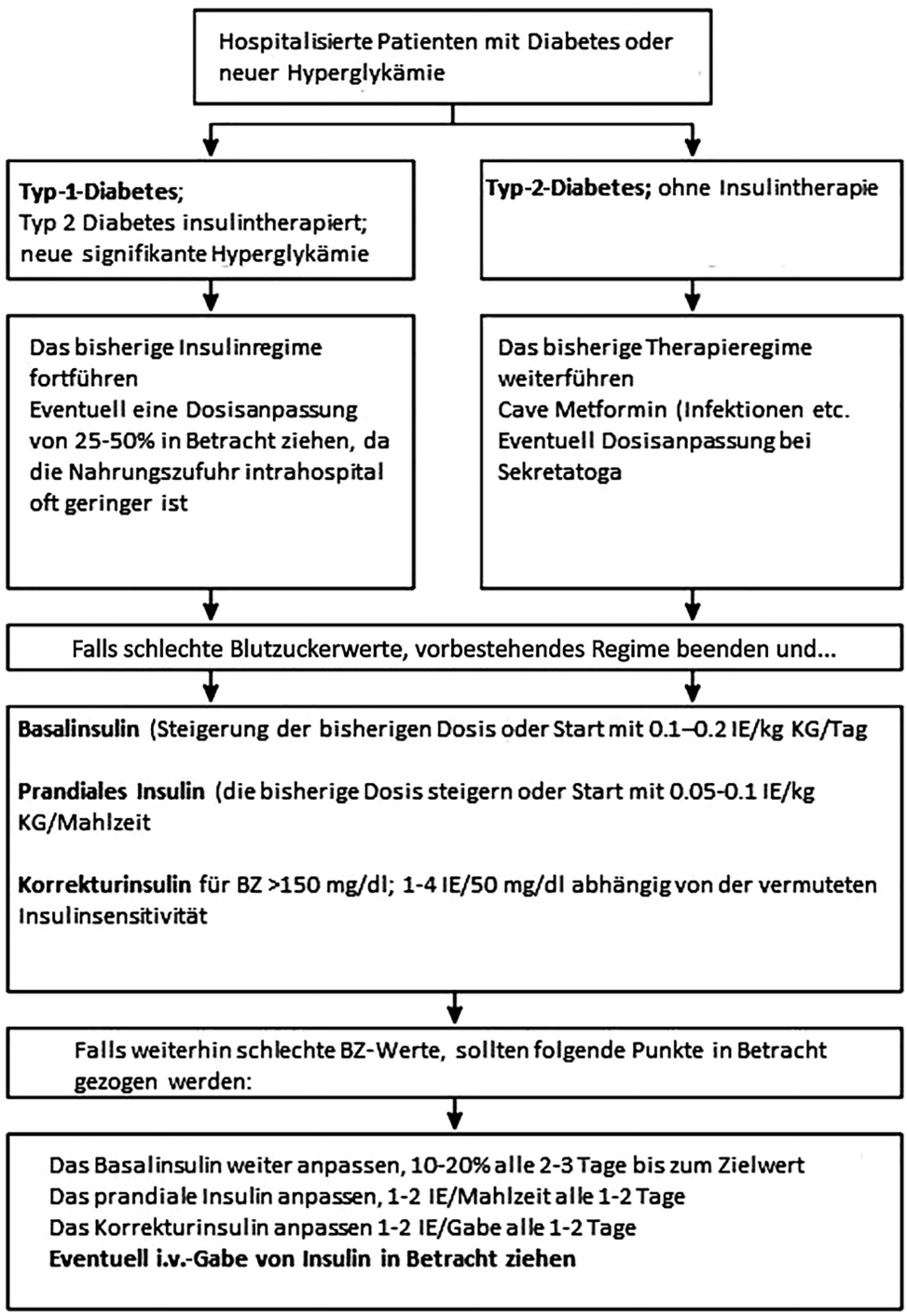


Abb. 1 Algorithmus für das Blutzuckermanagement im intrahospitalen Bereich bei nicht kritisch kranken Patient:innen (adaptiert nach [33]. Zur weiteren Therapie mit oralen/injizierbaren Antidiabetika siehe nachfolgend im Text)

glulisin, Insulin lispro, faster Insulin aspart, ultrarapid Insulin lispro) immer unmittelbar vor der Mahlzeit applizieren. Diese werden nach aktuellem Blutglukosewert und Kohlenhydratgehalt der geplanten Mahlzeit dosiert.

– Mischinsuline (z. B. biphasisches Insulin aspart/Insulin aspart Protamin, biphasisches Insulin lispro/Insulin lispro Protamin, biphasisches Humaninsulin/Protamininsulin, Insulin degludec/Insulin aspart; in verschiedenen Mischverhältnissen) immer unmittelbar vor der Mahlzeit des Verordnungszeitpunktes applizieren.
– Bei Hypoglykämien (Blutglukosewerte < 70 mg/dl) vor der Insulingabe rasche Korrektur der Hypoglykämie mit rasch wirksamen Kohlehydraten und anschließend engmaschige Nachmessung der Blutglukose (cave: protrahierte Hypoglykämien). Bei Normalisierung Verabreichung der für die nun folgende Mahlzeit festgesetzten Insulindosis.

2. Blutglukosemessungen – Wie oft und bei wem?
   - In den ersten Tagen nach der Aufnahme bei bestehendem Diabetes mellitus, bei Neudiagnose eines Diabetes mellitus, Neueinstellung auf eine Insulintherapie oder Wechsel des Therapieschemas mindestens dreimal täglich vor den Mahlzeiten sowie vor dem Zubettgehen
   - 15 min nach einer Hypoglykämie und getroffenen Gegenmaßnahmen
   - Bei stabilen Blutglukosewerten und einer Therapie mit oralen/injizierbaren Antidiabetika kann eine Reduktion der Messfrequenz auf ein- bis zweimal täglich nach einigen Tagen in Erwägung gezogen werden
   - Bei Mischinsulintherapie – je nach Anordnung – auch 2 h nach der Mahlzeit
   - Bei intensivierter Insulintherapie (Basalinsulin + kurz wirksames Insulin) Messungen optimalerweise vor den Mahlzeiten und 2 h danach
   - Reduktion der Messfrequenz je nach Verlauf der Blutglukosewerte

Intravenöse Insulintherapie

Kritisch kranke Patient:innen auf Intensiv- und Überwachungsstationen, aber auch Patient:innen mit diabetischer Ketoazidose und/oder hyperglykämischen, hyperosmolaren Entgleisungen sollten primär mittels einer kontinuierlichen intravenösen Insulingabe behandelt werden [34, 35]. Klare Vorteile der intravenösen Insulingabe sind die bessere Steuerbarkeit, die raschere Möglichkeit, auf Entgleisungen zu reagieren, und die bessere kinetische Insulinwirkung mit einer kurzen Halbwertszeit durch eine intravenöse Applikation. In Österreich sind Human- und 4 Analoginsuline mit schnellem Wirkeintritt für die intravenöse Verabreichung verfügbar (Humaninsulin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro, Insulin faster lispro).

Die Verabreichung sollte mittels Perfusor mit 50 IE kurz wirksamen Insulinanaloga oder Humaninsulin in 50 ml NaCl 0,9 % erfolgen. Zahlreiche intravenöse Infusionsprotokolle zeigten sich als effektiv beim Erreichen der Zielwerte mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko [32, 36–38]. Ein mögliches Protokoll wird in Tab. 1 dargestellt [39]. Sollte eine orale Nahrungszufuhr erfolgen, ist 1 Broteinheit ([BE] 12 g Kohlenhydrate) mit einer Insulineinheit als i.v.-Bolus abzudecken. Sollte der Blutglukosespiegel nach 1 h um weniger als 10 % vom Ausgangswert fallen, kann die Insulinmenge auf bis zu 0,15–0,20 IE/kg Körpergewicht pro Stunde gesteigert werden [32, 40].

Tab. 1 Insulininfusionsschema [38]. Aus: Supplement 1/19 Wiener klinische Wochenschrift/Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis; S200

Blutglukosewert (mg/dl)	Insulindosis (ml/h = IE/h)
< 80	Perfusorpause und Kontrolle in 30 min
81–120	0,7
121–150	1,0
151–180	1,5
181–210	2,0
211–240	2,5
241–270	3,0
271–300	3,5
301–330	4,0
331–360	4,5
361–390	5,0
391–420	5,5
421–450	6,0

Bei Patient:innen ohne Ketoazidose und kontinuierlicher Insulininfusionstherapie ist eine Umstellung zu empfehlen, wenn eine Besserung des Gesundheitszustandes (Extubation, Aufnahme der enteralen Ernährung etc.) erreicht ist und die Höhe der Blutglukosewerte eine Beendigung der intravenösen Insulingabe erlaubt. Bei Patient:innen mit einer Ketoazidose kann eine Umstellung erfolgen, wenn der pH sich normalisiert hat und die Blutglukosewerte zufriedenstellend sind. Weiters müssen bei einer DKA die Elektrolyte (insbesondere Kalium und Natrium) engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls substituiert werden. Nähere Details sind in der Guideline zu diabetischer Ketoazidose zu finden.

Eine Umstellung der intravenösen Insulingabe auf eine subkutane Gabe sollte überlappend erfolgen. Nach der ersten subkutanen Gabe eines Basalinsulins sollte der Insulinperfusor noch für 2 h weitergeführt werden.

Als subkutane Startdosis für das Basalinsulin werden 60 % der letzten, kumulativen intravenösen Tagesdosis (über die letzten 24 h) verwendet, wobei eine eventuell durchgeführte Umstellung der Ernährung (parenteral auf enteral) unbedingt bei der Abschätzung des Insulinbedarfs berücksichtigt werden muss. Bei Beginn der enteralen Ernährung sind die anderen 40 % regelmäßig auf die Hauptmahlzeiten aufzuteilen [34, 41].

Prä- bzw. intraoperatives Management

Für die prä- bzw. intraoperative Phase wird folgendes Vorgehen empfohlen [42, 43].

Kurze Eingriffe

Subkutane Insulingaben können beibehalten werden, wenn durch die Operation nicht mehr als 1 bis 2 Mahlzeiten versäumt werden.

Kleine Eingriffe am Morgen, durch die das Frühstück nur verzögert wird

Insulingabe verschieben, erst vor dem Frühstück applizieren.

Bei 1-mal täglicher Gabe eines lang wirksamen Insulins: keine Änderung erforderlich, wenn die Dosis präoperativ adäquat war. Bei eher niedrigen präope-

rativen Blutglukosewerten Dosisreduktion um 20 % erwägen.

Wenn Frühstück und Mittagessen ausfallen

Kein kurz wirksames Insulin am Morgen.

Bei Verwendung von lang wirksamem Basalinsulin: Gabe der gesamten Morgendosis (bei zweizeitiger Gabe) bzw. der gesamten Tagesdosis (bei einzeitiger Gabe).

Am Morgen der Operation Glukose 5 % mit 75–125 ml/h (entsprechend 3,75–6,25 g Glukose/h), um kataboler Stoffwechsellage entgegenzuwirken.

Blutglukose stündlich messen, häufiger bei Blutglukose < 100 mg/dl oder bei raschem Absinken der Blutglukose. Bei kritisch kranken Patient:innen arterielle/venöse Bestimmung der Blutglukose.

Lange und komplexe Eingriffe

In der Regel ist eine intravenöse Insulingabe notwendig.

Kontrollen der Blutglukose in < 1-stündlichem Abstand (häufiger bei Blutglukose < 100 mg/dl oder bei raschem Absinken der Blutglukose).

Engmaschige Elektrolytkontrollen für die Dauer der i.v.-Insulintherapie.

Beginn: früh am Morgen vor der Operation.

Cave Eine Insulingabe ist bei Menschen mit Typ-1-Diabetes durchgehend erforderlich, um einer Ketoazidose entgegenzuwirken. Der basale Insulinbedarf ist immer sicherzustellen. Eine alleinige Korrekturinsulingabe ist inadäquat.

Orale Antidiabetika/Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten im Krankenhaus

In den meisten Fällen erfolgt eine Spitalaufnahme nicht zur Adaption einer oralen antidiabetischen Therapie/Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten. Daher sollte man prinzipiell bei einer Krankenhausaufnahme aufgrund der zur Aufnahme führenden Krankheit immer eine passagere Insulintherapie andenken, da diese besser steuerbar ist als die antidiabetische Heimtherapie [20]. Bei Umstellung von einer Insulintherapie auf die antidiabetische Heimtherapie sollte allerdings die Heimtherapie 1 bis 2 Tage vor der geplanten Entlassung wieder initiiert werden, um eine evtl. Minderversorgung rasch zu erkennen. Bei kurzen Krankenhausaufenthalten, fehlenden Kontraindikationen und keiner akuten Stoffwechselentgleisung kann die antidiabetische Heimtherapie auch beibehalten werden [44, 45].

Die Initiierung einer oralen antidiabetischen Therapie/Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung vor allem einer Stresshyperglykämie bzw. akuter Erkrankung wird bei hospitalisierten Patient:innen nicht empfohlen [20, 46]. Je klinischem Verlauf kann dann eine derartige Therapie eingeleitet werden.

Bei Patient:innen mit bekanntem Diabetes mellitus soll zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme der HbA_{1c}-Wert bestimmt werden.

Prinzipiell können alle oralen Antidiabetika auch beim hospitalisierten, nicht kritisch kranken Patient:innen weiterverwendet werden. Hervorzuheben ist jedoch die Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien bei Beibehaltung der Heimtherapie im Krankenhaus sowie die häufig akut einsetzenden Beeinträchtigungen der Eliminationsorgane Leber und Niere.

Jedoch hat jede Substanzklasse bestimmte Einschränkungen, die folgend aufgezählt werden.

Metformin

Metformin & Kontrastmittelgabe

Iod-basierte Kontrastmittel

Bei iod-basierten Kontrastmitteln ist folgende Vorgehensweise empfohlen [47, 48]:

1. Patient:innen mit eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 können Metformin normal weiternehmen.
2. Patient:innen mit eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2:
   i. Bei intravenöser Kontrastmittelgabe bei einer eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m^2 kann Metformin weitergegeben werden.
   ii. Bei intraarterieller oder intravenöser Kontrastmittelgabe und einer eGFR von 30–44 ml/min/1,73 m^2 sollte Metformin 48 h vor Kontrastmittelgabe pausiert werden und erst wieder begonnen werden, wenn sich die Nierenfunktion nachweislich nicht verschlechtert hat.
3. Metformin ist im Notfall keine Kontraindikation für notwendige Untersuchungen. Um das Risiko einer Laktatazidose zu reduzieren, sollte nach der Untersuchung Metformin jedenfalls 48 h pausiert werden.

Gadolinium-basierte Kontrastmittel

Bei Gadolinium-basierten Kontrastmitteln sind keine speziellen Vorkehrungen notwendig [47].

Metformin & Niereninsuffizienz

Metformin darf bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bei fehlenden anderen Risikofaktoren für eine Laktatazidose eingesetzt werden [49]. Allerdings sollte es bei Patient:innen mit einer eGFR von 30–45 ml/min/1,73 m^2 in reduzierter Dosis mit maximal 1000 mg täglich verwendet werden.

Metformin-assoziierte Laktatazidose

Die Inzidenz der Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA; [48, 50]) wird mit 3 bis 10/100.000 Patient:innenjahre angegeben.

Die Ursache einer MALA ist bis heute nicht restlos geklärt. Am Beginn dürfte ein plötzlicher rascher Anstieg der Metforminkonzentration im Blut stehen, welcher bei eingeschränkter Leberfunktion eine Laktatproduktion triggern kann. Zur Akkumulation von Laktat und Metformin, welche dann zu einer Laktatazidose führen, kommt es beim Vorliegen bestimmter Begleitumstände wie einem akuten Nierenversagen, Sepsis, Herz-Kreislauf-Versagen, Alkoholismus, Leberzirrhose und anderen hypoxischen Zuständen (z. B. Schock).

An eine MALA sollte bei unspezifischen abdominellen Beschwerden in Verbindung mit Muskelkrämpfen gedacht werden. Eine Blutgasanalyse bestätigt das Ergebnis bei vermindertem pH-Wert und erhöhten Laktatspiegeln (> 5,0 mmol/l) [51].

Die Bestimmung von Serumkonzentrationen von Metformin wird empfohlen, da dadurch die Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann, hat aber keinen Einfluss auf die Therapie. Neben dem Absetzen von Metformin steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Da Metformin nicht an Albumin gebunden ist, kann es durch eine Hämodialyse eliminiert werden. Allerdings hängt die Prognose der Patient:innen nicht von der Höhe der Metforminkonzentration ab, sodass die Indikation zur Hämodialyse eher aufgrund eines evtl. auch bestehenden Nierenversagens gestellt wird.

Metformin & Erkrankungen

Bei Patient:innen, die aufgrund von schweren Infektionen, dekompensierter oder instabiler Herzinsuffizienz, Leberversagen oder auch schwerer Diarrhö und Exsikkose hospitalisiert wurden, muss Metformin pausiert werden.

Pioglitazon

Pioglitazon darf nicht bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz (durch erhöhte Natriumrückresorption kommt es zu einer Flüssigkeitsretention) und bei eingeschränkter Leberfunktion (ALT > 2,5 × der Obergrenze des Normbereichs) angewandt werden.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Aufgrund ihres Wirkmechanismus kann es unter Sulfonylharnstofftherapie zu Hypoglykämien kommen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Akkumulation v. a. der lang wirksamen Sulfonylharnstoffe zu Hypoglykämien führen. Diese sollten daher bei hospitalisierten Patient:innen mit Vorsicht angewandt werden. Eine Studie zeigte mehr Hypoglykämien bei hospitalisierten Patient:innen unter Sulfonylharnstoffen verglichen zu Kontrollen [52]. Aber auch bei Patient:innen, die aufgrund einer interkurrenten Erkrankung im Krankenhaus weniger Nahrung zu sich nehmen, sollte die Sulfonylharnstofftherapie reduziert bzw. pausiert werden.

Bei Vorliegen einer Hyperglykämie unter Sulfonylharnstofftherapie beim hospitalisierten Patient:innen ist die Umstellung auf eine zumindest passagere Insulintherapie indiziert.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann durch die gestörte hepatische Glukoneogenese das Hypoglykämierisiko deutlich erhöht sein. Glinide werden vorwiegend hepatisch eliminiert und sind daher bei Patient:innen mit Leberversagen kontraindiziert.

Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren

Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren haben ein sehr geringes Hypoglykämierisiko und können daher auch bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion in adaptierter Dosis bei hospitalisierten Patient:innen verwendet werden. Erste Studiendaten zeigen auch, dass DPP-IV-Inhibitoren beim hospitalisierten Patient:innen gemeinsam mit einem Basalinsulin eine gleich gute Blutglukosesenkung erzielten wie Patient:innen mit einem lang und kurz wirksamen Insulin [53, 54]. Für Alogliptin und Saxagliptin besteht eine Warnung der FDA bezüglich Herzinsuffizienz [55]. Beide Substanzen sollten daher bei hospitalisierten Patient:innen mit Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden. Außerdem sollte bei Patient:innen mit nicht biliärer Pankreatitis in der Anamnese oder chronischer Pankreatitis eine DPP-IV-Inhibitortherapie nicht eingeleitet werden bzw. die Therapie bei Pankreatitisanamnese langfristig abgesetzt werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) haben ein sehr geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Aufgrund positiver Endpunktdaten für Liraglutide, Albiglutide, Semaglutide und Dulaglutide (LEADER-Studie, HARMONY-Studie, SUSTAIN-6-Studie, REWIND-Studie) sollte eine bestehende GLP-1-RA-Therapie gerade bei kardiovaskulär kranken Patient:innen aber auch bei Patient:innen mit chronischer Niereninsuffizienz nicht beendet werden [56–59].

Ausgenommen davon sind Aufnahmen aufgrund gastrointestinaler Ursachen (z. B. Übelkeit, Erbrechen etc.). Es ist zu berücksichtigen, dass GLP-1-RA zu einer verzögerten Magenentleerung und folglich zu gastrointestinalen Beschwerden führen können.

SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren sind klassische „sick day off" Medikamente und sollten daher in den meisten Fällen bei hospitalisierten Patient:innen pausiert werden. Dies gilt insbesondere vor Operationen, bei längeren Fastenperioden oder auch bei interkurrenten, schwerwiegenden Erkrankungen, wenn Ketonkörper vorhanden sind. [60, 61].

Generell haben SGLT2-Inhibitoren ein geringes Hypoglykämierisiko, und das auch nur, wenn sie in Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen/Gliniden eingesetzt werden. Dies muss bei hospitalisierten Patient:innen bedacht werden. Eine seltene, aber potenziell gefährliche Nebenwirkung unter dieser Therapie ist die euglykämische Ketoazidose, die v. a. bei plötzlich erhöhtem Insulinbedarf oder akuter Nierenfunktionsverschlechterung auftreten kann. Durch eine venöse Blutgasanalyse kann dies sehr einfach diagnostiziert werden, diese sollte bei allen Patient:innen mit klinischen Symptomen einer Ketoazidose und einem SGLT2-Inhibitor in der Medikation durchgeführt werden.

Steroidtherapie

Steroide können sowohl über eine Zunahme der Insulinresistenz als auch einer Betazellfunktionsstörung zu einer Hyperglykämie führen [62].

Epidemiologische Studien zeigen, dass im Krankenhaussetting bis zu 86 % jener, die orale oder intravenöse Glukokortikoide erhalten, zumindest eine hyperglykämische Episode aufweisen [63]. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperglykämie wurden ein Alter >65 Jahre, ein erhöhter BMI, eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, ein $HbA_{1c} \geqq 6{,}0\,\%$ (42 mmol/mol) vor der Steroidtherapie oder auch eine hohe Steroiddosis identifiziert [64]. In verschiedenen Patient:innenpopulationen konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer steroidassoziierten Hyperglykämie und dem Outcome der Patient:innen gezeigt werden [65, 66].

Nachdem kurz wirksame Glukokortikoide wie Prednisolon eine Wirkspitze nach 4–8 h aufweisen, bietet sich eine Therapie mit einem NPH-Insulin an (Tab. 2 zur Dosisempfehlung [67]). Für länger wirksame Steroide wie Dexamethason oder bei mehrmalig täglichen Gaben bieten sich länger wirksame Basalinsuline (Insulin degludec, Insulin glargin, Insulin glargin U300) an. Bei höheren Glukokortikoiddosen können zusätzliche prandiale Insulinapplikationen notwendig sein. Liegt bereits ein Diabetes mellitus mit Insulintherapie vor der Steroidtherapie vor, so sollte die Insulindosis unter Steroiden um zumindest 20 % angehoben werden. Weitere Insulindosisanpassungen unter regelmäßigen Blutglukosekontrollen sind essenziell.

Tab. 2 Mögliche NPH-Insulindosierung je nach Prednisolonäquivalentdosis. Aus: Supplement 1/19 Wiener klinische Wochenschrift/Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis; S200

Prednisolonäquivalentdosis (mg)	Insulindosis (IE/kgKG)
≥ 40	0,4
30	0,3
20	0,3
10	0,1

Anwendung von Diabetestechnologie im Krankenhaus

Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosemonitoringsysteme finden eine zunehmend breitere Anwendung bei Patient:innen insbesondere mit Typ-1-Diabetes, in selteneren Fällen werden sie auch von Patient:innen mit Typ-2-Diabetes angewandt. Eine Verwendung derartiger Technologien setzt voraus, dass die Anwender selbst mit der Bedienung vertraut sind und allfällig auftretende Probleme eigenständig zu lösen wissen. Randomisierte kontrollierte Studien, welche untersuchen, ob es dadurch einen klinischen Benefit gibt, sind rar und nur auf ein einzelnes CGM-System beschränkt. Details zur Insulinpumpentherapie und kontinuierlichen Glukosemessung sind in den jeweiligen Kapiteln dargestellt, im Folgenden wird nur die Sondersituation des stationären Aufenthaltes behandelt.

Insulinpumpentherapie im Krankenhaus

Durch die steigende Anzahl an Insulinpumpenträgern nimmt auch die Zahl an hospitalisierten Patient:innen mit Pumpentherapie zu, deshalb ist es notwendig sich mit dieser Patient:innenpopulation genauer auseinanderzusetzen. Patient:innen, welche körperlich und geistig in der Lage sind, ihre Insulinpumpentherapie selbstständig fortzusetzen, können dies auch während des stationären Aufenthalts tun. Allerdings ist es notwendig, dass die betreffenden Krankenhäuser definierte Regeln für deren Anwendung haben, dass auf die Selektion geeigneter Patient:innen geachtet wird und dass aktive Kommunikation zwischen Patient:innen und medizinischem Personal bezüglich der Insulinpumpentherapie erfolgt, damit eine sichere Anwendung ohne Patient:innengefährdung gegeben ist [68–71]. Des weiteren sollte nach Möglichkeit das Personal Erfahrung im Umgang mit Insulinpumpen haben [72]. Generell haben jedoch die Patient:innen selbst meist mehr Erfahrung im Umgang mit Insulinpumpen als das betreuende Team auf der Bettenstation. Der Fokus sollte in dem Fall auf Pumpenselbstmanagement gelegt werden, welches auch zu einer größeren Patient:innenzufriedenheit führt [73, 74]. Eine retrospektive Analyse zeigte eine geringere Anzahl an schweren Hypoglykämien (<40 mg/dl) und Hyperglykämien (>350 mg/dl) bei Fortsetzung der Insulinpumpentherapie bei etwa gleicher Glukoseeinstellung [72]. Kannan et al. konnten zeigen, dass unter Fortsetzung von Insulinpumpentherapie eine vergleichbare Glukoseeinstellung ohne vermehrte Hypo- oder Hyperglykämien erreicht werden kann, wenn sie in geeigneten Situationen und bei geeigneten Patient:innen angewandt wird [75].

Die Abb. 2 stellt dar, unter welchen medizinischen Bedingungen eine Insulinpumpentherapie stationär fortgesetzt werden kann bzw. wann sie (zwischenzeitlich) beendet werden sollte.

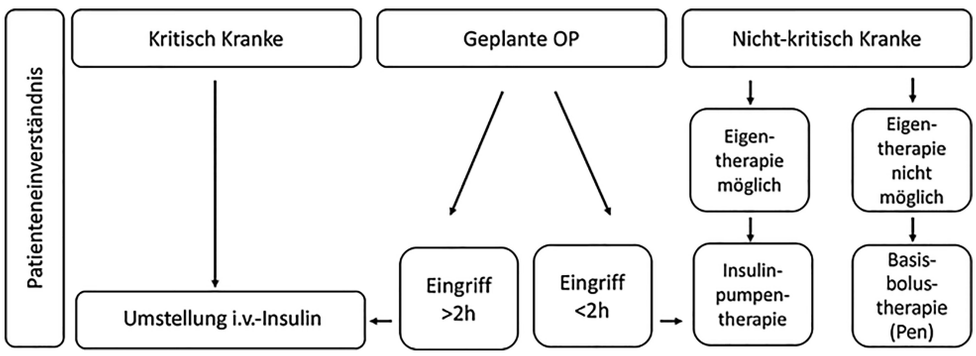


Abb. 2 Umgang mit vorbestehender Insulinpumpentherapie bei stationärer Aufnahme. (Mod. nach Mendez [40])

Wenn die Insulinpumpentherapie unter stationären Bedingungen fortgesetzt wird, sollte auch das Diabetesteam des betreffenden Krankenhauses im Verlauf des Aufenthaltes hinzugezogen werden, um die Therapie zu evaluieren. Des Weiteren sollten Pumpentyp, Insulintyp und Pumpeneinstellungen dokumentiert werden. Therapieempfehlungen bzw. Dosisänderungen (Basalrate, Bolusdosis, Korrekturfaktor, Blutglukosemessfrequenz, Glukosezielbereich) müssen dokumentiert werden, und die Umsetzung durch die Patient:innen sollte in regelmäßigen Abständen evaluiert werden. Es muss in zeitnahen Abständen überprüft werden, ob die Patient:innen weiterhin in der Lage sind, die Therapie selbst zu steuern [20, 76]. Patient:innen sollten keine Änderung der Pumpeneinstellungen vornehmen, ohne diese mit dem betreuenden Team zu besprechen. Des Weiteren wird empfohlen die Patient:innen auf die Zielbereiche im Krankenhaus hinzuweisen und wenn notwendig diese in den Pumpeneinstellungen für den Zeitraum des stationären Aufenthalts anzupassen [77].

Während des stationären Aufenthalts ist sicherzustellen, dass ausreichend Bedarfsmaterial für die Insulinpumpentherapie vorhanden ist. Katheterwechsel haben in gewohnter Regelmäßigkeit zu erfolgen. Durch das nosokomiale Keimspektrum ist besonderes auf Infektionen im Bereich der Setzstellen zu achten [78].

Tab. 3 Kontraindikationen für eine Insulinpumpentherapie unter stationären Bedingungen. Aus: Supplement 1/19 Wiener klinische Wochenschrift/Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis; S200

Veränderter Bewusstseinszustand (außer bei kurzer Anästhesie)
Patient*in zeigt sich nicht in der Lage, die Pumpe adäquat zu bedienen
Intensivpflichtigkeit
Psychiatrische Erkrankung (z. B. schwere Depression und/oder Suizidalität), die ein Diabetes-Selbstmanagement unmöglich macht
Diabetische Ketoazidose oder hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand
Unwillen der Patient*innen, die Insulinpumpentherapie fortzusetzen
Mangel an Insulinpumpenzubehör
Mangel an qualifiziertem Fachpersonal (Diabetolog*innen, Diabetesberater*innen)
Entscheidung aus medizinischen Gründen

Die Tab. 3 fasst die Kontraindikationen zur Fortsetzung der Insulinpumpentherapie im Krankenhaus zusammen.

Sollte eine Fortsetzung der Insulinpumpentherapie nicht möglich sein, muss je nach Gesundheitszustand eine Umstellung auf eine subkutane Basis-Bolus-Therapie erfolgen oder im Fall einer akuten Verschlechterung (Intensivpflichtigkeit, größere Operation, Ketoazidose) auf eine intravenöse Insulintherapie umgestellt werden. Die Basalrate muss bei subkutaner Insulintherapie entsprechend durch ein Basalinsulin ersetzt werden. Die Bolusinsulindosis kann entweder mit 1/6 der bisherigen Insulintagesdosis zu den 3 Hauptmahlzeiten angenommen werden oder errechnet nach Insulin/Broteinheiten-Verhältnis verabreicht werden. Ein Korrekturschema sollte zudem vorgegeben sein [79].

Während des stationären Aufenthaltes kommt es immer wieder zu invasiven und nichtinvasiven Untersuchungen oder Operationen. Welche Maßnahmen hinsichtlich einer etablierten Insulinpumpentherapie zu treffen sind, fasst Tab. 4 nach Mendez zusammen [40].

Vor der Entlassung sollte eine Konsultation des behandelnden Diabetesteams erfolgten, sodass Pumpeneinstellungen überprüft und an die geänderten Bedingungen nach dem Krankenhausaufenthalt angepasst werden können [79].

Tab. 4 Umgang mit der Insulinpumpe während diagnostischer Verfahren. Aus: Supplement 1/19 Wiener klinische Wochenschrift/Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis; S200

Röntgen/CT	Pumpe soll mit einer Bleischürze geschützt werden
MRT	Pumpe und Infusionsset aus Stahl müssen entfernt werden
Ultraschall	Pumpe kann an Ort und Stelle bleiben, der Schallkopf soll nicht direkt auf die Pumpe zusteuern
Herzkatheteruntersuchung	Pumpe soll mit einer Bleischürze geschützt werden
Schrittmacher-/Defibrillator-Implantation	Pumpe soll mit einer Bleischürze geschützt werden
Koloskopie/ Gastroskopie	Pumpe kann an Ort und Stelle bleiben
Laserchirurgie	Pumpe kann an Ort und Stelle bleiben
CT Computertomographie, *MRT* Magnetresonanztomographie	

Kontinuierliche Glukosemessung im Krankenhaus

Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) bietet den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu kapillären Blutglukosemessungen ein kontinuierliches Signal mit Trends sichtbar macht und – abhängig vom System – auch vor Blutzuckerentgleisungen warnt. Aktuell ist keines der kommerziellen Systeme, welche die Glukose im subkutanen Gewebe messen, für die Anwendung im Krankenhaus zugelassen. Dennoch kann es durchaus sein, dass Patient:innen ihr CGM-System weiterverwenden möchten, um die Therapie bestmöglich fortzusetzen. Dem spricht nichts entgegen, allerdings ist es forensisch sicherlich von Vorteil, an definierten Zeitpunkten ergänzend kapilläre Messungen über das hauseigene Point of Care (POC)-System vorzunehmen.

Neben den generell bekannten Faktoren (Zeitverzögerung des subkutanen Signals, Sensordrift, Notwendigkeit der regelmäßigen Kalibration, Kalibration unter stabiler Glykämie), welche die CGM-Genauigkeit beeinflussen, kann die Genauigkeit des subkutanen CGM-Signals insbesondere unter stationären Bedingungen durch bestimmte Situationen (Harnsäurekonzentration, Dehydratation, Vasokonstriktion, Hypotonie, Hypothermie, Hypoxie, stark fallende Blutzuckerkonzentration) sowie Medikamente (Paracetamol, Maltose, Ascorbinsäure, Mannitol, Heparin, Salicylsäure, Hydroxyurea) zusätzlich beeinflusst werden [80–82].

Studien zeigen allerdings eine gute Übereinstimmung von Werten, die mittels kapillärer POC-Messung und CGM gemessen wurden [83]. Insbesondere die kritische Phase der Nacht könnte durch CGM besser dargestellt werden und möglicherweise sonst nicht erfasste Hypoglykämien darstellen [84]. Auch für isCGM konnten vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden [85]. Aktuell liegen 2 randomisiert kontrollierte Studien zum CGM Einsatz bei hospitalisierten Patient:innen vor. Diese zeigten eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle anhand der Zeit im Zielbereich, sowie eine Reduktion von Hypoglykämien [86].

Nachdem die CGM-Systeme (insbesondere Patient:innengeräte, welche von zu Hause mitgebracht wurden) zumeist nicht an das hausinterne Telemetriesystem angeschlossen sind, werden Pflegekräfte vor kritischen Blutzuckerentgleisungen nicht gewarnt, wenn der Alarm nur lokal im Patient:innenzimmer anschlägt. Dies könnte ein rechtliches Problem sein. Telemetrie per CGM könnte möglicherweise in Zukunft die stationäre Behandlung von Patient:innen mit Diabetes verbessern. In einer Pilotstudie zeigte der Einsatz eines CGM-Telemetriesystems nicht nur eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle, sondern auch Vorteile in Bezug auf Patient:innenschulung [87]. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnten Singh et al. zeigen, dass ein CGM-Telemetriesystem bei Patient:innen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko die Rate an Hypoglykämien (< 70 mg/dl) verglichen mit POC-Messungen reduzieren kann [88].

Hinsichtlich Entfernung von Sensoren vor bildgebenden Untersuchungen ist hier dasselbe Vorgehen wie bei der Insulinpumpentherapie indiziert (Tab. 4).

Hybrid Closed Loop im Krankenhaus

Hybrid Closed Loop Systeme (bestehend aus Insulinpumpe, CGM-System und Algorithmus zur Steuerung der Insulinabgabe) kommen als Weiterentwicklung der Sensor-unterstützten Pumpentherapie in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz. Die derzeit verfügbaren Modelle sind die Medtronic 670G/780G und die Ypsopump mit dem CamAPS FX. Bei Patient:innen, die ein derartiges System zum Diabetesmanagement verwenden, werden bei Aufnahme in den stationären Bereich dieselben Anforderungen wie an Insulinpumpenträger oder CGM-Nutzer:innen gestellt. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass nur Patient:innen mit ausreichendem Wissen und Fähigkeiten im Umgang mit ihrem Hybrid Closed Loop System ihre Therapie während des stationären Aufenthalts fortführen sollten und diese Entscheidung regelmäßig überprüft werden soll. Des Weiteren sollte auch hier ein definiertes Prozedere im Umgang mit derartigen Systemen festgelegt werden [89].

Für die Anwendung von Hybrid Closed Loop Systemen (Artificial Pancreas bzw. automatisierten Insulindosierungssystemen) im stationären Bereich stehen bisher keine kommerziellen Systeme explizit dafür zur Verfügung. Jedoch wurden derartige Systeme bereits in der stationären Versorgung untersucht. Die Anwendung eines Hybrid Closed Loop Systems bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes auf der Normalstation zeigte deutlich bessere Glukoseeinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko, höhere Zeit im Zielbereich und reduzierte Glukosevariabilität verglichen mit subkutaner Insulintherapie [90, 91]. Ebenso zeigte sich eine hohe Patient:innenzufriedenheit unter der Therapie.

Entscheidungsunterstützungssysteme für Diabetesmanagement im Krankenhaus

Bisher erfolgt in den meisten Fällen die Dokumentation von Blutglukosewerten manuell auf den sogenannten „Diabeteskurven“. Auf diesen wird auch die jeweilige Insulindosis dokumentiert. Oft sind derartige Dokumente schwer leserlich geführt, es kann zu Übertragungsfehlern (Glukosewerte, Insulindosen) kommen, und trotz bestehender Guidelines werden Insulindosen aus Angst vor Hypoglykämien nur zögerlich gesteigert [92, 93]. Elektronische Diabetesmanagementsysteme mit integrierter Entscheidungsunterstützung können Blutglukosewerte direkt aus dem Laborinformationssystem importieren, grafisch darstellen und einen Insulindosisvorschlag für den jewei-

ligen Zeitpunkt geben [94]. Durch derartige Systeme wird das Diabetesmanagement besser visualisiert und es kommt zu einer geringeren Fehlerhäufigkeit. Die Anwendung der Insulindosisvorschläge führt zu einer besseren Blutglukoseeinstellung, auch während intrahospitaler Fastenphasen [95, 96]. Aktuell gibt es in Europa ein CE-zertifiziertes System (GlucoTab, decide Clinical Software GmbH), in den USA ist ebenfalls ein System (Glucommander, Glytec) von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt J.K. Mader: Vortragshonorare von AstraZeneca, Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Nintamed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, Servier, Viatris, Wellion und Ypsomed. Advisory Board: Abbott Diabetes Care, Böhringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Novo Nordisk, Pharmasense, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. Gesellschafterin decide Clinical Software GmbH. Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, B. Braun, Metronom Health, Novo Nordisk, Profusa Inc., Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. J. Brix: Honorare von AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk. J.M. Brix: Vortragshonorare oder Advisory Boards: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, NovoNordisk, sanofi-aventis. F. Aberer: Vortragshonorare von AMGEN, Astra Zeneca, NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi Aventis und Forschungsgelder von Sanofi Aventis. A. Vonbank: Vortrags- und Beratungshonorare Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Amgen, Novo Nordisk, Eli Lilly, Roche, Daichii Sankyo. M. Resl: Vortragshonorare von Novo Nordisk, Viatris, Dexcom, Boehringer-Ingelheim. D.A. Hochfellner: Reisehonorare von Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis und MSD. C. Ress: Vortragshonorare und Kongressunterstützung von AstraZeneca, Novo Nordisk, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Amryt und Sanofi. T.R. Pieber: Direktor des Institutes für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften (HEALTH) von JOANNEUM RESEARCH. Wissenschaftlicher Vorstand von CBmed (Zentrum für Biomarkerforschung). Vortragshonorare von der Firma Novo Nordisk. Mitglied von Advisory Boards von den Firmen Arecor, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Adocia. L. Stechemesser: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. H. Sourij Vortragshonorare oder Advisory Boards: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis. Forschungsuntersgrants: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. 2009;373(9677):1798–807.
2. Kamel HK, Rodriguez-Saldana J, Flaherty JH, Miller DK. Diabetes mellitus among ethnic seniors: contrasts with diabetes in whites. Clin Geriatr Med. 1999;15(2):265–78.
3. Morley JE. An overview of diabetes mellitus in older persons. Clin Geriatr Med. 1999;15(2):211–24.
4. Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and impact of unknown diabetes in the ICU. Crit Care Med. 2015;43(12):e541–e50.
5. Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, Cook CB. Update on inpatient glycemic control in hospitals in the United States. Endocr Pract. 2011;17(6):853–61.
6. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care. 2005;28(4):810–5.
7. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. Diabetes Care. 2010;33(8):1783–8.
8. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003;78(12):1471–8.
9. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med. 2009;37(12):3001–9.
10. Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. Diabetes Care. 2008;31(11):2209–10.
11. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Barnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):423–30.
12. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. Popul Health Metr. 2010;8:29.
13. Aro S, Kangas T, Reunanen A, Salinto M, Koivisto V. Hospital use among diabetic patients and the general population. Diabetes Care. 1994;17(11):1320–9.
14. Donnan PT, Leese GP, Morris AD, Diabetes A. Research in Tayside SMMUC. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. Diabetes Care. 2000;23(12):1774–9.
15. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):978–82.
16. McCoy RG, Herrin J, Lipska KJ, Shah ND. Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia

among U.S. adults with diabetes. J Diabetes Complications. 2018;32(7):693–701.
17. McCoy RG, Lipska KJ, Herrin J, Jeffery MM, Krumholz HM, Shah ND. Hospital readmissions among commercially insured and medicare advantage beneficiaries with diabetes and the impact of severe hypoglycemic and hyperglycemic events. J Gen Intern Med. 2017;32(10):1097–105.
18. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001–2010. PLoS ONE. 2013;8(5):e63675.
19. Australian N-SSIft, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Canadian Critical Care Trials G, Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. Intensive Care Med. 2015;41(6):1037–47.
20. American Diabetes A. 14. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S144–S51.
21. International Hypoglycaemia Study G. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):155–7.
22. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care. 2009;32(6):1119–31.
23. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, Staiger H, Bamberg M, Haring HU, et al. Prevalence and distribution of diabetes mellitus in a maximum care hospital: urgent need for HbA_{1c}-screening. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018;126(2):123–9.
24. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):16–38.
25. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract. 2009;15(4):353–69.
26. King AB, Armstrong DU. Basal bolus dosing: a clinical experience. Curr Diabetes Rev. 2005;1(2):215–20.
27. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):564–9.
28. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004;27(2):553–91.
29. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care. 2007;30(9):2181–6.
30. Rubin DJ, Rybin D, Doros G, McDonnell ME. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care. 2011;34(8):1723–8.
31. Hochfellner DA, Rainer R, Ziko H, Aberer F, Simic A, Lichtenegger KM, Beck P, Donsa K, Pieber TR, Fruhwald FM, Rosenkranz AR, Kamolz LP, Baumann PM, Mader JK, Plank J. Efficient and safe glycaemic control with basal-bolus insulin therapy during fasting periods in hospitalized patients with type 2 diabetes using decision support technology: A post hoc analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(9):2161–9. https://doi.org/10.1111/dom.14458.
32. George S, Dale J, Stanisstreet D. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion in medical inpatients. Diabet Med. 2015;32(6):706–13.
33. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, Macy A, Golas A, Wall D, et al. Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit. Diabetes Technol Ther. 2007;9(3):232–40.
34. American Diabetes Association. Erratum. Diabetes Care in the Hospital. Sec. 14. In Standards of medical care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1);S120–S127. Diabetes Care. 2017;40(7):986.
35. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. Diabetes. 2006;55(11):3151–9.
36. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(5):1007–21.
37. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg. 1999;67(2):352–60. discussion 60–2.
38. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345(19):1359–67.
39. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. Diabetes Care. 2004;27(2):461–7.
40. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of type 1 Diabetes in the hospital setting. Curr Diab Rep. 2017;17(10):98.
41. Perez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. Am J Ther. 2020;27(1):e71–e8.
42. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(4):233–43.
43. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(8):556–69.
44. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006;355(18):1903–11.
45. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2430–7.
46. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and Diabetes in older adults. Diabetes Care. 2017;40(4):509–17.
47. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. Eur Radiol. 2011;21(12):2527–41.
48. Deutsche Diabetesgesellschaft. Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus. 2018.

49. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;90(6):1175–83.
50. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1502–12.
51. Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. Am J Clin Pathol. 1983;80(4):484–9.
52. Deusenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. Pharmacotherapy. 2012;32(7):613–7.
53. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):125–33.
54. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013;36(11):3430–5.
55. US Food and Drug Association. FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin 2016. 2016. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm. Zugegriffen: 8. Aug. 2018.
56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834–44.
57. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
58. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519–29.
59. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121–30.
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.
61. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—Ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222–32.
62. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? Neth J Med. 2014;72(2):62–72.
63. Tamez-Perez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Tamez-Pena AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. World J Diabetes. 2015;6(8):1073–81.
64. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015;108(2):273–9.
65. Stauber MN, Aberer F, Oulhaj A, Mader JK, Zebisch A, Pieber TR, et al. Early hyperglycemia after initiation of glucocorticoid therapy predicts adverse outcome in patients with acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(7):1186–92. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.010.
66. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. Kidney Int. 2006;69(3):588–95.
67. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract. 2009;15(5):469–74.
68. Peters AL, Ahmann AJ, Hirsch IB, Raymond JK. Advances in glucose monitoring and automated insulin delivery: supplement to Endocrine Society clinical practice guidelines. J Endocr Soc. 2018;2(11):1214–25.
69. American Diabetes Association, et al. 7. Diabetes technology: Standards of medical care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S97–S112.
70. Thompson B, Korytkowski M, Klonoff DC, Cook CB. Consensus statement on use of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in the hospital. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(4):880–9.
71. Cook CB, Beer KA, Seifert KM, Boyle ME, Mackey PA, Castro JC. Transitioning insulin pump therapy from the outpatient to the inpatient setting: a review of 6 years' experience with 253 cases. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(5):995–1002.
72. Cook CB, McNaughton DA, Braddy CM, Jameson KA, Roust LR, Smith SA, et al. Management of inpatient hyperglycemia: assessing perceptions and barriers to care among resident physicians. Endocr Pract. 2007;13(2):117–24.
73. Noschese ML, DiNardo MM, Donihi AC, Gibson JM, Koerbel GL, Saul M, et al. Patient outcomes after implementation of a protocol for inpatient insulin pump therapy. Endocr Pract. 2009;15(5):415–24.
74. Houlden RL, Moore S. In-hospital management of adults using insulin pump therapy. Can J Diabetes. 2014;38(2):126–33.
75. Kannan S, Satra A, Calogeras E, Lock P, Lansang MC. Insulin pump patient characteristics and glucose control in the hospitalized setting. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(3):473–8.
76. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. Endocr Pract. 2010;16(5):746–62.
77. Thompson B, Leighton M, Korytkowski M, Cook CB. An overview of safety issues on use of insulin pumps and continuous glucose monitoring systems in the hospital. Curr Diab Rep. 2018;18(10):81.
78. Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA. Managing patients with insulin pumps and continuous glucose monitors in the hospital: to wear or not to wear. Curr Diab Rep. 2021;21(2):7.
79. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. Diabetes Care. 2018;41(8):1579–89.
80. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):2968–79.
81. Lansang MC, Modic MB, Sauvey R, Lock P, Ross D, Combs P, et al. Approach to the adult hospitalized patient on an insulin pump. J Hosp Med. 2013;8(12):721–7.
82. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, Abu-El-Haija M, Nathan JD, Lawson SA, et al. Inaccurate glucose sensor values

after hydroxyurea administration. Diabetes Technol Ther. 2021;23(6):443–51.
83. Nair BG, Dellinger EP, Flum DR, Rooke GA, Hirsch IB. A pilot study of the feasibility and accuracy of inpatient continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2020;43(11):e168–e9.
84. Schaupp L, Donsa K, Neubauer KM, Mader JK, Aberer F, Holl B, et al. Taking a closer look—Continuous glucose monitoring in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus under basal-bolus insulin therapy. Diabetes Technol Ther. 2015;17(9):611–8.
85. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, et al. Comparison of the freestyle libre pro flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) system and point-of-care capillary glucose testing in hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen. Diabetes Care. 2020;43(11):2730–5.
86. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, Garcia IM, Sandoval H, Hottinger A, et al. Glucose as the fifth vital sign: A randomized controlled trial of continuous glucose monitoring in a non-ICU hospital setting. Diabetes Care. 2020;43(11):2873–7.
87. Dillmann C, Amoura L, Fall Mostaine F, Coste A, Bounyar L, Kessler L. Feasibility of real-time continuous glucose monitoring telemetry system in an inpatient diabetes unit: a pilot study. J Diabetes Sci Technol. 2022;16(4):955–61.
88. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time continuous glucose monitoring: the glucose telemetry system, a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2020;43(11):2736–43.
89. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, Basu A, Lohnes S, Nichols JH, et al. Continuous glucose monitors and automated insulin dosing systems in the hospital consensus guideline. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(6):1035–64.
90. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Andereggen E, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. N Engl J Med. 2018; https://doi.org/10.1056/nejmoa1805233.
91. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):117–24.
92. Neubauer KM, Schaupp L, Plank J, Augustin T, Mautner SI, Tschapeller B, et al. Failure to control hyperglycemia in noncritically ill diabetes patients despite standard glycemic management in a hospital setting. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(2):402–9.
93. Hochfellner DA, Rainer R, Ziko H, Aberer F, Simic A, Lichtenegger KM, et al. Efficient and safe glycaemic control with basal-bolus insulin therapy during fasting periods in hospitalized patients with type 2 diabetes using decision support technology: A post hoc analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(9):2161–9.
94. Spat S, Donsa K, Beck P, Höll B, Mader JK, Schaupp L, et al. A mobile computerized decision support system to prevent hypoglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(1):20–8.
95. Neubauer KM, Mader JK, Höll B, Aberer F, Donsa K, Augustin T, et al. Standardized glycemic management with a computerized Workflow and decision support system for hospitalized patients with type 2 diabetes on different wards. Diabetes Technol Ther. 2015;17(10):685–92.
96. Donsa K, Beck P, Holl B, Mader JK, Schaupp L, Plank J, et al. Impact of errors in paper-based and computerized diabetes management with decision support for hospitalized patients with type 2 diabetes. A post-hoc analysis of a before and after study. Int J Med Inform. 2016;90:58–67.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S256–S271
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02121-z

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2023)

Antonia-Therese Kietaibl · Joakim Huber · Martin Clodi · Heidemarie Abrahamian · Bernhard Ludvik · Peter Fasching

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Das vorliegende Positionspapier beschreibt die Sicht der Österreichischen Diabetes Gesellschaft hinsichtlich des perioperativen Managements von Menschen mit Diabetes mellitus auf Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Dabei wird Bezug genommen auf die präoperative Begutachtung und Vorbereitung sowie auf die perioperative Stoffwechselkontrolle mittels oraler Antidiabetika und/oder injektabler Therapie (Insulin-/GLP-1-RA-therapie).

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Perioperatives Management · Orale Antidiabetika · Glykämische Kontrolle · Insulintherapie

A.-T. Kietaibl · P. Fasching
5. Medizinische Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

J. Huber
Interne Abteilung mit Akutgeriatrie und Palliativmedizin, Franziskus Spital, Standort Landstraße, Wien, Österreich

Prim. Univ. Prof. Dr. M. Clodi (✉)
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich

Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich
Martin.clodi@jku.at

H. Abrahamian
Privates Institut für Medizin & NLP, Wien, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung für Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

Position statement: surgery and diabetes mellitus (Update 2023)

Summary This position statement reflects the perspective of the Austrian Diabetes Association concerning the perioperative management of people with diabetes mellitus based on the available scientific evidence. The paper covers necessary preoperative examinations from an internal/diabetological point of view as well as the perioperative metabolic control by means of oral antihyperglycemic and/or insulin therapy.

Keywords Diabetes mellitus · Perioperative management · Oral antihyperglycemic therapy · Glycemic control · Insulin therapy

Abkürzungen

AGP	ambulantes Glukose Profil
AID	automatisierte Insulinzufuhrsysteme
AI	künstliche Intelligenz
BMI	Body Mass Index
BOT	basalunterstützte orale Therapie
CRP	C-reaktives Protein
CGM	kontinuierliches Glukosemesssystem
CI	Confidence Interval
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DMT3	Diabetes mellitus Typ 3
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EDKA	euglykäme diabetische Ketoazidose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLP1-RA	Glucagon like Peptid 1-Rezeptoragonisten
GV	Glukosevariabilität
GMI	Glukose Management Indikator

HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
MARD	mittlere absolute relative Differenz
NOAK	neue orale Antikoagulationen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PI	Predictive Interval
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
PPAR-y	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-y
SGLT-2	Sodium Glukose Co-Transporter-2
TIR	Zeit im Zielbereich

Einleitung und Vorbemerkung

Das Thema „Operation und Diabetes mellitus“ umfasst die perioperative Periode des Managements von Menschen mit Diabetes mellitus. Perioperativ beinhaltet die präoperative (vor der Operation), intraoperative (während der Operation) und postoperative (nach der Operation) Phase. Hierbei wird insbesondere auf die präoperative Evaluierung des Gesundheitsstatus der Menschen mit Diabetes mellitus, die präoperative Stoffwechselkontrolle und das perioperative Management inklusive medikamentöser Diabetestherapie und mögliche Komplikationen eingegangen. Nachdem es zu einem globalen Anstieg der Diabetes Prävalenz und Inzidenz kommt, ist konkordant auch die Anzahl von Patient:innen mit Diabetes, die eine Operation brauchen, zunehmend [1, 2].

Zu zahlreichen wichtigen Fragestellungen dieses Themenkomplexes liegen nur vereinzelte oder gar keine randomisierten prospektiven Studien bzw. Metaanalysen vor. Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen MOPED Studie sollen klinisch relevante Fragestellungen aus anästhesiologischer Perspektive hinsichtlich des perioperativen Managements von Menschen mit Diabetes aufgearbeitet werden, da insbesondere uneinheitliche internationale Empfehlungen den Umgang erschweren [3]. Die folgenden Erörterungen bzw. Empfehlungen beziehen sich daher auf in der Literatur verfügbares Expert:innenwissen (u. a. Buchbeiträge, Übersichtsartikel, Leitlinienempfehlungen einschlägiger Fachgesellschaften, Originalarbeiten) und auf die klinische Erfahrung der o. g. Autor:innen. Das folgende Papier kann daher keinen „imperativen“ Leitliniencharakter haben, sondern stellt ein Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft dar, welches versucht, das vorhandene klinische Wissen bestmöglich zusammenzufassen. Beim perioperativen Management von Menschen mit Diabetes muss jeweils auf das Individuum und die jeweilige Operation abgestimmt werden. Aus diesem Grund beinhaltet das Positionspapier nur grobe Anhaltspunkte für das klinische Handeln, kann jedoch im Einzelfall keine „Rechtssicherheit“ vermitteln.

Präoperative Evaluierung

Die präoperative Evaluierung eines Menschen mit Diabetes mellitus ist prinzipiell analog zu nicht diabetischen Patient:innen zu sehen. Der Stellenwert internistischer „Operationsfreigaben“ wird kontroversiell gesehen, da die primäre Verantwortung für die Durchführung eines operativen Eingriffes bei den behandelnden Chirurg:innen und narkoseführenden Anästhesist:innen liegt. Zusammen mit den Operateur:innen wird das perioperative Gesamtrisiko der Patient:innen beurteilt und gemeinsam das optimale chirurgische und anästhesiologische Vorgehen definiert [4].

Die aus Sicht der Österreichischen Diabetes Gesellschaft gebotene präoperative internistische Voruntersuchung des Menschen mit Diabetes mellitus soll in erster Linie den allgemeinen Gesundheitsstatus dokumentieren und feststellen, ob vorbestehende Gesundheitsstörungen oder Therapien eine absolute oder relative Kontraindikation für den geplanten Eingriff darstellen. Gegebenenfalls ist die internistische Ausgangssituation bzw. laufende medikamentöse Therapie bezüglich des geplanten Eingriffs zu optimieren.

Die Indikation zur Durchführung eines Akuteingriffes bei vitaler Bedrohung ergibt sich naturgemäß aus der Zusammenschau der klinischen Situation.

Menschen mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Personen ohne Diabetes. Das Risiko für eine bestehende Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System (z. B. koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung, periphere arterielle Verschlusskrankheit), die Nieren und das urogenitale System (z. B. Nierenfunktionseinschränkung in Folge von Nephropathie, Infektionen) sowie die Nerven und Sinnesorgane (periphere und autonome Neuropathie, Retinopathie und Makulopathie) [5–8]. Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (z. B. arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) [9, 10].

Prinzipiell ist das Ausmaß der präoperativen Evaluierung und Abklärung abhängig von der Größe und Schwere des geplanten operativen Eingriffes sowie der bestehenden bzw. klinisch geschätzten Multimorbidität [4].

In der Regel umfasst eine internistische präoperative Evaluierung eine Erhebung des klinischen Status der Patient:innen (Schwerpunkte: Herz, Lunge, Carotiden, Extremitäten inklusive Blutdruckmessung an beiden Armen und Pulsstatus der Beine). Neben einer erweiterten Diabetes-spezifischen Anamnese (Diabetestyp, Therapieregime, Frequenz von Hypo- und Hyperglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, diabetesassoziierte Spätkomplikationen), bietet die Bestimmung von Routineparametern (komplettes

Blutbild, Entzündungsparameter, Nierenfunktionsparameter inklusive Elektrolyte, Leber- und Lipidbefunde, basales TSH, Harnbefund inklusive Albumin-Kreatinin-Ratio, Gerinnung) eine gute Abschätzung des Gesundheitszustandes. Zudem ist die Bestimmung des Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wertes (sofern nicht innerhalb der vergangenen drei Monate erfolgt) und der Blutglukosekonzentration (nüchtern oder postprandial bzw. selbsterhobenes Profil oder alternativ das ambulante Glukose Profil (AGP) von kontinuierlichen Glukosemesssystemen (CGM)) unabdingbar [4, 7, 11]. Anamnestisch ist das Auftreten von Hypoglykämien abzufragen und hier insbesondere hinsichtlich einer möglichen Hypoglykämiewahrnehmungsstörung zu explorieren [12, 13]. Die Ableitung eines Zwölfkanal-EKGs in Ruhe ist empfehlenswert bzw. bei entsprechender Anamnese und Klinik erforderlich [4, 14].

Weiterführende präoperative Untersuchungen (Thoraxröntgen, Echokardiographie, Sonographie der Carotiden, Ultraschalluntersuchung des Abdomens inklusive Nieren, Ergometrie, bildgebende Diagnostik der Koronararterien, Lungenfunktion) sind in Abhängigkeit des Umfangs der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus der Patient:innen zu erheben [4, 15].

Im Rahmen der präoperativen Evaluierung und der Operationsvorbereitung ist aus diabetologischer Sicht eine funktionierende Informationsübermittlung und Kooperation zwischen vorbehandelnden Ärzt:innen, Chirurg:innen und Anästhesist:innen zu gewährleisten, da das gewählte Anästhesieverfahren einen wesentlichen Einfluss auf die erforderlichen präoperativen Befunde respektive die prä- bzw. perioperative Therapie hat [4, 6, 16]. Bei komplexen diabetologischen Therapieregimen und/oder beim Vorliegen diabetischer Spätsyndrome ist die Beiziehung von diabetologisch versierten Ärzt:innen geboten [17].

Präoperative Stoffwechselkontrolle

Im Rahmen eines operativen Eingriffes kann es aufgrund der Auslenkung von antiinsulinär wirkenden endogenen Hormonen (Glukagon, Kortisol, Somatropin, Katecholamine) und des Auftretens von Entzündungsmediatoren im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu einer Verschlechterung/Entgleisung einer diabetischen Stoffwechsellage kommen. Weiters kann eine Diabeteserkrankung unter diesen Umständen klinisch erstmanifestieren oder im Rahmen des präoperativen Evaluierens zufällig erstdiagnostiziert werden, weshalb die präoperative Evaluierung der glykämischen Stoffwechsellage relevant ist [6, 7, 9, 18–20]. Perioperative Hyperglykämie (>140 mg/dl) ist bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus ein Risikofaktor für schlechtere postoperative Resultate und ist mit 20 bis 40 % bei allgemeinchirurgischen und 80 bis 90 % bei kardiochirurgischen Patient:innen häufig [21–25].

Menschen mit Diabetes mellitus weisen ein prinzipiell erhöhtes Risiko für Infektionen bzw. für postoperative Infektionskomplikationen auf [21, 26–31]. Eine Metaanalyse von 14 prospektiven Kohortenstudien (*N*= 91.094 Patient:innen) ergab eine signifikante Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen bei Patient:innen mit Diabetes mellitus um 69 % (RR 1,69; 95 % Confidence Interval (CI), 1,33–2,13) [32]. Eine weitere Metaanalyse von 94 Studien, publiziert zwischen 1986 und 2015, ergab ebenfalls eine Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen um 53 % (OR 1,53; 85 % Predictive Interval (PI) 1,11–2,12), wobei die Operationslokalisation, das Studiendesign und der Body-Mass-Index (BMI) der Patient:innen keinen Einfluss hatte [33]. Das Auftreten postoperativer Infektionen war aber mit Hyperglykämie vor (OR 1,88; PI 0,66–5,34) und nach der Operation (OR 1,45; 95 % 0,77–3,04) assoziiert. Die Art des operativen Eingriffs ist nicht nur für die präoperative Evaluierung, sondern auch für das postoperative Komplikationsrisiko entscheidend: Bei herzchirurgischen Eingriffen war das postoperative Infektionsrisiko bei Diabetes mellitus mit einer OR von 2,03 signifikant höher als bei den übrigen chirurgischen Eingriffen [34]. Auch das Auftreten postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen ist bei Patient:innen nach kardialen Eingriffen signifikant erhöht [34]. Zusätzliche Risikofaktoren für Infektionen stellen ausgeprägte Adipositas bzw. mikro- und makroangiopathische Durchblutungsstörungen und das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie dar [6, 35–37].

Erhöhte präoperative Blutzuckerwerte sind mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert [38–40]. Daher sollten akute Blutzuckerentgleisungen mit Hyperglykämien über 300 mg/dl eine elektive Operation postponieren bis sich die Blutglukose zumindest für ein bis vier Stunden präoperativ im Zielbereich (zumindest <180 mg/dl) befindet und Patient:innen metabolisch kompensiert sind [20, 39, 41].

Der HbA1c-Wert ist international als Surrogat Parameter der langfristigen glykämischen Kontrolle akzeptiert. Im perioperativen Kontext konnte eine Korrelation zu schlechteren postoperativen Ergebnissen bei erhöhten HbA1c-Werten gezeigt werden [42–47]. Es wird jedoch kontroversiell diskutiert, ob das HbA1c als zuverlässiger Prädiktor postoperativer Komplikationen tatsächlich geeignet oder ob nicht die akute perioperative Stoffwechsellage ein besserer Marker ist [48–52]. Eine retrospektive Subanalyse der BARI-2D-Studie ergab bei aortokoronaren Bypass-Operationen ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (MACE) (HR 1,77) und instabile Angina Pectoris (HR 5,21) bei präoperativen HbA1c-Werten über 8,0 % (versus 6,1 bis 7,0 %), wohingegen ein HbA1c unter 6,0 % mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (HR 2,41) assoziiert war [53]. Bei bariatrischen Operationen gestaltet sich das Erreichen präoperativer HbA1c-Ziele

schwierig und langwierig, weshalb in diesem Kollektiv Zielwerte differenziert betrachtet werden sollten [50, 52]. Dennoch ist prinzipiell eine klare Assoziation von chirurgischen Komplikationen zur vorbestehenden chronischen Stoffwechselkontrolle anzunehmen [30, 46, 54].

Präoperativ sollte aus Sicht der Autor:innen ein HbA1c-Wert von 7,0 % bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patient:innen, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar ist bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8,0 % liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10,0 % sollten nur bei vitaler bzw. dringlicher Operationsindikation durchgeführt werden (Expert:innenmeinung, Evidenzlage C). Bei Patient:innen, bei denen ein HbA1c-Wert präoperativ unter 8,0 % nicht möglich erscheint, sollte die Blutglukose zumindest vier Stunden vor der Operation unter 180 mg/dl liegen, um postoperative Komplikationen zu minimieren [41]. Inwieweit moderne Zielparameter (z. B. Zeit im Zielbereich (TIR), Glukose Management Indikator (GMI) und Glukosevariabilität (GV)) zukünftig in die präoperative Einschätzung der Stoffwechsellage Einzug finden, ist in zukünftigen Studien zu evaluieren.

Perioperative Stoffwechselkontrolle & Komplikationen

Im Krankenhaus können für ein strukturiertes perioperatives Management von Menschen mit Diabetes verschriftliche Standards qualitätsverbessernd sein [6, 55, 56]. Sinnvollerweise soll die Nüchternphase so kurz wie möglich gehalten werden und wenn möglich die Operation als erster Punkt im Operationsplan stattfinden [6, 28, 57]. In der Pro-Diab Melbourne Studie war ein strukturierter perioperativer Diabetes Management Plan vor Aufnahme bei elektiven Eingriffen mit einem sicheren Umgang antihyperglykämer Medikation sowie verbesserter perioperativer Glykämie assoziiert [58].

Die perioperative Stoffwechselkontrolle soll primär mittels kapillärer Blutzucker- oder venöser Plasmaglukosemessung monitorisiert werden. Die perioperative Messfrequenz ist abhängig von der Fähigkeit der Patient:innen im Selbstmanagement und der Vigilanz. Präoperativ soll während Nüchternheitsphasen zumindest alle zwei bis vier Stunden gemessen werden. Im Falle von intravenöser (i.v.) Insulinzufuhr empfiehlt sich eine Messung alle 30 bis 120 min [7].

Der Einsatz von CGM im intramuralen Bereich wird im Kapitel Diabetesmanagement im Krankenhaus diskutiert [59]. Für das perioperative Management sollten potenziell interferierende Faktoren der CGM-Messgenauigkeit (Hypothermie, Diathermie, Hypoxie, Medikamente, Durchblutung, Lagerung, chronische Nierenerkrankung) sowie die fehlende Zulassung in Österreich kommerziell erhältlicher Systeme für diese Indikation beachtet werden [7, 60–64]. In einem Kollektiv nach Kardiochirurgie (N = 60, 26,7 % mit Diabetes) konnte eine akzeptable CGM-Genauigkeit bei kurzer Nachbeobachtung von 23 h gezeigt werden [65]. Verglichen mit einem intravaskulärem Mikrodialyse CGM zeigte ein subkutanes CGM im Vergleich zur Referenzmethode bei kardiochirurgischen Patient:innen (N = 24, 25 % mit Diabetes) perioperativ wiederholt niedrigere Werte (mittlere absolute relative Differenz (MARD) 6,5 % versus 30,5 %) [66]. Ein Benefit der kontinuierlichen Messung (insbesondere von Systemen mit Alarmfunktion) perioperativ könnte in der Erkennung von in punktuellen Messungen unbemerkten Hypoglykämien liegen, die bereits außerhalb des perioperativen Kontexts mit erhöhter Mortalität einhergehen [12, 67]. Im Umkehrschluss birgt diese Situation jedoch auch eine rechtliche Problematik: Aufgrund fehlender telemetrischer Überwachungsmöglichkeit könnten Hypoglykämien zwar aufgezeichnet, aber vom ärztlichen Personal nicht wahrgenommen werden.

Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, da diese mit erhöhter Komplikationsrate sowie längerer Krankenhausaufenthaltsdauer und gesteigerter Mortalität assoziiert sind [6, 7, 21, 58, 68–71]. Eine stabile perioperative Einstellung des Blutzuckers ist relevant, um das perioperative Risiko zu minimieren [72, 73].

An dieser Stelle sei erwähnt, dass der Großteil des Kollektivs vorhandener Studien Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) einschloss, sodass diese Empfehlungen mangels Evidenz auch auf Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) übertragen werden. Eine striktere Einstellung unter Vermeidung von Hypoglykämien wäre – insbesondere bei DMT1 – möglicherweise sinnvoll [7, 12, 74]. Perioperativ sollen Blutzuckerwerte zwischen 110 und 140 mg/dl angestrebt werden, wobei ein Zielbereich von 80 bis 180 mg/dl als adäquat anzusehen ist [6, 7, 28, 75, 76]. Blutzuckerwerte über 180 mg/dl auf Intensivstationen bzw. über 200 mg/dl auf der Normalstation sind zu vermeiden und legen die Einleitung einer Insulintherapie nahe [7, 77]. Bezüglich der Güte der Stoffwechselkontrolle des (perioperativ) intensivmedizinisch zu betreuenden Patient:innen wird auf das ÖDG-Positionspapier „Therapie der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten“ verwiesen [78].

Im Rahmen einer Operation kann es aufgrund einer gesteigerten katabolen Stoffwechsellage durch präoperative Nüchternheit zum Postaggressionssyndrom kommen. Durch die Ausschüttung von endogenen Stresshormonen ist mit einem erhöhten Risiko für postoperative Hyperglykämien bis potenziell lebensbedrohlichen diabetischen Ketoazidosen zu rechnen. Da Menschen mit Diabetes mellitus keine adäquate, körpereigene Gegenregulation besitzen, ist es ins-

besondere in der postoperativen Phase wichtig die Blutzuckerwerte engmaschig zu überwachen [6, 79].

Der Nutzen einer postoperativen nahe-normoglykämischen Blutzuckerkontrolle kritisch Kranker ist auf Basis von Metaanalysen prospektiver Studien nicht für alle Patient:innengruppen erwiesen [77]. Laut einer rezenten Übersichtsarbeit ist das erhöhte Risiko für postoperatives Delirium oder kognitive Dysfunktion mit chronischer und/oder perioperativer Hyperglykämie positiv assoziiert [80]. Eine Analyse klinischer Ergebnisse und medizin-ökonomischer Folgen ergab bei Patient:innen ohne Diabetes eine höhere Komplikationsrate, wenn postoperativ wiederholt Blutglukosewerte über 180 mg/dl gemessen wurden, während bei Menschen mit Diabetes mit vorbestehender Insulintherapie die geringsten postoperativen Komplikationen in hyperglykämischen Bereichen zwischen 180 und 240 mg/dl auftraten [81]. Analoge Ergebnisse zum Einfluss der perioperativen Glukosekontrolle ergab eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2012, welche bei Patient:innen unter intensivierter perioperativer glykämischer Kontrolle keine signifikante Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse, aber eine erhöhte Hypoglykämierate fand [82]. In der randomisierten Leuven-Studie wurde bei beatmeten Patient:innen nach kardiochirurgischen Eingriffen – auch ohne Diabetes mellitus – eine strikte Blutglukoseeinstellung (80 bis 110 mg/dl) als günstig hinsichtlich der Mortalität eingestuft [83]. Die multizentrische NICE-SUGAR Studie dagegen ergab bei kritisch kranken Patient:innen keinen signifikanten Vorteil durch striktere glykämische Einstellung (81 bis 108 mg/dl versus 140 bis 180 mg/dl), sondern eine signifikant erhöhte Mortalität (27,5 % versus 25 %) [84]. Eine rezente Metaanalyse zeigte reduzierte postoperative Wundinfektionen bei strikteren Glukosezielbereichen für kardiochirurgische und allgemeinchirurgische Populationen, jedoch war dies einhergehend mit zunehmenden Hypoglykämien und erhöhter Mortalität [85]. Eine zu strikte normnahe perioperative Glukoseeinstellung ist möglicherweise wegen iatrogen bedingter Hypoglykämien nachteilig, da diese intramural wie perioperativ mit erhöhter Mortalität assoziiert sind [86, 87]. Für isolierte herzchirurgische Eingriffe hingegen scheinen günstige Ergebnisse (inklusive einer verringerten postoperativen Frühmortalität) für eine strikte perioperative Glukosekontrolle nachweisbar, solange diese ohne signifikant erhöhte Hypoglykämierate erzielt werden kann [25, 88, 89]. Dies wird auch durch eine rezente Analyse von über 7000 Patient:innen untermauert, bei welchen das Vorliegen eines Diabetes mellitus und höherer HbA1c-Werte als unabhängige Risikofaktoren mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis, u. a. höherer 6 -Monate Mortalität, schwerwiegenden Komplikationen und einem längeren Spitalsaufenthalt assoziiert war [90]. Dies mag unter anderem dadurch bedingt sein, dass laut einer US-amerikanischen Studie mit mehr als 10 Mio. Patient:innen, welche sich einer nicht kardiochirurgischen Operation unterzogen hatten, perioperative kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bzw. Komplikationen bei Menschen mit Diabetes mellitus durchschnittlich um ca. 20 % höher lagen (3,3 versus 2,8 %, $p < 0{,}001$) und über den Beobachtungszeitraum im Gegensatz zu den nichtdiabetischen Patient:innen hinsichtlich der Frequenz zunahmen [91]. Zudem weisen Daten von über 80.000 Menschen mit Diabetes mellitus aus hausärztlichen Praxen in England darauf hin, dass sowohl DMT1 als auch DMT2 in Abhängigkeit von der Güte der glykämischen Kontrolle bei hohen HbA1c-Werten mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und konsekutiver Mortalität assoziiert sind [92].

Septische Patient:innen auf Intensivstationen ohne vorbestehenden insulinbehandelten Diabetes mellitus zeigten bei ausgeprägter Hyperglykämie in den ersten 24 h nach Aufnahme eine erhöhte Mortalität, während diese bei insulinvorbehandelten Patient:innen – relativ gesehen – erniedrigt war [93]. Erhöhte Glukosekonzentrationen im Sinne einer „Stresshyperglykämie“ bei Menschen ohne manifeste Diabetesdiagnose sind möglicherweise mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen und Spitalsmortalität verbunden [30]. Ob in diesem Kollektiv eine therapeutische Intervention und Glukosesenkung durch i.v. Insulingabe die Prognose verbessern kann, ist noch unklar und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Möglicherweise ist die stress-getriggerte Hyperglykämie hierbei Korrelat eines schweren Verlaufes [94]. Eine japanische Arbeitsgruppe zeigte rezent, dass zwischen dem postoperativen Insulinbedarf nach Spinalkanalstenose-Operation bei Menschen mit DMT2 eine positive Korrelation mit dem Akut-Phase-Protein C-reaktives Protein (CRP) bestehen könnte. In der Modellberechnung stieg der Insulinbedarf um 0,60 Internationale Einheiten (IE) täglich pro CRP-Anstieg um 1 mg/dL [95]. Eine zunehmende Insulinresistenz durch Inflammation und postoperative Stresshormone machen dies aus pathophysiologischer Sicht erklärbar [94, 96].

Perioperative medikamentöse Diabetestherapie

Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für einzelne Wirkstoffklassen wird ein längeres Pausieren perioperativ empfohlen, was im Folgenden erläutert wird. Bei kurzen operativen Eingriffen kann die orale Therapie nach unkompliziertem chirurgischem Verlauf und Aufnahme der Nahrungszufuhr wieder angesetzt werden. Bei längeren Operationen sollte frühestens am ersten postoperativen Tag die orale antidiabetische Therapie zeitgleich mit der ersten oralen Nahrungszufuhr bzw. Beginn des oralen Nahrungsaufbaus wieder begonnen werden. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Menschen mit Diabetes mellitus und die entsprechende Indikation der genannten Substanzklassen, nicht aber auf weitere

Anwendungsbereiche außerhalb der antidiabetischen Wirkung (insbesondere GLP1-RA und SGLT-2-Inhibitoren). Zum Diabetesmanagement im Krankenhaus abseits von Operationen wird auf das entsprechende Leitlinienkapitel verwiesen [59].

Biguanide: Metformin

Für Metformin wird ein Absetzen am Tag der Operation mit Anästhesie (Allgemein-, Spinal- oder Epiduralnarkose) laut Zulassungstext empfohlen, wobei eine allfällige Kumulation von Metformin aufgrund von Nierenfunktionseinschränkung bzw. Nierenversagen zu verhindern ist. Bei Nierenfunktionseinschränkung mit Akkumulationsgefahr soll die Einnahme präoperativ 24 bis 48 h pausiert werden. Vor Wiederbeginn muss eine stabile Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) >30 ml/min) laborchemisch bestätigt werden und entweder 48 h postoperativ vergangen oder eine orale Nahrungsaufnahme möglich sein [97]. Metformin verzögert den Abbau von Laktat in der Leber, welches sich bei größeren Operationen bzw. bei gastrointestinalen Eingriffen vermehrt bilden kann. Das Risiko für eine Laktatazidose ist insbesondere für andere Vertreter der Biguanide erhöht, während bei Metformin eine Inzidenz in einem Kollektiv ohne Akuterkrankung bei 0,03 bis 0,06 pro 1000 Patient:innenjahren beschrieben ist [98–100]. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Metformin etwa 13 h. Bei sonst gesunden Menschen mit Diabetes genügt vor kleineren Eingriffen ein Pausieren von Metformin am Operationstag [7, 9, 16]. Jedenfalls sollte Metformin postoperativ bis zur Sicherstellung einer adäquaten Nierenfunktion pausiert bleiben. In einigen Publikationen wird das Fortführen von Metformin perioperativ empfohlen [28, 69, 101]. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte für nicht kardiochirurgische Eingriffe gezeigt werden, dass das perioperative Einnehmen von Metformin nicht mit verbesserter postoperativer Glukose oder signifikanten Unterschieden im Serumlaktat assoziiert ist [102].

Inkretin-basierte Therapien

Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP4) -Hemmer (Gliptine) und vor allem subkutan zu verabreichende Glucagon like Peptid 1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA) können die Magenentleerung verzögern und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auslösen [103]. In einem systematischen Review von randomisiert kontrollierten Studien zu Inkretin-basierten Therapien im perioperativen oder intensivmedizinischen Bereich ergaben sich Hinweise für niedrigere Blutglukosewerte ohne signifikante Zunahme von Hypoglykämien [104]. Der potenziell vorteilhafte Einsatz von DPP4-Hemmern und GLP-1-RA bei Herz-Thoraxchirurgie postoperativ wird postuliert, wobei weitere großangelegte Studien gefordert werden [105].

DPP4-Hemmer

In einer prospektiven, randomisiert-multizentrischen Studie wurde bei Menschen mit DMT2 mit nicht kardiochirurgischen Eingriffen die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Basis-Bolus-Therapie verglichen. In diesem Kollektiv zeigte sich eine reduzierte Rate an Hypoglykämien (86 % relative Risikoreduktion), wobei in einer Subgruppenanalyse von Patient:innen mit Blutzuckerwerten über 200 mg/dl die mittlere Glukose mit Linagliptin höher war als in der Vergleichsgruppe [106]. Eine andere randomisierte Studie zeigte bei Patient:innen ohne Diabetes mit allgemeinchirurgischen Operationen, dass postoperative Stresshyperglykämie nicht durch Therapie mit Sitagliptin vermieden werden konnte [107]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine verblindete placebo-kontrollierte Studie mit Sitagliptin bei Menschen mit DMT2 und kardiochirurgischen Eingriffen: Postoperative Hyperglykämie konnte in diesem Kollektiv nicht reduziert werden [108]. In der prospektiven randomisierten Sita-Hospital Untersuchung konnte für Sitapliptin plus Basalinsulin keine Unterlegenheit hinsichtlich der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Basis-Bolus-Therapie bei DMT2 gezeigt werden [109]. Aufgrund der Abwesenheit von perioperativer Hypoglykämiegefahr ist die perioperative Fortführung von DPP4-Hemmern möglicherweise indiziert, aufgrund mangelnder Evidenz ist ein Pausieren am Tag der Operation empfehlenswert [7, 110].

GLP1-Rezeptoragonisten

In der placebo-kontrollierten GLOBE Studie an kardiochirurgischen Patient:innen mit und ohne DMT2 zeigte eine präoperative Gabe von Liraglutid einen reduzierten i.v. Insulinbedarf und verbesserte glykämische Kontrolle [111]. Auch die GLOLIA Studie, in der Liraglutid bei Kardiochirurgie als Kombinationstherapie zu Insulin bei Menschen mit DMT2 eingesetzt wurde, ergab perioperativ Hinweise für eine verbesserte Glykämie [112]. In einem Kollektiv von Menschen mit DMT2 und nicht kardiochirurgischen Eingriffen konnte eine randomisiert-kontrollierte Studie mit Liraglutid (versus Glukose-Insulin-Kalium-Infusion oder i.v. Insulinbolus) perioperativ stabilere Glukosewerte und reduzierten Bedarf an zusätzlichem Insulin zeigen, wobei die Rate an präoperativer Übelkeit zunahm [113]. Das PILGRIM-Studienprotokoll soll den perioperativen Einsatz von GLP1-RA bei Patient:innen mit DMT2 untersuchen, wobei bis 2022 keine Ergebnisse publiziert wurden [114]. Der perioperative Einsatz von GLP1-RA ist somit nicht ausreichend durch die vorhandene Datenlage gestützt, eine Fortführung ist aus Sicht der Autor:innen denkbar, sofern keine positive Anamnese für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) vorliegt [57]. Die Entscheidung diesbezüglich sollte interdisziplinär mit den behandelnden Anästhesist:innen getroffen werden.

Sodium Glukose Co-Transporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren

Aufgrund pharmakodynamischer Effekte der SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine), kommt es zu einer gesteigerten Ketonreabsorption und iatrogen-induzierter Glukosurie [115, 116]. In Kombination mit relativem oder absolutem Insulinmangel mit daraus resultierender gesteigerter Ketogenese, kann es zur seltenen Nebenwirkung der euglykämen diabetischen Ketoazidose (EDKA) kommen, die aufgrund des Mangels pathognomonischer Symptome und potenzieller Abwesenheit von relevanter Hyperglykämie verzögert erkannt werden kann. In der Literatur wurden Risikofaktoren für EDKA identifiziert: Stress, Infektion, akute Erkrankung, Insulindosisreduktion, Nüchternheit und perioperativer Kontext wurden hierbei als potenzielle Trigger beschrieben [116–120]. Hinsichtlich der Art der Operation scheinen bariatrische und kardiochirurgische Eingriffe als besonders risikobehaftet hinsichtlich EDKA [121–125]. Während in einer rezenten Metaanalyse der Zulassungsstudien der Gliflozine mit bewiesenem kardiorenalen Benefit unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen kein erhöhtes Risiko für EDKA beschrieben wurde, zeigt sich in real-world Populationen eine tendenziell höhere Frequenz im perioperativen Kontext [126, 127]. Die SAPKA-Studie wird prospektiv an Menschen mit DMT2 und Eingriffen in Vollnarkose die Inzidenz von postoperativer EDKA bei Fortführen von SGLT2-Inhibitoren evaluieren [128]. Ein Review aus anästhesiologischer Sicht, der 42 Fälle von EDKA unter Gliflozintherapie zusammenfasst, beschreibt 12 Fälle nach bariatrischen Operationen unter hypokalorischer Kost, aber keinen klaren zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Absetzens des SGLT-2-Hemmers und des Auftretens der Ketoazidose. Hierbei wird vor einer verzögerten Diagnosestellung aufgrund der untypischen Präsentation gewarnt [121]. Da SGLT-2-Hemmer immer breitere Verwendung finden und auch bei chirurgischen Patient:innen ohne Diabetes mit Herzinsuffizienz und/oder chronischer Nierenerkrankung Anwendung finden, erscheint eine adäquate Medikamentenanamnese besonders wichtig.

SGLT-2-Inhibitoren haben eine Halbwertszeit von 8 bis 16 h, weshalb ein präoperatives Pausieren von 3 bis 5 Tagen rational begründbar ist [123, 129–131]. Internationale Empfehlungen einschlägiger Fachgesellschaften sind aufgrund der mangelnden Datenlage uneinheitlich [7, 132–134]. Aus Sicht der Autor:innen sollten SGLT-2-Inhibitoren bei Menschen mit DMT2 und langdauernden Operationen (> 2 h), mit erwartbarer postoperativer Nahrungskarenz, bei größeren Eingriffen in Allgemeinnarkose – insbesondere bei Kardiochirurgie – sowie bei perioperativer Insulindosisreduktion optimalerweise 72 h präoperativ pausiert werden. Ein Wiederansetzen darf postoperativ erst bei stabiler kardiovaskulärer und metabolischer Situation erfolgen. Auch bei kurzdauernden Eingriffen in Regionalanästhesie ist aus Sicherheitsgründen ein Pausieren der SGLT2-Inhibitoren von zumindest 48 h präoperativ empfehlenswert [7, 135–137]. Bei notfallmäßigen Operationen hingegen soll die SGLT2-Inhibitor Einnahme so zeitnahe als möglich pausiert und perioperativ die metabolische Kontrolle und Möglichkeit der seltenen Nebenwirkung einer EDKA beachtet werden [110]. Wenn SGLT-2-Inhibitoren präoperativ 72 h pausiert werden, ist eine Hyperglykämie (> 180 mg/dl) vor der Operation kurzfristig denkbar. Internationale Leitlinien und Fachgesellschaften geben diesbezüglich noch keine klaren Handlungsempfehlungen ab, es wird jedoch empfohlen andere antidiabetische Medikation gegebenenfalls zu erhöhen [133]. Aus dem Mangel verfügbarer Evidenz diesbezüglich, wird bei perioperativer Hyperglykämie (> 180 mg/dl) der Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga subkutan zur Korrektur empfohlen. Diese Empfehlung wird auch daraus abgeleitet, dass derzeit kein auf dem Markt verfügbares orales antidiabetisches Medikament zur perioperativen antihyperglykämischen Therapie tatsächlich empfohlen ist. Jedenfalls sollte das perioperative Management der Gliflozine nach individuellem Ermessen in Abhängigkeit der Indikation (Diabetes mellitus und/oder Herzinsuffizienz und/oder chronische Nierenerkrankung), Diabeteseinstellung und Therapieregime (Insulintherapie versus orale antidiabetische Therapie) sowie Operationsart und -schwere interdisziplinär mit dem Team der Anästhesie festgelegt werden.

Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor (PPAR)-y Agonist: Pioglitazon

Pioglitazon kann vermehrte Flüssigkeitsretention begünstigen und somit zur Volumenüberlastung beitragen. Aufgrund von mangelnder Evidenz wird entsprechend der Expert:innenmeinung das Pausieren von Glitazonen am Operationstag empfohlen [138].

Insulinsekretagoga: Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe und Glinide können bei mangelnder Nahrungszufuhr (z. B. 12-stündiges Fasten präoperativ) Hypoglykämien auslösen. Zudem deuten tierexperimentelle Studien auf eine mögliche ungünstige Interferenz auf Hypoxie-bedingte Vasodilatation hin, was z. B. bei Patient:innen mit kritischer Koronardurchblutung Probleme verursachen könnte [139]. Es herrscht in der vorhandenen Literatur einheitlich die Empfehlung, Sekretagoga am Tag einer Operation zu pausieren bis eine orale Nahrungszufuhr wieder gewährleistet ist [57, 110, 138, 140].

Insulintherapie

Die klare Kennzeichnung und Dokumentation des Diabetestyps (insbesondere DMT1, DMT2, Diabetes mellitus Typ 3 (DMT3) und Gestationsdiabetes) im

perioperativen Kontext ist sinnvoll und wichtig, da insbesondere übergewichtige/adipöse Menschen mit DMT1 und DMT3 fälschlicherweise als Menschen mit DMT2 behandelt werden könnten [6, 74]. Es soll an dieser Stelle Erwähnung finden, dass perioperatives Auslassen einzelner Insulindosen, speziell bei Menschen mit DMT1, gravierende Akutkomplikationen nach sich ziehen kann. Die Angst vor prä- oder postoperativen Hypoglykämien und eine daraus resultierende ausgelassene Insulingabe kann bei DMT1 zu potenziell lebensbedrohlichen perioperativen diabetischen Ketoazidosen führen. Daher muss bei diesem Kollektiv das vorrangige perioperative Ziel sein, eine durchgängig adäquate Basalinsulinzufuhr zu gewährleisten, die eine stabile Stoffwechsellage ermöglicht und diabetische Akutkomplikationen vermeidet. Ein präoperativer Nüchternblutzucker im normoglykämen Zielbereich darf kein Grund für eine unzureichende Substitution des Basalinsulins mit konsekutiven absoluten, perioperativen Insulinmangelzuständen sein. Sollte es Hinweise für eine präoperativ zu hohe Basalinsulindosis geben (anamnestisch gehäufte Hypoglykämien), kann eine Dosisreduktion am Vorabend oder Tag der Operation sinnvoll sein. Im Optimalfall ist präoperativ jedoch bereits eine Evaluierung und gegebenenfalls Anpassung der Basaldosis (z. B. Basalratentest, CGM-Verlauf über Nacht) erfolgt [7, 59, 74, 138, 141].

Insulinpräparate sind vor allem bei schweren und längeren Eingriffen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung derzeit in der Regel die einzige therapeutische Option, perioperativ die Blutzuckerwerte zu kontrollieren [9, 16, 18]. Die randomisierte Multizenterstudie Rabbit 2 Surgery verglich Basis-Bolus-Therapie (Insulin Glargin und Glulisin) mit Korrektur durch Humaninsulin nach Schema vier Mal täglich hinsichtlich der Güte der Blutzuckereinstellung und postoperativer Komplikationen (Composite aus Wundinfektion, Pneumonie, Bakteriämie, Nieren- und respiratorisches Versagen) bei allgemeinchirurgischen Patient:innen mit DMT2. Hierbei zeigte sich, dass die mittlere Blutglukose gesenkt und der zusammengesetzte Endpunkt mit Basis-Bolus-Therapie signifikant seltener eintrat [142]. Auch eine später durchgeführte randomisierte Studie bestätigte die Überlegenheit von Basal-Bolus-Therapie oder Basal-Plus-Therapie (Basalinsulin und zusätzliche Dosen von kurzwirksamem Insulin Glulisin versus Korrektur durch Humaninsulin nach Schema) bei nicht-kardiochirurgischen Patient:innen mit DMT2 [143].

Bei großen Operationen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung ist eine an aktuell gemessene Blutglukosewerte adaptierte i.v. Verabreichung von kurzwirksamen Insulinanaloga die Therapie der Wahl. In der Regel sind Insulindosen von 1 bis 3 IE Insulin pro Stunde ausreichend, um die Blutglukose zu kontrollieren. Empfehlenswert ist die gleichzeitige Bereitstellung von i.v. Glukoseinfusionen (ggf. mit Kaliumzusatz), um hypoglykämische Werte rasch korrigieren zu können [144, 145]. Ab Beginn einer (i.v.) Insulintherapie sollte der Zielbereich der Blutglukose 140 bis 180 mg/dl sein.

Bei Patient:innen mit basalunterstützter oraler Therapie (BOT) kann bei Routineoperationen das abendliche bzw. morgendliche Basalinsulin in unveränderter Dosis appliziert werden, nachdem die orale Therapie (s. oben) präoperativ pausiert wurde. Engmaschige Blutglukose-Kontrollen perioperativ sind erforderlich, um allfällige Korrekturen mittels i.v. Glukoseinfusion bzw. subkutaner zusätzlicher Gabe von raschwirksamem Insulin bzw. Insulinanaloga zu gewährleisten. Eine Dosisreduktion des Basalinsulins um 20–25 % kann bei präoperativ eher niedrigen Blutzuckerwerten sinnvoll sein [21, 69, 146].

Patient:innen mit Basis-Bolus-Insulintherapie sollen bei Routineoperationen die vorgesehene Basalinsulindosis applizieren. Korrekturen der Blutglukosewertewerte erfolgen in Abhängigkeit von engmaschig durchgeführten Kontrollen mittels Glukoseinfusion oder kurzwirksamen Insulins [6, 144, 145].

Als Faustregel ist davon auszugehen, dass das Kohlenhydratäquivalent einer Kohlenhydrateinheit (KE = 10 g Kohlenhydrate [147]) den Blutglukosewert um 25 bis 50 mg/dl hebt, eine zusätzlich gespritzte Einheit kurzwirksames Insulin den Blutzucker um 25 bis 50 mg/dl senkt (in Abhängigkeit von Insulinresistenz, Verteilungsvolumen und wirksamer Diabetestherapie). Somit müssen pro peroral oder intravenös zugeführter KE etwa 1 bis 2 IE kurzwirksamen Insulins (prandiales Insulin) zusätzlich zum Basalinsulin verabreicht werden, um eine Euglykämie zu gewährleisten.

Patient:innen unter konventioneller Insulintherapie mit einem Mischinsulin sollen bei Routineoperationen auf ein langwirksames Insulin (1 oder 2 × täglich gespritzt) umgestellt werden, wobei die zu veranschlagende Insulindosis des langwirksamen Insulins etwa zwei Drittel der Standarddosis des ursprünglichen Mischinsulins betragen soll. Entsprechende Korrekturen mit i.v. Glukose und kurzwirksamem Insulin sind wie oben dargestellt durchzuführen [21].

Perioperative Insulinpumpentherapie & Künstliche Pankreassysteme

Bei großen bzw. langdauernden (> 2 h) Operationen sollten Patient:innen unter Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulininfusion, CSII) perioperativ mittels einer i.v.-Insulininfusionstherapie behandelt werden. Bei kurzdauernden (< 2 h), elektiven Eingriffen ist eine Fortführung der CSII denkbar [21, 148]. Die Steuerung der von Patient:innen benutzten Insulinpumpe kann für nichtversierte Personen komplex sein [149]. Die vorbekannte Basalrate der Pumpe kann als Maßstab für die erforderliche Dosis an kurzwirksamen Insulinanaloga pro Stunde für die i.v.-Infusion herangezogen werden. Alternativ ist

die Umstellung präoperativ von einer Insulinpumpe auf eine Basis-Bolus-Therapie anzudenken, wobei am Operationstag lediglich das Basalinsulin verabreicht wird [21, 148]. In Abhängigkeit von der Schwere und Dauer des geplanten Eingriffs, Vigilanz der Patient:innen und potenziellen Flüssigkeitsshifts ist eine Fortführung der CSII perioperativ denkbar. Eine klare Empfehlung zur Fortführung kann aus der derzeitigen Evidenzlage nicht abgeleitet werden, weshalb hier zu einer individuellen Entscheidung geraten wird [59, 148, 150]. Retrospektive Ereignisse einer chinesischen Arbeitsgruppe zeigten, dass eine CSII perioperativ die Glukosekontrolle versus Insulinspritzentherapie verbesserte und die postoperativen Infektionen verringerte, wobei der medizinische Gesamtaufwand nicht zunahm [151]. Ein aktuell publizierter Review postulierte die klinische Praktikabilität und Sicherheit einer fortgesetzten perioperativen subkutanen Insulininfusion unter bestimmten Rahmenbedingungen prinzipiell, wobei weitere prospektive Studien eingefordert werden [152]. Der perioperative Stellenwert von subkutanen automatisierten Insulinzufuhrsystemen (automated insulin delievery, AID) bzw. Hybrid closed-loop Systemen ist unzureichend durch Evidenz belegt. Hier soll jedenfalls erwähnt werden, dass der Einsatz von Hybrid closed-loop Systemen im intramuralen Bereich wie auch bei Dialysepflichtigkeit im Rahmen von Studien erfolgte und in diesen Kollektiven mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle assoziiert war [153, 154].

Bezüglich künstlicher Intelligenz (AI) im perioperativen Kontext gibt es rezent interessante Arbeiten: In Japan wird an sogenannten Bedside-Pankreassystemen geforscht, die perioperativ mittels AI Insulin und Glukose intravenös zuführen und in dieser Indikation eine stabile glykämische Kontrolle und reduzierte postoperative Infektionsraten zeigen konnten [155]. Die postoperative glykämische Kontrolle bei Herz-Thoraxchirurgie konnte in einer weiteren Arbeit mittels Bedside-AI verbessert werden, wobei die Ergebnisse unabhängig vom Diabetesstatus des eingeschlossenen Kollektivs waren [156]. Es wird darüber hinaus postuliert, dass durch den perioperativen Einsatz des oben angeführten künstlichen Pankreassystems postoperative Komplikationen reduziert werden könnten [157, 158]. Eine andere Studie zeigte bei einem kardiochirurgischen Kollektiv, dass automatisierte intravenöse Insulinzufuhr die Patient:innen im glykämischen Zielbereich halten konnte ohne Hypoglykämien zu erhöhen [159].

Zusatzmedikation

Aufgrund der häufig bestehenden Multimorbidität stehen viele Menschen mit Diabetes mellitus unter Begleittherapie mit Herzkreislauf-wirksamen Medikamenten (z. B. Präparate, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen bzw. Betablocker) und unter Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer in dualer Therapie, neue orale Antikoagulationen (NOAKs), Vitamin-K-Antagonisten, niedermolekulare Heparine usw.). Die Umstellung bzw. Pausierung dieser Medikamente ist in enger Absprache mit den behandelnden Teams der Chirurgie und Anästhesiologie zu bestimmen und muss sich am geschätzten Nutzen-Risiko-Profil für die Patient:innen orientieren. Im Zweifelsfall sind spezialisierte Ärzt:innen (z. B. Kardiolog:innen bei Zustand nach Stentimplantation) vor elektiven Eingriffen beizuziehen, um einerseits den günstigsten Operationstermin zu wählen bzw. ein optimales Management der gerinnungshemmenden Therapie festzulegen [4]. Einzelne Studien zu einer perioperativen Betablocker- bzw. Statintherapie werden kontroversiell diskutiert und lassen zum derzeitigen Stand keine klare Empfehlung zu [160–164].

Das international gängige Akronym „SADMANS“ umfasst Medikamentenklassen (Sulfonylharnstoffe, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Metformin, Angiotensinrezeptor-Blocker, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), SGLT2-Inhibitoren), die im Krankheitsfall als sogenannte „Sick Day Drugs“ pausiert werden sollten. Aus Sicht der Autor:innen ist auch im perioperativen Setting eine Pausierung dieser Klassen sinnvoll und das Akronym eine praktische Merkhilfe für die Aufklärung von Patient:innen. Jedoch sollte das präoperative Pausieren von Medikamenten immer interdisziplinär entschieden und jedenfalls Inhalt der präoperativen Anästhesievisite sein [4, 165, 166].

Empfehlungen

1. Menschen mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Menschen ohne Diabetes. Das Risiko für Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System, Nieren, die Nerven und Sinnesorgane. Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).
2. Präoperative Untersuchungen sind in Abhängigkeit vom Umfang der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus der Patient:innen in enger Kooperation mit Anästhesist:innen und Chirurg:innen zu erheben (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
3. Präoperativ sollte prinzipiell ein HbA1c-Wert von 7 % bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patient:innen, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8 % liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10 % sollten nur bei vitaler bzw.

dringlicher Operationsindikation durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C).
4. Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für Metformin wird bei Menschen mit Diabetes ohne Nierenfunktionseinschränkung ein Pausieren am Operationstag empfohlen, bei Nierenfunktionseinschränkung mit Akkumulationsgefahr 24 bis 48 h präoperativ. SGLT-2 Inhibitoren bei Menschen mit DMT2 sollen vor größeren, langdauernden Eingriffen in Allgemeinnarkose sowie bei perioperativer Insulindosisreduktion 72 h präoperativ, bei kurzdauernden Eingriffen in Regionalanästhesie zumindest 48 h und bei notfallmäßigen Operationen so zeitnah wie möglich pausiert werden. Ein Wiederbeginn der Therapie ist erst nach Stabilisierung der klinischen Akutsituation, Abklingen allfälliger Entzündungen und Normalisierung der Nierenfunktion zulässig. Bei kurzen operativen Eingriffen kann die orale Therapie nach unkompliziertem chirurgischen Verlauf und Aufnahme der Nahrungszufuhr wieder angesetzt werden. Bei längeren Operationen sollte frühestens am ersten postoperativen Tag die orale antidiabetische Therapie wiederverordnet werden. Eine Kontrolle der Nierenfunktionsparameter vor neuerlicher Gabe von Metformin ist dabei erforderlich (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C).
5. Insulinpräparate sind perioperativ (vor allem bei schweren und längeren Eingriffen mit protrahierter intensivmedizinischer Betreuung) derzeit die einzige therapeutische Option, um Blutzuckerwertewerte zu kontrollieren (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
6. Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechselentgleisung mit Blutglukosewerten zwischen 80 und 180 mg/dl. Bei kritisch Kranken (auf Intensivstationen) erfordern Blutglukosewerte über 180 mg/dl die Initialisierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie, unter welcher in weiterer Folge die Blutglukose zwischen 140 und 180 mg/dl gehalten werden soll (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).
7. Auf Normalstationen sollen perioperativ Blutzuckerwerte zwischen 80 und 180 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwerte über 180 mg/dl sind zu vermeiden bzw. über 200 mg/dl mittels Insulingabe zu therapieren (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C).
8. Der Einsatz von kontinuierlichen Glukosemesssystemen (CGM) im perioperativen Management kann derzeit nicht generell empfohlen werden. Potenziell interferierende Faktoren der CGM-Messgenauigkeit sowie die fehlende Zulassung in Österreich kommerziell erhältlicher Systeme für diese Indikation müssen beachtet werden. Ein Vorteil könnte bei Systemen mit Alarmfunktion in der Erkennung von bei punktuellen Messungen unerkannten Hypoglykämien liegen. (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C)
9. Bezüglich der perioperativen Insulinpumpentherapie (CSII) soll immer in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer des geplanten Eingriffs, Vigilanz der Patient:innen und potenziellen Flüssigkeitsverschiebungen entschieden werden. Bei großen bzw. langdauernden (>2 h) Operationen soll auf eine intravenöse Insulininfusion umgestellt werden, während bei kurzdauernden (<2 h), elektiven Eingriffen eine Fortführung der CSII denkbar ist. (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzklasse C)
10. Der perioperative Stellenwert von subkutanen automatisierten Insulinzufuhrsystemen (automated insulin delievery, AID) bzw. Hybrid closed-loop Systemen ist derzeit unzureichend durch Evidenz belegt. Auf individueller Entscheidungsbasis mit den behandelnden Teams der Anästhesiologie und Chirurgie werden im klinischen Alltag vorhandene Systeme bereits teilweise belassen und fortgeführt. (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C)
11. Der Einsatz künstlicher Intelligenz (AI) könnte zukünftig im perioperativen Diabetesmanagement (z. B. Bedside-Pankreassysteme mit stabiler glykämischer Lage) denkbar sein, jedoch ist aus derzeitiger Evidenzlage und Zulassungssituation eine Empfehlung nicht möglich. (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C)

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt A.-T. Kietaibl, J. Huber, M. Clodi, H. Abrahamian, B. Ludvik und P. Fasching geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119.
2. Jin X, Wang J, Ma Y, Li X, An P, Wang J, et al. Association between perioperative glycemic control strategy and mortality in patients with diabetes undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2020;11:513073.
3. Buggy DJ, Nolan R, Coburn M, Columb M, Hermanides J, Hollman MW, et al. Protocol for a prospective, international cohort study on the management and outcomes of perioperative care among European diabetic patients (MOPED). BMJ Open. 2021;11(9):e44394.
4. Österr. Ges. f. Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI). ÖGARI – Quellleitlinie zur präoperativen PatientInnenevaluierung (Juli 2011) inkl. Anamnesebogen. 2011. https://www.oegari.at/arbeitsgruppen/arge-praeoperatives-und-tagesklinisches-patientenmanagement/942. Zugegriffen: 17. Juni 2022.
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;(2):109.
6. Wallmeier M. Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus [Internet]. 2016. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/01_Stellungnahmen/2018/2018_Positionspapier_der_DDG_zur_Therapie_des_DM_im_Krankenhaus_2._revidierte_Fassung_Dreyer_2017_SV_30052017.pdf. Zugegriffen: 17. Juni 2022.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 16. Dezember 2021;45(Supplement_1):S244–53.
8. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. JAMA. 2020;324(3):279–90.
9. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. CCJM. 2009;76(10 suppl 4):S53–S9.
10. Kadoi Y. Perioperative Considerations in Diabetic Patients. Current Diabetes Reviews. 2010. https://doi.org/10.2174/157339910791658835.
11. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(6):407–65.
12. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021;44(11):2589–625.
13. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(2):416–24.
14. Authors/Task Force Members, Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383–431.
15. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043–9.
16. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006;355(18):1903–11.
17. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier AM, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Specific situations. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37:S31–S55.
18. Reddy P, Duggar B, Butterworth J. Blood glucose management in the patient undergoing cardiac surgery: a review. World J Cardiol. 2014;6(11):1209–17.
19. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and Coronavirus disease 2019. Diabetes Care. 2020;43(10):2339–44.
20. Galway U, Chahar P, Schmidt MT, Araujo-Duran JA, Shivakumar J, Turan A, et al. Perioperative challenges in management of diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. World J Diabetes. 2021;12(8):1255–66.
21. Dogra P, Jialal I. Diabetic perioperative management. In: StatPearls, Hrsg. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540965/.
22. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. Diabetes Care. 2010;33(8):1783–8.
23. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. Ann Surg. 2015;261(1):97–103.
24. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. Diabetes Care. 2015;38(9):1665–72.
25. Vervoort D, Lia H, Fremes SE. Sweet victory: optimizing glycemic control after coronary artery bypass grafting. J Card Surg. 2022;37(4):937–40.
26. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. J Surg Res. 2002;103(1):89–95.
27. Liu Q, Aggarwal A, Wu M, Darwish OA, Baldino K, Haug V, et al. Impact of diabetes on outcomes in breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2022;75(6):1793–804.
28. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. Diabet Med. 2012;29(4):420–33.
29. Pennington Z, Lubelski D, Westbroek EM, Ahmed AK, Passias PG, Sciubba DM. Persistent postoperative hyperglycemia as a risk factor for operative treatment of deep wound infection after spine surgery. Neurosurgery. 2020;87(2):211–9.
30. Levy N, Dhatariya K. Pre-operative optimisation of the surgical patient with diagnosed and undiagnosed diabetes: a practical review. Anaesthesia. 2019;74(S1):58–66.
31. Bennett SR, Alayesh YM, Algarni AM, et al. Effect of Acute Stress Glycemic Control and Long-Term Glycemic Control on the Incidence of Post-Operative Infection in Diabetics Undergoing Cardiac Surgery. Cureus. 2021;13(3):e14031. https://doi.org/10.7759/cureus.14031.

32. Zhang Y, Zheng QJ, Wang S, Zeng SX, Zhang YP, Bai XJ, et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Infect Control. 2015;43(8):810–5.
33. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(1):88–99.
34. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RLJ, Meng D, Gao H, Zhang S, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2014;97(6):2073–9.
35. Bustamante-Munguira J, Herrera-Gómez F, Ruiz-Álvarez M, Hernández-Aceituno A, Figuerola-Tejerina A. A new surgical site infection risk score: infection risk index in cardiac surgery. J Clin Med. 2019;8(4):480.
36. Ling ML, Apisarnthanarak A, Abbas A, Morikane K, Lee KY, Warrier A, et al. APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:174.
37. Duwayri Y, Jordan WD. Diabetes, dysglycemia, and vascular surgery. J Vasc Surg. 2020;71(2):701–11.
38. Chuang SC, Lee KT, Chang WT, Wang SN, Kuo KK, Chen JS, et al. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. J Formos Med Assoc. 2004;103(8):607–12.
39. Dougherty SM, Schommer J, Salinas JL, Zilles B, Belding-Schmitt M, Rogers WK, et al. Immediate preoperative hyperglycemia correlates with complications in non-cardiac surgical cases. J Clin Anesth. 2021;74:110375.
40. Garg R, Schuman B, Bader A, Hurwitz S, Turchin A, Underwood P, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. Ann Surg. 2018;267(5):858–62.
41. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(8):2101–28. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac278.
42. Kim HJ, Shim JK, Youn YN, Song JW, Lee H, Kwak YL. Influence of preoperative hemoglobin A1c on early outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;159(2):568–76.
43. Bhattacharya S, Kalra S, Kapoor N, Singla R, Dutta D, Aggarwal S, et al. Expert opinion on the preoperative medical optimization of adults with diabetes undergoing metabolic surgery. World J Diabetes. 2021;12(10):1587–621.
44. Godshaw BM, Ojard CA, Adams TM, Chimento GF, Mohammed A, Waddell BS. Preoperative glycemic control predicts perioperative serum glucose levels in patients undergoing total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2018;33(7):S76–S80.
45. Jehan F, Khan M, Sakran JV, Khreiss M, O'Keeffe T, Chi A, et al. Perioperative glycemic control and postoperative complications in patients undergoing emergency general surgery: what is the role of Plasma Hemoglobin A1c? J Trauma Acute Care Surg. 2018;84(1):112–7.
46. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. Diabetes Care. 2014;37(3):611–6.
47. Wong JKL, Ke Y, Ong YJ, Li H, Wong TH, Abdullah HR. The impact of preoperative glycated hemoglobin (HbA1c) on postoperative complications after elective major abdominal surgery: a meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2022;75(1):47–60.
48. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. Diabetes Care. 2018;41(4):782–8.
49. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, Mathur P, Novack V, Talmor D, et al. The association between preoperative hemoglobin A1C and postoperative glycemic variability on 30-day major adverse outcomes following isolated cardiac valvular surgery. Anesth Analg. 2017;124(1):16–22.
50. Morey-Vargas OL, Aminian A, Steckner K, Zhou K, Kashyap SR, Cetin D, et al. Perioperative management of diabetes in patients undergoing bariatric and metabolic surgery: a narrative review and the Cleveland Clinic practical recommendations. Surg Obes Relat Dis. 2022;18(8):1087–101. https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.05.008.
51. Lee A, Haddad D, Rybin D, Howell C, Ghaderi I, Berman S, et al. The impact of hemoglobin A1c on outcomes after lower extremity bypass. J Vasc Surg. 2021;73(4):1332–1339.e5.
52. Samuel N, Mustafa A, Hawkins H, Wei N, Boyle M, De Alwis N, et al. Influence of pre-operative HbA1c on Bariatric surgery outcomes—the Sunderland (UK) experience. Obes Surg. 2022;32(1):42–7.
53. Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, Pearson GJ. Association between hemoglobin A1c and major adverse coronary events in patients with diabetes following coronary artery bypass surgery. Pharmacotherapy. 2020;40(2):116–24.
54. Corazzari C, Matteucci M, Kołodziejczak M, Kowalewski M, Formenti AM, Giustina A, et al. Impact of preoperative glycometabolic status on outcomes in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;164(6):1950–60.e10. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.05.035.
55. Ayman G, Dhatariya K, Dhesi J, Lobo D, Graja A, Grocott M, et al. Guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and Emergency Surgery [Internet]. 2021. Verfügbar unter: https://www.cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2021-03/CPOC-Guideline%20for%20Perioperative%20Care%20for%20People%20with%20Diabetes%20Mellitus%20Undergoing%20Elective%20and%20Emergency%20Surgery.pdf. Zugegriffen: 26. Juni 2022.
56. Vongsumran N, Buranapin S, Manosroi W. Standardized glycemic management versus conventional glycemic management and postoperative outcomes in type 2 diabetes patients undergoing elective surgery. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:2593–601.
57. Rupprecht B, Stöckl A, Stöckl S, Dietrich C. Therapie des Diabetes mellitus in der perioperativen Medizin – ein Update. Anaesthesist. 2021;70(6):451–65.
58. Qi QYD, Kyi M, Pemberton E, Colman PG, Fourlanos S. The pro-diab Melbourne perioperative study: a structured pre-admission perioperative diabetes management plan to improve medication usage in elective surgery. Diabet Med. 2022;39(7):e14838.
59. Mader JK, Brix J, Aberer F, Vonbank A, Resl M, Pieber TR, et al. Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):200–11.
60. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):2968–79.
61. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. Diabetes Care. 2018;41(8):1579–89.
62. Kosiborod M, Gottlieb RK, Sekella JA, Peterman D, Grodzinsky A, Kennedy P, et al. Performance of the Medtronic Sentrino continuous glucose management (CGM) system

in the cardiac intensive care unit. Bmj Open Diabetes Res Care. 2014;2(1):e37.
63. Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, Singh LG, Albury B, Urrutia MA, et al. Accuracy of Dexcom G6 continuous glucose monitoring in non–critically ill hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care. 2021;44(7):1641–6.
64. Sweeney AT, Pena S, Sandeep J, Hernandez B, Chen Y, Breeze JL, et al. Use of a continuous glucose monitoring system in high-risk hospitalized noncritically ill patients with diabetes after cardiac surgery and during their transition of care from the intensive care unit during COVID-19: a pilot study. Endocr Pract. 2022;28(6):615–21.
65. Siegelaar SE, Barwari T, Hermanides J, van der Voort PHJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Microcirculation and its relation to continuous subcutaneous glucose sensor accuracy in cardiac surgery patients in the intensive care unit. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146(5):1283–9.
66. Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J. Accuracy of 2 different continuous glucose monitoring systems in patients undergoing cardiac surgery. J Diabetes Sci Technol. 2016;11(1):108–16.
67. Carlsson CJ, Nørgaard K, Oxbøll AB, Søgaard MIV, Achiam MP, Jørgensen LN, et al. Continuous glucose monitoring reveals perioperative hypoglycemia in most patients with diabetes undergoing major surgery: a prospective cohort study. Annals of surgery.. http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/9000/Continuous_Glucose_Monitoring_Reveals.93241.aspx (Erstellt: 10. März 2022). Zugegriffen: 14. Juni 2022.
68. Palermo NE, Garg R. Perioperative management of diabetes mellitus: novel approaches. Curr Diab Rep. 2019;19(4):14.
69. Ruzycki SM, Harrison T, Cameron A, Helmle K, McKeen J. Perioperative Glycemic management for patients with and without diabetes: a review for internists. Can J Gen Intern Med. 2021;16(1):17–23.
70. Arrighi-Allisan AE, Neifert SN, Gal JS, Zeldin L, Zimering JH, Gilligan JT, et al. Diabetes is predictive of postoperative outcomes and readmission following posterior lumbar fusion. Global Spine J. 2022;12(2):229–36.
71. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):423–30.
72. Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. Arch Intern Med. 1999;159(20):2405–11.
73. Nair BG, Neradilek MB, Newman SF, Horibe M. Association between acute phase perioperative glucose parameters and postoperative outcomes in diabetic and non-diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. Am J Surg. 2019;218(2):302–10.
74. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;109.
75. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-hospital management of diabetes. Can J Diabetes. 2018;42:S115–S23.
76. Australian Diabetes Society. Peri-operative diabetes management guidelines. 2012.
77. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009;180(8):821–7.
78. Clodi M, Resl M, Abrahamian H, Föger B, Weitgasser R. Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):218–20.
79. Jauch KW. Hunger und Postaggressions-/ Stressstoffwechsel. In: Stein J, Jauch KW, Hrsg. Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. S. 214–29. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55896-2_13.
80. Hermanides J, Qeva E, Preckel B, Bilotta F. Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. Minerva Anestesiol. 2018;84(10):1178–88.
81. Greco G, Ferket BS, D'Alessandro DA, Shi W, Horvath KA, Rosen A, et al. Diabetes and the association of postoperative hyperglycemia with clinical and economic outcomes in cardiac surgery. Diabetes Care. 2016;39(3):408–17.
82. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012; https://doi.org/10.1002/14651858.CD007315.pub2/full.
83. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345(19):1359–67.
84. The NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283–97.
85. Lai J, Li Q, He Y, Zou S, Bai X, Rastogi S. Glycemic control regimens in the prevention of surgical site infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Front Surg. 2022;9:855409.
86. Lake A, Arthur A, Byrne C, Davenport K, Yamamoto JM, Murphy HR. The effect of hypoglycaemia during hospital admission on health-related outcomes for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2019;36(11):1349–59.
87. Devanesan A, Lloyd J, Samad H, Saha S. Glycaemic control in intensive care: everything in moderation. J Intensive Care Soc. 2016;17(4):280–3.
88. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KYB, Glyde DW, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2011;6:3.
89. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland diabetic project. Endocr Pract. 2004;10:21–33.
90. Yong PH, Weinberg L, Torkamani N, Churilov L, Robbins RJ, Ma R, et al. The presence of diabetes and higher HbA1c are independently associated with adverse outcomes after surgery. Diabetes Care. 2018;41(6):1172–9.
91. Newman JD, Wilcox T, Smilowitz NR, Berger JS. Influence of diabetes on trends in perioperative cardiovascular events. Diabetes Care. 2018;41(6):1268–74.
92. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. Diabetes Care. 2018;41(10):2127–35.
93. Magee F, Bailey M, Pilcher DV, Mårtensson J, Bellomo R. Early glycemia and mortality in critically ill septic patients: Interaction with insulin-treated diabetes. J Crit Care. 2018;45:170–7.
94. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Hafeez S, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Stress hyperglycemia in general surgery: why should we care? J Diabetes Complications. 2018;32(3):305–9.
95. Kurisu K, Tsurutani Y, Inoue K, Hoshino Y, Saiki F, Yoshiuchi K. Intra-individual association between C-reactive protein and insulin administration in postoperative lumbar

spinal canal stenosis patients: a retrospective cohort study. J Diabetes Investig. 2020;11(4):980–4.
96. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. 2009;373(9677):1798–807.
97. Metformin. https://www.basg.gv.at/metformin. Zugegriffen: 27. Juni 2022.
98. Biguanides and lactic acidosis in diabetics. Br Med J. 1977;2(6100):1436. https://doi.org/10.1136/bmj.2.6100.1436.
99. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, Broe MED, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1502–12.
100. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20–9.
101. Gasanova I, Meng J, Minhajuddin A, Melikman E, Alexander JC, Joshi GP. Preoperative continuation versus interruption of oral hypoglycemics in type 2 diabetic patients undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial. Anesth Analg. 2018;127(4):e54.
102. Hulst AH, Polderman JAW, Ouweneel E, Pijl AJ, Hollmann MW, DeVries JH, et al. Peri-operative continuation of metformin does not improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(3):749–52.
103. Pontes JPJ, Mendes FF, Vasconcelos MM, Batista NR. Evaluation and perioperative management of patients with diabetes mellitus. A challenge for the anesthesiologist. Braz J Anesthesiol. 2018;68(1):75–86.
104. Hulst AH, Plummer MP, Hollmann MW, DeVries JH, Preckel B, Deane AM, et al. Systematic review of incretin therapy during peri-operative and intensive care. Crit Care. 2018;22(1):299.
105. Macdonald JJ, Neupane S, Gianchandani RY. The potential role of incretin therapy in the hospital setting. Clin Diabetes Endocrinol. 2015;1:4.
106. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al. Glycaemic efficacy and safety of Linagliptin compared to basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicenter randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):837–43.
107. Fayfman M, Davis G, Duggan E, Urrutia M, Chachkhiani D, Schindler J, et al. Sitagliptin for prevention of stress hyperglycemia in patients without diabetes undergoing general surgery: a pilot randomized study. J Diabetes Complications. 2018;32(12):1091–6.
108. Cardona S, Tsegka K, Pasquel FJ, Jacobs S, Halkos M, Keeling WB, et al. Sitagliptin for the prevention and treatment of perioperative hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2021;23(2):480–8.
109. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):125–33.
110. Preiser JC, Provenzano B, Mongkolpun W, Halenarova K, Cnop M. Perioperative management of oral glucose-lowering drugs in the patient with type 2 diabetes. Anesthesiology. 2020;133(2):430–8.
111. Hulst AH, Visscher MJ, Godfried MB, Thiel B, Gerritse BM, Scohy TV, et al. Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients: a multicentre randomized superiority trial. Diabetes Obes Metab. 2020;22(4):557–65.
112. Makino H, Tanaka A, Asakura K, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study). Diabet Med. 2019;36(12):1621–8.
113. Polderman JAW, van Steen SCJ, Thiel B, Godfried MB, Houweling PL, Hollmann MW, et al. Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose–insulin–potassium infusion or intravenous insulin bolus regimens: a randomised controlled trial. Anaesthesia. 2018;73(3):332–9.
114. Polderman JA, Houweling PL, Hollmann MW, DeVries JH, Preckel B, Hermanides J. Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes–PILGRIM trial. BMC Anesthesiol. 2014;14(1):91.
115. Wolf P, Fellinger P, Pfleger L, Beiglböck H, Krumpolec P, Barbieri C, et al. Gluconeogenesis, but not glycogenolysis, contributes to the increase in endogenous glucose production by SGLT-2 inhibition. Diabetes Care. 2021;44(2):541–8.
116. Menghoum N, Oriot P, Hermans MP. Clinical and biochemical characteristics and analysis of risk factors for euglycaemic diabetic ketoacidosis in type 2 diabetic individuals treated with SGLT2 inhibitors: A review of 72 cases over a 4.5-year period. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2021;15(6):102275.
117. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. Diabetes Obes Metab. 2018;20(1):25–33.
118. Kietaibl AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. Acute abdomen as a side-effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic patients. Br J Surg. 2021;108(12):e409. https://doi.org/10.1093/bjs/znab390.
119. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. Anaesthesia. 2018;73(8):1008–18.
120. Bamgboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(5):651–7.
121. Thiruvenkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. Br J Anaesth. 2019;123(1):27–36.
122. Kietaibl AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. New diabetic medication sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors can induce euglycemic ketoacidosis and mimic surgical diseases: a case report and review of literature. Front Surg. 2022;9:828649.
123. Pontes JPJ, de Melo CS, Arantes FBB, de Souza Ramos JTG, Módolo NSP, Navarro E Lima LH. Perioperative euglycemic diabetic ketoacidosis following use of SGLT-2 inhibitors after cardiac surgery. J Clin Anesth. 2021;71:110201.
124. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. Am J Emerg Med. 2021;44:157–60.
125. Lau A, Bruce S, Wang E, Ree R, Rondi K, Chau A. Perioperative implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a case series of euglycemic diabetic ketoacidosis in three patients after cardiac surgery. J Can Anesth. 2018;65(2):188–93.

126. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021;372:m4573.
127. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE, SGLT2 Inhibitors. A systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. Pharmacotherapy. 2017;37(2):187–94.
128. Seki H, Kuratani N, Shiga T, Iwasaki Y, Karita K, Yasuda K, et al. Multicentre prospective observational study of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated postoperative ketoacidosis: the SAPKA study protocol. Bmj Open. 2021;11(11):e49592.
129. Somagutta MR, Agadi K, Hange N, Jain MS, Batti E, Emuze BO, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. Cureus. 13(3).. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012260/. Zugegriffen: 19. Apr. 2021.
130. DeCou JA, Sams SH. New diabetes medications raise new perioperative concerns for the anesthesiologist. Anesth Analg. 2018;126(2):390–2.
131. Khan NA, Ghali WA, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. 2021. https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-blood-glucose-in-adults-with-diabetes-mellitus/print. Zugegriffen: 13. Juni 2022.
132. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. Endocr Pract. 2016;22(6):753–62.
133. Australian Diabetes Society. Severe euglycaemic ketoacidosis with SGLT2 inhibitor use in the perioperative period. 2018. https://diabetessociety.com.au/documents/2018_ALERT-ADS_SGLT2i_PerioperativeKetoacidosis_v3__final2018_02_14.pdf. Zugegriffen: 8. Juni 2021.
134. Traill DR. Severe euglycaemic ketoacidosis with SGLT2 inhibitor use in the perioperative period.. http://www.anzca.edu.au/documents/alert-dka-and-oral-hypoglycaemics-20180215.pdf. Zugegriffen: 8. Juni 2021.
135. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care. 2015;38(9):1687–93.
136. Peacock SC, Lovshin JA, Cherney DZI. Perioperative considerations for the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. Anesth Analg. 2018;126(2):699–704.
137. FDA. Research C for DE and. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. 2021. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious. Zugegriffen: 5. Juni 2021.
138. Himes CP, Ganesh R, Wight EC, Simha V, Liebow M. Perioperative evaluation and management of endocrine disorders. Mayo Clin Proc. 2020;95(12):2760–74.
139. Miura H, Wachtel RE, Loberiza FR, Saito T, Miura M, Nicolosi AC, et al. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles. Circ Res. 2003;92(2):151–8.
140. Kuzulugil D, Papeix G, Luu J, Kerridge RK. Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications. Curr Opin Anesthesiol. 2019;32(3):398–404.
141. Neubauer KM, Schaupp L, Plank J, Augustin T, Mautner SI, Tschapeller B, et al. Failure to control hyperglycemia in noncritically ill diabetes patients despite standard glycemic management in a hospital setting. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(2):402–9.
142. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of Basal-Bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes Care. 2011;34(2):256–61.
143. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. Diabetes Care. 2013;36(8):2169–74.
144. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive Intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. Ann Intern Med. 2007;146(4):233–43.
145. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(8):556–69.
146. Demma LJ, Carlson KT, Duggan EW, Morrow JG, Umpierrez G. Effect of basal insulin dosage on blood glucose concentration in ambulatory surgery patients with type 2 diabetes. J Clin Anesth. 2017;36:184–8.
147. Diätologen: Neuerscheinung - neue Kohlenhydrattabelle.. https://www.diaetologen.at/news-detailansicht/artikel/neuerscheinung-neue-kohlenhydrattabelle/. Zugegriffen: 19. Juni 2022.
148. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of type 1 diabetes in the hospital setting. Curr Diab Rep. 2017;17(10):98.
149. Nassar AA, Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, Apsey HA, Schlinkert RT, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. Endocr Pract. 2012;18(1):49–55.
150. Partridge H, Perkins B, Mathieu S, Nicholls A, Adeniji K. Clinical recommendations in the management of the patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy in the perioperative period: a primer for the anaesthetist. Br J Anaesth. 2016;116(1):18–26.
151. Mou Y, Ma D, Zhang J, Tao J, He W, Li W, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion reduces the risk of postoperative infection. J Diabetes. 2020;12(5):396–405.
152. Kietaibl AT, Kietaibl S. Anästhesiologische Perspektive zum perioperativen Management bei kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII): Stoppen oder fortführen? Wien Med Wochenschr. 2020;170(7):155–67.
153. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Andereggen E, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery for Glycemic control in noncritical care. N Engl J Med. 2018;379(6):547–56.
154. Boughton CK, Tripyla A, Hartnell S, Daly A, Herzig D, Wilinska ME, et al. Fully automated closed-loop glucose control compared with standard insulin therapy in adults with type 2 diabetes requiring dialysis: an open-label, randomized crossover trial. Nat Med. 2021;27(8):1471–6. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01453-z.
155. Hanazaki K, Tanioka N, Munekage M, Uemura S, Maeda H. Closed-loop artificial endocrine pancreas from Japan. Artif Organs. 2021;45(9):958–67.
156. Shin U, Naoko H, Michinori T, Yuya K, Yuka S, Yuki N, et al. Utility of bedside artificial pancreas for postopera-

tive glycemic control in cardiac surgery. J Artif Organs. 2021;24(2):225–33.
157. Yoshimoto T, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Saito Y, Yamada S, et al. Impact of using a perioperative artificial endocrine pancreas in pancreatic resection. Ann Gastroenterol Surg. 2020;4(5):591–6.
158. Akabori H, Tani M, Kitamura N, Maehira H, Imashuku Y, Tsujita Y, et al. Perioperative tight glycemic control using artificial pancreas decreases infectious complications via suppression of inflammatory cytokines in patients who underwent pancreaticoduodenectomy: A prospective, nonrandomized clinical trial. Am J Surg. 2020;220(2):365–71.
159. Kaddoum R, Khalili A, Shebbo FM, Ghanem N, Daher LA, Ali AB, et al. Automated versus conventional perioperative glycemic control in adult diabetic patients undergoing open heart surgery. BMC Anesthesiol. 2022;22:184.
160. Friedell ML, Van Way CW III, Freyberg RW, Almenoff PL. β-Blockade and Operative Mortality in Noncardiac Surgery: Harmful or Helpful? JAMA Surg. 2015;150(7):658–63.
161. Barakat AF, Saad M, Abuzaid A, Mentias A, Mahmoud A, Elgendy IY. Perioperative Statin therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):818–25.
162. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9627):1839–47. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
163. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al. Effect of perioperative β blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. BMJ. 2006;332(7556):1482.
164. Putzu A, de Carvalho e Silva CMPD, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intensive Care. 2018;8:95.
165. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Sick-Day Medication List. Canadian Journal of Diabetes. 2018;42:S316.
166. Bischoff M. Perioperativer Umgang mit Begleitmedikation. In: Bischoff M, Graf BM, Redel A, Hrsg. Perioperativer Umgang mit Begleitmedikation. 2019. S. 560–71.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S272–S274
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02173-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2023)

M. Clodi · M. Resl · H. Abrahamian · B. Föger · R. Weitgasser

Angenommen: 22. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Bei kritisch kranken PatientInnen kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie welche eindeutig mit einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert ist. Der aktuell verfügbaren Datenlage entsprechend sollte eine intravenöse Insulintherapie bei Blutzuckerwerten >180 mg/dl begonnen werden und ein Zielbereich zwischen meist 140–180 mg/dl angestrebt werden.

Schlüsselwörter Hyperglykämie · Stresshyperglykämie · Kritisch Kranke · Blutzuckertherapie

Hyperglycemia in critically ill

Summary In critical illness hyperglycemia is associated with increased mortality. Based on the currently available evidence, an intravenous insulin therapy should be initiated when blood glucose is above 180 mg/dl. After initiation of insulin therapy blood glucose should be maintained between 140 and 180 mg/dl.

Keywords Hyperglycemia · Stresshyperglycemia · Critically ill · Glucose management

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz (JKU Linz), Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
Martin.clodi@jku.at

H. Abrahamian
Privates Institut für Medizin&NLP, wissenschaftliches Institut gemäß BundesstatistikG 2008 ÖNACE-CODE: 72.19-0, Wien, Österreich

B. Föger
Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Pfarrkirchen, Pfarrkirchen, Deutschland

R. Weitgasser
Kompetenzzentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich

Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Diese Leitlinie wurde für die Therapie von Erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen erstellt. Seit dem Jahr 2019 haben sich basierend auf der nun aktuellen Datenlage die prinzipiellen Empfehlungen nicht wesentlich verändert.

Bei akut kranken PatientInnen kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche die Mortalitätsrate unabhängig von einem vorbekannten Diabetes mellitus erhöht. Generell bewirkt die Hyperglykämie eine Vielzahl an Komplikationen wie beispielsweise eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate oder eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen. Weiters wirkt die Hyperglykämie proinflammatorisch und verzögert die Wundheilung [1].

Die Dekompensation eines bereits vorhandenen Diabetes ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Hyperglykämien bei kritisch kranken Patienten. Generell werden 3 unterschiedliche Ätiologien in der Literatur beschrieben.

- Patienten mit bereits bekanntem Diabetes.
- Patienten mit noch unerkanntem Diabetes.
- krankheitsassoziierte Hyperglykämie, welche nach Entlassung nicht mehr nachweisbar ist.

Eine Unterscheidung der beschriebenen Ätiologien kann mit Hilfe der Anamnese, bzw. des HbA1c Wertes erfolgen, wobei bei einem HbA1c-Wert >6,5 % mit hoher Sicherheit von einem primär unerkanntem Diabetes auszugehen ist [2].

Aus heutiger Sicht ist nicht eindeutig geklärt, ob die Hyperglykämie während eines Aufenthaltes auf der Intensivstation immer als Prädiabetes zu werten ist, da nur ein geringer Anteil dieser Patienten nach Entlassung tatsächlich einen manifesten Diabetes mellitus entwickelt. Dennoch ist nach vollständiger Genesung eine formelle Diagnostik erforderlich.

In Analogie zu den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association sollte eine Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten ab Blutglukosewerten ≥ 180 mg/dl initiiert werden. Nach Beginn der Insulintherapie liegt der Glukose-Zielbereich zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl. Basierend auf der heute verfügbaren Datenlage gilt die kontinuierliche Insulininfusion nach wie vor als Mittel der Wahl für die optimale Blutzuckertherapie [2, 3]. Für die Auswahl des Insulins (Human- oder Analoginsulin) gibt es derzeit keine konklusiven Daten, welche vorteilhafte Effekte einer Therapie mit Analoginsulinen im Vergleich zu Humaninsulinen belegen.

Die wissenschaftliche Evidenz für diese Empfehlungen, wurde durch zahlreiche große Studien und Metaanalysen geschaffen [4–6]. Dennoch wird die Qualität der Daten darunter auch die der NICE-Sugar Studie und der „Van den Berghe“ Studien in einer Empfehlung des American College of Physicians als mittelmäßig eingestuft [5]. Dieser Empfehlung zu Folge existiert bis heute keine einzige Arbeit, deren Evidenz als hochwertig zu beurteilen wäre.

Im Rahmen der NICE-Sugar Studie (6104 Patienten), welche zu den aktuellsten, und auch größten Studien zählt, wurden die Effekte unterschiedlicher Blutzuckerzielwerte auf Mortalität untersucht. Am Beginn der Studie wurden die Patienten in eine intensivierte Therapiegruppe (81–108 mg/dl), und eine Standard-Therapiegruppe (144–180 mg/dl) randomisiert. Die Patienten der intensivierten Therapiegruppe hatten verglichen mit den Patienten der Standardgruppe eine signifikant höhere 90-Tage Mortalitätsrate (27,5 % vs. 24,9 %). Dieser Effekt war unabhängig von der Art der Intensivstation (Intern oder Chirurgisch). Die Frequenz schwerer Hypoglykämien war in der intensivierten Therapiegruppe mit 6,8 % signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 0,5 %. Die genauen Ursachen für die gesteigerte Mortalität in der intensivierten Therapiegruppe sind allerdings unklar [7].

Entgegen dieser Ergebnisse konnte eine Studie von Van den Berghe und Kollegen eine Reduktion der Mortalität durch eine intensivierte Blutzuckertherapie bei Patienten, einer chirurgischen Intensivstation darstellen [8]. In dieser Studie wurden Blutzuckerwerte zwischen 80 und 110 mg/dl angestrebt.

Eine Metaanalyse von Griesdale und Kollegen, welche die Daten aller wichtigen Studien beinhaltet, konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 7 % bewirkt durch eine intensivierte Insulintherapie zeigen [4].

Die meisten Studien haben belegt, dass eine intensivierte Therapie das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich erhöht.

Entsprechend dieser Metaanalyse und den Daten von Van den Berghe profitieren gerade Patienten chirurgischer Intensivstationen am meisten von einer strikten Blutglukosekontrolle (Relatives Risiko 0,63).

Bei Patienten internistischer Intensivstationen lag das relative Risiko bei 1,0. Somit konnten weder vorteilhafte noch negative Effekte dargestellt werden.

In jedem Fall sollte ein Blutzuckerwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden [2].

Dies gilt besonders deshalb, weil gerade bei intensivpflichtigen PatientInnen zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien vorliegen. Zu diesen Faktoren gehören ein reduzierter Ernährungszustand, Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Leber- und Niereninsuffizienz, Malignome, Infektionen oder Sepsis. Weiters können Hypoglykämien durch plötzliche Reduktion von hohen Glukokortikoidtherapiedosen, Übelkeit und Erbrechen und Modifikationen der enteralen und parenteralen Therapie getriggert werden (z. B. Pausierung der kontinuierlichen, enteralen Ernährung, bzw. vor Interventionen Gastroskopie, Extubationsversuch). Hypoglykämien sollten bereits vor ihrem Auftreten antizipiert werden, und eine Modifikation der Therapie noch vor Beginn der Episode erfolgen.

Regelmäßige Blutglukosekontrollen sollten bei oraler Ernährung alle 4–6 h erfolgen. Wird ein Patient mittels kontinuierlicher Insulinsubstitution behandelt, sollte die Blutglukose je nach Blutzuckerspiegel, Insulindosis und Stabilität des Verlaufs alle 30 min bis 3 h gemessen werden. Weiterhin liegen für Continuous Glucose Monitoring Systeme (CGM) und Flash Glucose Monitoring Systeme (FGM) keine Zulassungen für die Anwendung bei kritisch kranken PatientInnen vor. Dennoch existieren bereits eindrückliche Daten, welche die Reduktion von schweren Hypoglykämien belegen [9].

Zur Vermeidung von Hyperglykämien nach Beendigung der intravenösen Insulintherapie wird die Anwendung eines standardisierten Transitionsprotokolles empfohlen. Falls erforderlich soll ein entsprechendes Basalinsulin bereits 2–4 h vor der Beendigung der intravenösen Insulingabe appliziert werden.

Empfehlungen

- Initiierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie bei Blutzuckerwerten um 180 mg/dl (venöses Plasma) (Evidenzlevel A).
- Unter der Insulintherapie sollten Blutglukosewerte zwischen 140–180 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel A).
- In bestimmten Kollektiven (chirurgische Intensivstation, elektive Eingriffe) sollten Blutzuckerwerte zwischen 110–140 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel C).

- Die intravenöse Insulintherapie gilt als Mittel der Wahl bei kritisch kranken PatientInnen.
- Regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerwerte; besonders bei Patienten mit hohem Risiko für Hyperglykämie (Evidenzlevel B)
  - Parenterale Ernährung
  - Glukokortikoidtherapie
  - Immunsuppressive Medikamente
  - Octreotid
- HbA_{1c}-Bestimmung (bei Aufnahme)
- Formelle Glukosediagnostik nach Transfer oder Entlassung
- Rasches, effektives Management von Hypoglykämien
- Weiterhin liegen für Continuous Glucose Monitoring Systeme (CGM) und Flash Glucose Monitoring Systeme (FGM) keine Zulassungen für die Anwendung bei kritisch kranken Patienten vor.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt B. Föger hat von folgenden Unternehmen, die teilweise auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi. M. Clodi, M. Resl, H. Abrahamian und R. Weitgasser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:1089–101.
2. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? J Clin Invest. 2016;126(1):23–31.
3. American Diabetes A. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S173–S81.
4. Griesdale DE, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009;180(8):821–7.
5. Qaseem A, et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011;154(4):260–7.
6. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(8):933–44.
7. Finfer S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283–97.
8. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. Clin Cornerstone. 2003;5(2):56–63.
9. Holzinger U, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. Diabetes Care. 2010;33(3):467–72.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S275–S285
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02185-5

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (Update 2023)

Alexandra Kautzky-Willer · Michael Leutner · Heidemarie Abrahamian · Lisa Frühwald · Fritz Hoppichler · Monika Lechleitner · Jürgen Harreiter

Angenommen: 1. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Metabolische Erkrankungen beeinflussen das Leben von Männern und Frauen in den verschiedenen Lebensabschnitten in unterschiedlicher und vielfältiger Weise und stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind mit den unterschiedlichen Bedürfnissen von Männern und Frauen im klinischen Alltag konfrontiert. Geschlechtsspezifische Unterschiede beeinflussen die Pathophysiologie, das Screening und die Diagnose von Krankheiten, sowie Behandlungsstrategien und die Entwicklung von Komplikationen und die Mortalitätsraten. Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel, die Regulation von Energiehaushalt und Körperfettverteilung sowie damit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen werden stark von Steroid- und Sexualhormonen beeinflusst. Zusätzlich spielen Erziehung, Einkommen und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Adipositas und Diabetes und müssen bei geschlechtsspezifischer Betrachtung mitberücksichtigt werden. Männer weisen im jüngeren Alter und bei niedrigerem BMI ein höheres Risiko für Typ 2 Diabetes auf als Frauen, die wiederum von einem starken Anstieg im Risiko für Diabetes-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen nach der Menopause betroffen sind. Frauen dürften durch Diabetes auch etwas mehr Lebensjahre verlieren als Männer, wobei die höhere Mortalität hauptsächlich auf vaskuläre Komplikationen zurückgeführt werden kann. Bei Männern mit Diabetes scheint dafür der Mortalitätsanstieg durch Krebs gewichtiger als bei Frauen zu sein. Bei Frauen sind Prädiabetes und Diabetes meist mit mehr vaskulären Risikofaktoren assoziiert wie erhöhte Inflammationsparameter, prothrombotische Veränderungen und höherem Blutdruck. Sie weisen deshalb ein relativ höheres vaskuläres Risiko auf. Frauen sind öfter stark übergewichtig und weniger körperlich aktiv, obwohl sie sogar noch mehr als Männer von einem höheren Bewegungsausmaß in ihrer Gesundheit und Lebenserwartung profitieren dürften. In Gewichtsreduktionsprogrammen verlieren Männer häufig mehr Gewicht als Frauen. Frauen und Männern profitieren gleich gut von Präventionsprogrammen mit etwa 40 % Risikoreduktion für Typ 2 Diabetes nach 3 Jahren. Langzeitdaten konnten bisher eine Reduktion der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität nur bei Frauen zeigen. Frauen weisen öfter eine gestörte Glukosetoleranz, Männer hingegen erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel auf. Eine Anamnese eines Gestationsdiabetes oder polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) sowie höhere Androgenspiegel, und erniedrigte Östrogenspiegel stellen bei Frauen, das Vorhandensein einer erektilen Dysfunktion oder erniedrigter Testosteronspiegel bei Männern, wichtige geschlechtsspezifische Diabetes-

Univ.-Prof.in Dr.in A. Kautzky-Willer (✉) · M. Leutner · J. Harreiter
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

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

L. Frühwald
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

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

M. Lechleitner
Avomed-Arbeitskreis für Vorsorgemedizin und Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

risikofaktoren dar. Viele Studien zeigen des Weiteren, dass Frauen in der Therapie weniger oft die Zielwerte für HbA_{1c}, LDL-Cholesterin oder Blutdruck erreichen, wobei die Ursachen unklar sind. Generell sollen in der medikamentösen Behandlung geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung, Pharmakokinetik und in den Nebenwirkungen mehr Beachtung finden.

Schlüsselwörter Geschlechterdifferenz · Diabetes · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Diabeteskomplikationen · Prävention

Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus—clinical recommendations (Update 2023)

Summary Metabolic diseases dramatically affect the life of men and women from infancy up to old age in different and manifold ways and are a major challenge for the healthcare system. The treating physicians are confronted with the different needs of women and men in the clinical routine. Gender-specific differences affect pathophysiology, screening, diagnostic and treatment strategies of diseases as well as the development of complications and mortality rates. Impairments in glucose and lipid metabolism, regulation of energy balance and body fat distribution and therefore the associated cardiovascular diseases, are greatly influenced by steroidal and sex hormones. Furthermore, education, income and psychosocial factors play an important role in the development of obesity and diabetes differently in men and women. Males appear to be at greater risk of diabetes at a younger age and at a lower body mass index (BMI) compared to women but women feature a dramatic increase in the risk of diabetes-associated cardiovascular diseases after the menopause. The estimated future years of life lost owing to diabetes is somewhat higher in women than men, with a higher increase in vascular complications in women but a higher increase of cancer deaths in men. In women prediabetes or diabetes are more distinctly associated with a higher number of vascular risk factors, such as inflammatory parameters, unfavourable changes in coagulation and higher blood pressure. Women with prediabetes and diabetes have a much higher relative risk for vascular diseases. Women are more often morbidly obese and less physically active but may have an even greater benefit in health and life expectation from increased physical activity than men. In weight loss studies men often showed a higher weight loss than women; however, diabetes prevention is similarly effective in men and women with prediabetes with a risk reduction of nearly 40%. Nevertheless, a long-term reduction in all cause and cardiovascular mortality was so far only observed in women. Men predominantly feature increased fasting blood glucose levels, women often show impaired glucose tolerance. A history of gestational diabetes or polycystic ovary syndrome (PCOS) as well as increased androgen levels and decreased estrogen levels in women and the presence of erectile dysfunction or decreased testosterone levels in men are important sex-specific risk factors for the development of diabetes. Many studies showed that women with diabetes reach their target values for HbA_{1c}, blood pressure and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol less often than their male counterparts, although the reasons are unclear. Furthermore, sex differences in the effects, pharmacokinetics and side effects of pharmacological treatment should be taken more into consideration.

Keywords Sex and Gender · Diabetes · Cardiovascular disease · Diabetes-related complications · Prevention

Grundsatzstatement

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

Epidemiologie

In Österreich liegt die Lebenserwartung der Frauen 2020 bei 83,7 Jahren und bei Männern bei 78,9 Jahren. Die Diabetesprävalenz von 20- bis 79-jährigen Frauen lag 2021 bei geschätzt 10,2 %, was geringfügig niedriger ist als jene der Männer mit 10,8 %. Weltweit haben etwa 17,7 Mio. mehr Männer Diabetes als Frauen [2]. Diabetes ist bei Frauen einer der stärksten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die insgesamt 38,7 % der Todesursachen der Frauen und 32,5 % der Männer in Österreich 2020 ausmachten [3, 4]. In einer gepoolten Analyse prospektiver Studien war die Mortalitätsrate bei Männern mit Diabetes krebsbedingt und bei Frauen mit Diabetes vaskulär bedingt besonders stark erhöht im Vergleich zu Gruppen ohne Diabetes gleichen Geschlechts [5].

Ein niedriger Sozialstatus und schlechte Bildung sind mit einem höheren Risiko für Diabetes verbunden. Auswertungen aus der Gesundheitsbefragung in Österreich 2007 ergaben außerdem, dass der inverse Zusammenhang zwischen Bildungsgrad und Auftreten von Übergewicht und Diabetes bei Frauen stärker ist als bei Männern [6].

Klassifikation und Diagnose

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich mit einem leichten männlichen Überhang. Lediglich im

Kindesalter sind bis zur Pubertät mehr Mädchen als Buben von Typ 2 Diabetes (T2DM) betroffen. Generell ist T2DM im Kindesalter in Österreich jedoch selten. Ein zunehmendes Problem in der Jugend ist die steigende Adipositasprävalenz und damit verbunden auch ein erhöhtes Risiko für Störungen des Glukosestoffwechsels. Eine rezente Studie zeigte, dass im Kindesalter und in der Jugend mehr Buben als Mädchen in Ländern mit hohen Einkommen von Adipositas betroffen sind [7]. Interessanterweise wurde in einer rezenten Untersuchung eine höhere T2DM-Prävalenz sowie NAFLD (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung) bei Mädchen beobachtet [8]. Im Erwachsenenalter scheinen Männer häufiger im mittleren Lebensalter und bei niedrigerem Body Mass Index (BMI) als Frauen einen Diabetes zu manifestieren [9]. Europäische populationsbezogene Verlaufsbeobachtungen weisen auf eine zwischen den Geschlechtern vergleichbare (Bruneck Study) oder für Männer höhere (KORA S4/F4 Cohort Study) Diabetesinzidenz hin [9].

Bezüglich des Stadiums „Prädiabetes“ liegt bei Frauen häufiger das Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor, während bei Männern die erhöhte Nüchternglukose überwiegt [9, 10]. Aufgrund dessen ist die Durchführung eines OGTTs bei der Diagnostik von Glukosestoffwechselstörungen vor allem bei Frauen besonders wichtig. Bei Frauen nach Gestationsdiabetes (GDM) zeigten Studien, dass sogar bei einem Großteil eine Glukosetoleranzstörung nur anhand erhöhter 2-h-Blutzuckerwerte im oralen Glukosetoleranztest erkannt wurde [11]. Zur höheren Rate an gestörter Glukosetoleranz (IGT) von Frauen könnten deren geringere Körpergröße und fettfreie Masse sowie eine verlängerte Darmglukoseaufnahme beitragen [12]. Eine ausgeprägtere Insulinsekretionsstörung in der frühen Phase sowie eine gesteigerte Glukoseausschüttung in der Leber kombiniert mit einer geringeren Insulinsensitivität tragen zu bei Männern häufiger vorkommenden erhöhten Nüchternglukosewerten bei [9].

Metabolisches Syndrom

Adipositas betrifft häufiger Frauen als Männer, während das Vollbild des metabolischen Syndroms je nach Definition bei beiden Geschlechtern unterschiedlich häufig beschrieben wird. Während die IDF-Kriterien annähernd gleich viele Männer und Frauen mit einem metabolischen Syndrom klassifizieren, sind durch die NCEP-ATP III oder WHO-Kriterien mehr Männer als Frauen betroffen [9]. 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 [13]. Bei Frauen ist der Bauchumfang ein besserer Prädiktor für Diabetes als der BMI.

Sexualität

Die Ätiologie von Sexualfunktionsstörungen ist multikausal und betrifft vor allem vaskuläre, neurogene, hormonelle und psychische Komponenten, deren Zusammenwirken für eine intakte Sexualfunktion Voraussetzung ist. Vaskuläre Funktionsstörungen wie endotheliale Dysfunktion bis hin zur manifesten Atherosklerose sind bei Männern als Ursache einer erektilen Dysfunktion (ED) sehr gut dokumentiert. Männer mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für erektile Dysfunktion [9]. Da in der Regel sowohl eine endotheliale Dysfunktion als auch Atherosklerose bei Gefäßen mit kleinem Lumen früher klinisch manifest werden als bei Gefäßen mit größerem Lumen, wie z. B. Koronargefäßen, wird bei Vorliegen einer ED ein umfassendes Screening auf Makroangiopathie, insbesondere auf koronare Herzkrankheit, empfohlen [14]. Die ED stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit einen unabhängigen Marker für das kardiovaskuläre Risiko dar [9, 15]. Auch die diabetische Polyneuropathie kann zu Sexualfunktionsstörungen bei Männern mit Diabetes beitragen, sowohl als Manifestation im peripheren als auch im autonomen Nervensystem. Oxidativer Stress, gestörter Sorbitol-Stoffwechsel und Mangel an Nervenwachstumsfaktoren spielen unter anderem eine wichtige Rolle [16]. Als hormonelle Ursache für Sexualfunktionsstörungen steht der Testosteronmangel mit entsprechenden Auswirkungen auf Libido und Erregung beim männlichen Geschlecht an erster Stelle. Viszerale Adipositas im Rahmen von Diabetes und metabolischem Syndrom sowie die Gesamtfettmasse sind wesentliche Faktoren eines Testosteronmangels bei diesen Patienten [9, 15].

Bei Frauen mit Diabetes sind die kausalen pathophysiologischen Zusammenhänge ähnlich wie bei Männern mit Diabetes gelagert: endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose, Störungen der genitalen Innervation und Veränderungen im Hormon- und Neurotransmittermuster, sowie eine ED der Klitoris wurden beschrieben. Darüber hinaus sind bei Frauen auch noch mechanische Irritationen der Schleimhäute durch unmittelbare Auswirkungen der Glykämie mit Beeinträchtigungen der Lubrikation zu berücksichtigen [17]. Die Prävalenz weiblicher sexueller Dysfunktion ist bei Frauen mit Diabetes erhöht, wird aber meist im Diabetesmanagement nicht berücksichtigt und dementsprechend nicht diagnostiziert oder behandelt [18]. Verminderte sexuelle Appetenz („hypoactive sexual desire disorder“ [HSDD] oder „female sexual interest/arousal disorder“ – Nomenklatur nicht einheitlich) ist das am häufigsten geäußerte Problem.

Ein gering höherer, möglicherweise klinisch bedeutsamer Benefit, wurde im Vergleich zu Placebo unter Flibanserin beschrieben, jedoch ist zur optimalen Versorgung eine multidisziplinäre Vorgehens-

weise erforderlich [18, 19]. Bei Verschreibung von Flibanserin muss eine Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen wie schwere Hypotonie, Schwindel, Synkope und Somnolenz v. a. in Zusammenhang mit Alkoholeinnahme, erfolgen [18]. Studien zur Wirksamkeit von Flibanserin bei Frauen mit Diabetes liegen bisher nicht vor, weshalb eine Verschreibung vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin in Absprache mit der Patientin hinsichtlich des geringen zu erwartenden Effekts und der möglichen schweren Nebenwirkungen und Kosten abzuwägen ist [18]. Andere Medikamente zur Verbesserung der weiblichen Sexualfunktionsstörung wie Testosteron oder Bupropion werden „off label" eingesetzt und zeigen lediglich moderate Effekte.

Sexuelle Dysfunktion als Nebenwirkung von Medikamenten spielt sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Diabetes eine Rolle. Dabei stehen vor allem bestimmte Antidepressiva mit Auswirkungen auf den Prolaktinstoffwechsel und reduzierter Bildung von Sexualhormonen im Fokus des Interesses. Da bei Patient:innen mit Diabetes bei ca. 18 % eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt, bei Frauen mit Diabetes häufiger als bei Männern mit Diabetes, ist das jeweilige Antidepressivum sorgfältig auszuwählen, um Nebenwirkungen abzuwenden [20].

Als Screeningmethode empfiehlt sich bei Patient:innen mit Diabetes zumindest einmal jährlich das sorgfältige Erheben einer Sexualanamnese. Für die ergänzende Diagnostik bieten sich validierte Fragebögen wie International Index of Erectile Function-5-Score (IIEF5) für Männer [21] und Female Sexual Function Index (FSFI) für Frauen an [22]. Beide enthalten Fragen zu den wichtigen Dimensionen der Sexualität wie Libido, Erektion, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerz. Bei Vorliegen einer Sexualfunktionsstörung sollte ein kompletter Status der Sexualhormone erhoben werden.

Die Therapie der Sexualfunktionsstörung orientiert sich an den Ursachen, jedoch stehen generell Lebensstilinterventionen und Tabakabstinenz im Vordergrund des Therapieansatzes. Bei vaskulärer Ursache empfiehlt sich die kontinuierliche Therapie der Atherosklerose, bei neuropathischer Ursache ist die Blutzuckereinstellung eine wichtige Maßnahme, bei hormonellen Defiziten kann die Hormonsubstitution in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von PDE-5-Hemmern führt bei Männern zu einer Besserung der Erektion durch Vasodilatation mit gesteigertem Blutfluss durch erhöhte Bereitstellung von Stickstoffmonoxid (NO). Der Einsatz bei Frauen zeigt kontroverse Ergebnisse und wird nur bei SSRI-induzierter Sexualfunktionsstörung empfohlen [16].

Bei psychischer Ursache der Sexualfunktionsstörung kommt psychotherapeutischen Interventionen eine wesentliche Bedeutung zu.

Lebensstil und Prävention

Lebensstilmaßnahmen können bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der Hyperglykämie und Risikoreduktion für Diabetes beitragen [15]. Acarbose wirkte bei älteren normal- bis übergewichtigen Frauen ohne Hypertonie besser, Metformin vor allem bei jüngeren adipösen Männern mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten [11]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilintervention das Diabetesrisiko bei Männern und Frauen nach 3 Jahren gleichermaßen um etwa 40 % senkt [23]. Im Follow-up der Da-Qing-Studie nach 30 Jahren wurde eine signifikante Reduktion der kumulativen Inzidenz von kardiovaskulären Events um 30 % und der allgemeinen Mortalität um 41 % bei Frauen im Lebensstilinterventionsarm im Vergleich zu weiblichen Kontrollen ohne Lebensstilmaßnahmen gesenkt. Bei Männern konnte hinsichtlich kardiovaskulärer Events und der allgemeinen Mortalität eine nicht signifikante Reduktion um 20 % bzw. 15 % festgestellt werden[24], obwohl die Senkung der kumulativen Diabetesinzidenz bei Männern (39 %) und Frauen (38 %) vergleichbar war. Interessanterweise zeigte sich in der LOOK-AHEAD Studie, dass übergewichtige/adipöse Männer mit T2DM durch Lebensstilmaßnahmen innerhalb eines Zeitraums von 4 Jahren mehr Gewicht verloren haben [25]. In der rezent publizierten randomisiert kontrollierten T4DM Studie konnte gezeigt werden, dass eine Testosteronsupplementation mit 1000 mg Testosteron-undecanoate bei Männern mit niedrigen Testosteronwerten aber keinem pathologischen Hypogonadismus, IGT oder neudiagnostiziertem T2DM und erhöhtem Bauchumfang im Vergleich zu Placebo die Anzahl der Patienten mit T2DM nach 2 Jahren Behandlung signifikant um 41 % reduzieren konnte[26].

Bei Frauen scheinen bereits Prädiabetes und das metabolische Syndrom stärker als bei Männern mit erhöhten Inflammationsparametern, einer ungünstigeren Veränderung im Gerinnungssystem und höheren Blutdruckwerten einherzugehen [9, 27]. Dies bestätigt sich auch bei manifestem Diabetes und könnte zum besonders stark erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Frauen beitragen [22, 28].

Des Weiteren wurde für Frauen bestätigt, dass anamnestisch erhobene reproduktive Faktoren (Parität, Zyklusunregelmäßigkeiten, Präeklampsie, frühe Menopause) sowie insbesondere die Anamnese eines früheren GDM mit dem Ausmaß der aktuellen Stoffwechselstörung eng assoziiert sind [15]. Frauen mit einem früheren GDM konvertierten bei vergleichbarer Studienausgangslage bezüglich Insulinresistenz, Körpergewicht und Glukosetoleranzstatus fast doppelt so häufig zu manifestem Diabetes wie jene ohne GDM in der Anamnese. Durch Lebensstilmaßnahmen und Metformin kann jedoch die Progression zu Typ 2 Diabetes signifikant um fast 40 % im Vergleich zur Kontrolle langfristig reduziert werden [29].

Diese Daten unterstützen bei Frauen die Wichtigkeit der gynäkologischen/geburtshilflichen Anamnese und die Notwendigkeit regelmäßiger, engmaschiger Nachuntersuchung nach GDM (s. auch Leitlinie Gestationsdiabetes). Bei Frauen ist in diesem Zusammenhang noch das polyzystische Ovarsyndrom, das ungefähr 10 % aller Frauen betrifft und durch erhöhte Androgenspiegel, Zyklusunregelmäßigkeiten und/oder polyzystisches Ovar charakterisiert ist und häufig von Insulinresistenz begleitet wird [30], als geschlechtsspezifischer Risikofaktor für einen Prädiabetes oder Diabetes hervorzuheben, der unbedingt bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung abgeklärt werden soll. Demgegenüber stehen Männer mit niedrigem Testosteronspiegel, die ebenso ein erhöhtes Risiko für Diabetes aufweisen und auch in Screeningmaßnahmen einbezogen werden sollten (siehe auch Leitlinie Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention) [15].

Krankheitsbewältigung

Psychosoziale Faktoren beeinflussen die Krankheitsbewältigung und Coping-Strategien bei Männern und Frauen unterschiedlich [31]. Frauen beschäftigen sich generell intensiver mit ihrer Erkrankung und sind besser über Diabetes informiert als Männer. Zusätzlich spielen bei Frauen emotionale Faktoren und der Bezug zum behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin eine größere Rolle. Männer wiederum profitieren besonders von strukturierten evidenzbasierten Diabetes-Management-Programmen. Diabetes verschlechtert die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Frauen stärker als bei Männern [32].

Orale Antidiabetika, GLP-1-Analoga und Insulin

Frauen erreichen unter Therapie weniger häufig die HbA_{1c}-Ziele trotz höherem Risiko für Hypoglykämien [33]. Unter einer Kombinationstherapie mit Metformin- und Sulfonylharnstoffen wurde eine stärkere HbA_{1c} Senkung bei Männern berichtet [34, 35]. Im Nebenwirkungsprofil einiger Medikamente gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede (Tab. 1). So weisen postmenopausale Frauen unter Glitazontherapie, trotz eines möglicherweise effektiveren blutzuckersenkenden Effekts im Vergleich zu Männern bei Adipositas [34], häufiger Knochenbrüche auf. Die Ursache für diesen Geschlechtsdimorphismus ist bisher unklar. In der Substanzklasse der SGLT2-Hemmer sind häufiger Ketoazidosen, insbesondere aber Harnwegsinfekte und Genitalinfektionen, v. a. Pilzinfektionen, bei Frauen beschrieben (Risiko für Frauen bereits vor Beginn einer SGLT2-Inhibitortherapie 3-fach höher als bei Männern, unter Therapie bei beiden Geschlechtern erhöht), v. a. wenn schon früher rezidivierend Infektionen im Urogenitalbereich aufgetreten sind.

Unter Basalinsulintherapieeinsatz wurden besonders bei nur leicht übergewichtigen Frauen häufiger schwere Hypoglykämien beschrieben [33], vermutlich aufgrund höherer Insulindosen bezogen auf das Körpergewicht. Dies trifft aber auch für normalgewichtige und leicht übergewichtige Männer zu. Bei Exenatid werden häufiger gastrointestinale Beschwerden sowie tendenziell höherer Gewichtsverlust und Reduktion von Nüchternglukose und Blutdruck bei Frauen beschrieben. In allen kardiovaskulären Outcomestudien zu SGLT2-Hemmern oder GLP-1RA waren insgesamt weniger Frauen eingeschlossen, die auch im Beobachtungsverlauf weniger kardiovaskuläre Ereignisse zeigten. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion war bei Frauen mit Diabetes in allen diesen kardiovaskulären Outcome-Studien nicht signifikant, obwohl keine Interaktion mit dem Geschlecht gefunden und positive Trends bestätigt wurden [36]. Diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind wohl durch die geringere Anzahl an Studienteilnehmerinnen sowie der generell niedrigeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen im Beobachtungszeitraum bei den Frauen und der daraus resultierenden niedrigeren statistischen Power bedingt. Jedenfalls bestätigte eine gepoolte Analyse von Outcome-Studien für beide Substanzklassen eine signifikante Senkung des kardiovaskulären Risikos (primäre kardiovask. Outcomes)

Tab. 1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der multifaktoriellen medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes [36, 76]

Substanz	Bemerkungen
Glitazone	Höheres Knochenfrakturrisiko bei postmenopausalen Frauen
SGLT2-Hemmer	Harnwegsinfekt, Vulvovaginitis und Balanitis und assoziierte genitale Infekte, mit größerem Risiko für Frauen Höheres Risiko für Ketoazidose bei Frauen Vergleichbarer Effekt auf kardiovaskuläre Mortalitätsreduktion und Reduktion der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz
GLP1-Rezeptoragonisten	Höhere kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Frauen im Vgl. zu Männern, höhere Häufigkeit von GIT-Beschwerden bei Frauen
Insulin	Frauen: Hypoglykämierisiko nach Insulingabe höher, besonders stark erhöht bei schlanken Frauen Männer: Bei normalgewichtigen ebenso höheres Hypoglykämierisiko als bei stark übergewichtigen und adipösen Männern
Lipidsenkende Therapie	Atheromvolumenreduktion bei Frauen mit Rosuvastatin und Evolocumabtherapie höher Lipidsenkender Effekt bei Frauen unter Fenofibrat größer Statine: Häufiger Nebenwirkungen bei älteren Frauen mit niedrigem Körpergewicht
Thrombozytenaggregationshemmer	Primärprävention: Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen um 11 % bei Männern, nicht bei Frauen Allgemein in der Primärprävention keine Empfehlung für Patient:innen mit moderatem kardiovaskulären Risiko oder hohem Alter
β-Blocker	Erhöhte Blutdruck- und Herzfrequenzreduktion bei Sport betreibenden Frauen
Kalziumkanalblocker	Stärkere Blutdrucksenkung bei Frauen Erhöhte Ödeminzidenz bei Frauen
ACE-Inhibitoren	Erhöhte Reizhusteninzidenz bei Frauen

SGLT2 Sodium-Glucose Co-Transporter 2, *ACE* Angiotensin Converting Enzyme

bei Männern wie auch bei Frauen [37]. Auch in einer systematischen amerikanischen Übersichtsarbeit erwies sich der positive Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen als vergleichbar [38]. Trotzdem wurde gezeigt, dass SGLT2-Hemmer bei Frauen mit T2DM selbst bei bekannter KHK, Nieren- oder Herzinsuffizienz, ebenso wie generell bei sozial benachteiligten Menschen seltener angewendet wurden [39]. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen waren sowohl DPP4-Hemmer, GLP1-Rezeptoragonisten als auch SGLT2-Hemmer mit weniger kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt/instabile Angina, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz) bei beiden Geschlechtern assoziiert [40], wobei bei Frauen durch GLP1-RA signifikant bessere kardiovaskuläre Effekte erzielt wurden als bei Männern.

Multifaktorielles Risikomanagement

Frauen mit Diabetes erreichen weniger häufig die leitlinienkonformen Therapieziele für HbA_{1c}, Blutdruck und/oder Lipide [36, 41]. Das könnte auf Unterschiede in der Rate an Komorbiditäten, an Krankheitssymptomen, in der ärztlichen Einschätzung der Gefährdung der Patientinnen und Patienten bzw. dem ärztlichen Kommunikations- und Verordnungsmodus, in der Therapieadhärenz oder aber auch in der allgemein höheren Nebenwirkungsrate in der Pharmakotherapie bei Frauen zurückgeführt werden. Allerdings reagieren Frauen auf bestimmte kardiovaskuläre Risikomarker sogar empfindlicher im Risikoanstieg für Komplikationen als Männer. Frauen haben eine höhere Salzsensitivität und reagieren auf Salzzufuhr mit einem deutlicheren Blutdruckanstieg, profitieren aber auch stärker bei Salzrestriktion. Ebenso führen hohe Serumtriglyzeride und niedrige HDL-Cholesterinwerte bei Frauen zu einem höheren Anstieg im kardiovaskulären Risiko. Rauchen ist bei Frauen mit einem um 25 % höheren Risiko für Myokardinfarkte verbunden als bei Männern und sollte bei beiden Geschlechtern bei Diabetes unbedingt vermieden werden (siehe Leitlinie Diabetes und Rauchen, Alkohol). Unterschätzte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind ein der Gestationsdiabetes, das PCOS und eine Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie, die bei Frauen mit Diabetes öfter auftreten [4]. Junge Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes haben ein 2-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Events [42].

Bei Frauen steigt das Risiko für Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Glukosestoffwechselstörungen nach der Menopause deutlich an, weswegen ein regelmäßiges Monitoring dieser Risikoparameter in dieser Phase besonders wichtig ist [4, 43].

Besorgniserregend ist, dass insbesondere Hochrisikopatientinnen mit KHK eine schlechtere Kontrolle modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren aufweisen und weniger häufig eine intensive lipidsenkende Therapie erhalten als Männer mit KHK [10, 36, 44]. Eine rezente systematische Übersichtsarbeit mit randomisiert kontrollierten kardiovaskulären Outcomestudien bei T2DM zeigte deutlich ein schlechteres kardiovaskuläres Risikomanagement mit höheren systolischen Blutdruckwerten, höherem LDL-Cholesterin und höherem HbA_{1c} bei den Frauen [45]. Frauen erhielten auch weniger häufig Statine, Betablocker oder Acetylsalicylsäure [45].

Statine wirken bei Frauen und Männern annähernd gleich [46]. In einer rezenten und bisher größten Metaanalyse konnte für beide Geschlechter ein vergleichbarer Benefit hinsichtlich vaskulärer und nichtvaskulärer Outcomes durch Atorvastatin und Rosuvastatin in der primären und sekundären Prävention beobachtet werden [47]. In der SATURN Studie konnte unter Hochdosis –Rosuvastatintherapie eine signifikant höhere prozentuelle Atheromvolumenreduktion bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet werden [48]. Auch unter Evolocumabtherapie wurden ähnliche Resultate berichtet [49]. Unter einer Fenofibrattherapie im Vergleich zu Plazebo war der lipidsenkende Effekt bei Frauen mit T2DM ausgeprägter als bei Männern und mit einer – wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen – höheren Reduktion kardiovaskulärer Events verbunden [50]. Bei den Antihypertensiva ist zu berücksichtigen, dass Frauen für die Auslösung von Arrhythmien durch QT-verlängernde Substanzen empfindlicher sind und bei Betablockern oft niedrigere Dosen als Männer benötigen. ACE-Hemmer scheinen bei Frauen die kardiovaskuläre Mortalität weniger stark zu senken, dafür aber eine Nephropathieentwicklung stärker zu verzögern, während AT-Rezeptor-Antagonisten bei Frauen besser wirksam sein könnten [51].

Thrombozytenaggregationshemmer

Eine Therapie mit ASS ist bei Frauen mit einer geringeren antithrombotischen Wirkung und zudem auch mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. ASS reduziert in der Primärprävention bei Frauen im Gegensatz zu Männern nicht das Myokardinfarktrisiko, wohl aber das Risiko für ischämische Insulte [52]. Eine rezente systematische Übersichtsarbeit zeigte bei Männern in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse eine signifikante relative Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (MACE) mit einer Reduktion um 11 %, wohingegen bei Frauen der Effekt nicht signifikant war [53].

Viele Studien zeigen, dass Frauen mit kardiovaskulärem Risiko seltener ASS erhalten als Männer, obwohl für Frauen mit Diabetes in der Sekundärprävention ebenso wie für Männer ASS empfohlen wird (75–325 mg/Tag, Evidenzlevel A). In der Primärprävention sind die Daten weniger klar. Für Männer und Frauen mit Diabetes kann zwischen 50 und 70 Jahren auf individueller Basis und nach entsprechender Aufklärung und Nutzen-Risiko Abwägung eine Therapie mit ASS (75–162 mg/Tag) überlegt werden (Evidenzle-

vel B–C) [54, 55]. In der ASCEND Studie konnte zwar eine Reduktion von vaskulären Ereignissen unter ASS 100 mg bei Menschen mit Diabetes mellitus in der Primärprävention festgestellt werden, jedoch war auch die Ereignisrate für Blutungen um 29 % erhöht. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden weder bei Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse noch im Blutungsrisiko festgestellt [56].

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisiko und des geringen Nettobenefits in rezent publizierten RCTs und Metaanalysen wird in internationalen Leitlinien die Verwendung von ASS in der Primärprävention, vor allem in höherem Alter (> 70 Jahre) und bei moderatem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (auch bei Diabetes mellitus) nicht empfohlen [57]. Bei Hochrisikopatienten kann ASS in Erwägung gezogen werden.

Komplikationen und Komorbiditäten

Makrovaskuläre Komplikationen

Während bei Männern mit und ohne Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Mortalität im letzten Jahrzehnt abnahm, bleibt die Rate bei Frauen mit Diabetes unverändert hoch oder steigt sogar tendenziell an [9, 58]. Frauen mit Diabetes mellitus haben vor allem bei Diagnosestellung häufiger eine fortgeschrittene Atherosklerose verglichen mit Männern [34]. Ein höheres Risiko für Tod durch KHK ist bei Frauen mit Diabetes bekannt (Tab. 2). Neuere Studien konnten zeigen, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität aber auch der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus weiterhin bestehen und in jüngeren Altersgruppen sogar noch deutlich ausgeprägter sind [59–61]. Daher scheinen auch Forderungen nach intensiveren Bemühungen für Screeningmaßnahmen für Glukosestoffwechselstörungen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie der frühzeitigen Etablierung prophylaktischer Maßnahmen gerechtfertigt [61].

Tab. 2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei diabetesassoziierten Komplikationen und Komorbiditäten. (Nach [9, 77])

Parameter	Anmerkungen
Komorbiditäten	Frauen: allgemein höhere Belastung
Körperliche und kognitive Einschränkung/geriatrische Aspekte	Frauen: körperliche und kognitive Limitationen, Depressionen und Stürze häufiger
Depression/Angst	Frauen: höhere Depressions- und Angstprävalenz bei Diabetes Männer: stärkerer Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression
Schwangerschaftskomplikationen (Frauen mit GDM oder Typ-2-Diabetes mellitus)	Siehe Leitlinie Gestationsdiabetes und Gravidität bei vorbestehendem Diabetes
Nephropathie	Männer: schnellere Progression Frauen: höheres Risiko einer Proteinurie und Nierenerkrankung
Retinopathie	Männer mit Typ-1-Diabetes mellitus: bei Manifestation nach dem 15. Lebensjahr stärkeres Risiko für Entwicklung einer proliferativen Retinopathie und Nierenversagen, Männer: höheres Risiko bei T2DM
Sensorische Neuropathie	Männer: höheres Risiko bei T2DM
Diabetischer Fuß	Männer: höheres Risiko für Fußulzerationen, peripher vaskulären Komplikationen und Neuropathie
Koronare Herzkrankheit	Frauen: 40 % höheres relatives Risiko für koronare Herzkrankheit, letale und nicht letale Events
Herzinsuffizienz	Frauen: höheres relatives Risiko
Schlaganfall	Frauen: 27 % höheres relatives Risiko für Schlaganfall, letale und nicht letale Events

GDM Gestationsdiabetes

Nach einem Myokardinfarkt haben Frauen eine schlechtere Prognose. Dabei dürfte vor allem der fehlende protektive Effekt der weiblichen Geschlechtshormone eine Schlüsselrolle einnehmen. Die Symptome eines akuten Koronarsyndroms sind bei Frauen oft komplex und untypisch mit stärkerer vegetativer Ausprägung (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Hals-, Kiefer- oder Rückenschmerzen etc.) und werden deshalb häufiger fehlinterpretiert; Hypertonie ist besonders bei Frauen mit Diabetes ein wichtiger Risikofaktor für KHK, aber auch für Herzinsuffizienz. Daraus folgt, dass die Blutdruckkontrolle bei Frauen strikt verfolgt werden muss. Eine Metaanalyse stellte bei Frauen und Männer mit T1DM oder T2DM ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Frauen und Männern fest [62]. Im direkten Vergleich zu Männern haben aber Frauen mit T1DM oder T2DM das höhere relative Risiko (T1DM 47 %, T2DM 9 %). Auch das Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist bei Frauen mit T2DM höher [45, 63]. In einer niederländischen Observationsstudie wurde eine 25 % höhere Inzidenzrate für den primären Endpunkt (Mortalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) bei Männern mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz beobachtet. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder chronische Lungenerkrankungen zeigten jedoch bei Frauen mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz stärkere Assoziationen mit dem primären Endpunkt [64].

Frauen leiden öfter unter einer diastolischen, Männer öfter unter einer systolischen Dysfunktion. Frauen leiden auch wesentlich häufiger an einer HFpEF [4, 65]. Empagliflozin konnte auch in dieser Gruppe in der EMPEROR-Preserved-Studie den primären Endpunkt, eine Kombination von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz, erreichen. Eine geschlechtsspezifische gepoolte Metaanlyse ergab, dass die Effekte von SGLT2 Hemmern auf vaskuläre Risiken und Tod, ebenso wie auf unerwünschte Nebenwirkungen zwischen Männern und Frauen vergleichbar war [66]. Eine geschlechtsspezifische Analyse der TOPCAT-Studie (52 % Frauen) zeigte, dass Frauen im Gegensatz zu Männern über das ganze Spektrum der Herzinsuffizienz von einer Spironolaktontherapie profitieren [67], im amerikanischen

Studienarm war die Gesamtmortalität nur bei Frauen signifikant vermindert [68]. In der PARAGON-HF Studie (52 % Frauen) wurde unter Therapie mit ARNI (Sacubitril valsartan) in einer präspezifizierten Subgruppenanalyse nur bei Frauen eine signifikante (–27 %) Reduktion des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz) erreicht, auch wenn das Ergebnis der verminderten Hospitalisierungsrate zuzuschreiben war [69, 70]. Die Frauen wiesen öfter Adipositas, weniger oft eine koronare Herzkrankheit und Diabetes (40 vs. 46 %) auf und waren stärker symptomatisch.

Die nichtinvasive Diagnostik der KHK hat bei Frauen eine besonders niedrige Sensitivität und Spezifität, insbesondere die Ergometrie ist wenig aussagekräftig. Oft liegen auch trotz Beschwerden blande Koronarien im Katheter vor (MINOCA), da v. a. bei jüngeren Frauen mikrovaskuläre funktionelle Störungen oder Spasmen überwiegen [71]. Provokationstests und Stresstests können pathologische Veränderungen aufzeigen.

Mikrovaskuläre Komplikationen

BMI, Alter und höhere Blutzuckerwerte scheinen bei Männern stärkere Prädiktoren für einen Nierenfunktionsverlust darzustellen. Zu beachten ist des Weiteren, dass Frauen mit Diabetes ein besonders hohes Risiko für Harnwegsinfekte haben, welche konsequent behandelt werden müssen.

Bei Retinopathie und Neuropathie sind bisher nur wenige Geschlechtsunterschiede beschrieben (Tab. 2). In der rezent publizierten Maastricht Studie konnte ein höheres Risiko für Nephropathie, Retinopathie und sensorische Neuropathie bei Männer mit T2DM im Vergleich zu gesunden Männern festgestellt werden. Dies war bei Frauen mit T2DM im Vergleich zu gesunden Frauen nicht der Fall [72].

Tumoren

Diabetes ist mit einem höheren Krebsrisiko verbunden, wobei Übergewicht eine zusätzliche wichtige Rolle spielt. Frauen mit Diabetes haben ein höheres Risiko für Brustkrebs und ein doppelt so hohes Risiko für Endometriumkarzinome, während bei Männern das Risiko für Prostatakarzinom etwas niedriger ist [73]. Außerdem ist bei beiden Geschlechtern das Risiko für Pankreaskarzinome, Darmkrebs und Leberkrebs deutlich erhöht. Frauen mit Diabetes nehmen seltener an Vorsorgeuntersuchungen (Mammographie) teil [74]. Bei beiden Geschlechtern ist auf die Durchführung der allgemein empfohlenen Screeninguntersuchungen unbedingt zu achten.

Osteoporose

Diabetes ist mit einem höheren Osteoporose- und Frakturrisiko assoziiert, wobei der Knochenstoffwechsel und die Knochenqualität – selbst bei erhaltener Knochenmasse – ungünstig verändert sind. Männer mit Neuropathie scheinen besonders gefährdet [75]. Männer und Frauen mit Diabetes sollen auf ihr individuelles Osteoporoserisiko untersucht werden.

Depressionen

Diabetes ist häufig mit depressiven Störungen verbunden, welche bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern diagnostiziert werden, aber bei Männern häufig nicht erkannt werden. Auch Angststörungen und kognitive Einschränkungen werden häufiger bei Frauen mit Diabetes mellitus beobachtet [9]. Es soll deshalb bei beiden Geschlechtern regelmäßig auf das Vorliegen einer Depression geprüft werden (siehe Leitlinie psychische Erkrankungen).

Zusammenfassung

Auch wenn derzeit noch viele Fragen in Bezug auf biologische und psychosoziale geschlechtsspezifische Aspekte in der Entstehung, Prävention und Therapie des Diabetes offen sind und eine wichtige Aufgabe und Herausforderung für zukünftige Forschung darstellen, muss dennoch auf Basis der derzeitigen stetig zunehmenden Erfahrungen und Erkenntnisse bereits eine geschlechtssensible medizinische Betreuung der Patientinnen und Patienten in der Praxis mit Ziel der Personalisierung der medizinischen Betreuung gewährleistet werden. Insbesondere ist auf eine konsequente leitlinienkonforme Therapie modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern zu achten. Dies sollte auch bereits in jüngeren Altersgruppen konsequent umgesetzt werden.

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis. M. Leutner hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel. H. Abrahamian gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. L. Frühwald gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. F. Hoppichler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi-Aventis. J. Harreiter hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Com-

mons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. Gend Med. 2006;3(2):131–58. https://doi.org/10.1016/S1550-8579(06)80202-0.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 10. Aufl. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. StatistikAustria. Todesursachenstatistik. 2021. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/index.html. Zugegriffen: 24. Febr. 2022.
4. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. Lancet. 2021;397(10292):2385–438. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364(9):829–41. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862.
6. Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, et al. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. BMC Public Health. 2012;12:392. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-392.
7. Shah B, Tombeau Cost K, Fuller A, et al. Sex and gender differences in childhood obesity: contributing to the research agenda. BMJ Nutr Prev Health. 2020;3(2):387–90. https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000074.
8. Koutny F, Weghuber D, Bollow E, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. Pediatr Obes. 2020;15(4):e12601. https://doi.org/10.1111/ijpo.12601.
9. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278–316. https://doi.org/10.1210/er.2015-1137.
10. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):38. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6.
11. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! Eur J Clin Invest. 2009;39(8):631–48. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02161.x.
12. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, et al. Mechanism and effects of glucose absorption during an oral glucose tolerance test among females and males. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):515–24. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1398.
13. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med. 2008;359(20):2105–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801891.
14. Tamas V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes. Handb Clin Neurol. 2014;126:223–32. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00017-5.
15. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:220. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00220.
16. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015;123(3):141–58. https://doi.org/10.1055/s-0034-1394383.
17. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, et al. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015;8:97–101. https://doi.org/10.2147/DMSO.S71376.
18. Rochester-Eyeguokan C, Meade L. A practical approach to managing hypoactive sexual desire disorder in women with diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(5):991–8. https://doi.org/10.1007/s13300-017-0313-0.
19. Simon JA, Clayton AH, Kim NN, et al. Clinically meaningful benefit in women with hypoactive sexual desire disorder treated with flibanserin. Sex Med. 2022;10(1):100476. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100476.
20. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. J Clin Psychiatry. 2001;62(Suppl 3):35–43.
21. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997;49(6):822–30. https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00238-0.
22. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. J Sex Marital Ther. 2005;31(1):1–20. https://doi.org/10.1080/00926230590475206.
23. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2015;58(2):242–54. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3439-x.
24. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):452–61. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
25. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. Obesity (Silver Spring). 2011;19(10):1987–98. https://doi.org/10.1038/oby.2011.230.
26. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):32–45. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30367-3.
27. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, et al. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. Diabetes Care. 2007;30(2):354–9. https://doi.org/10.2337/dc06-1772.
28. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart

Health Study. Diabetologia. 2012;55(1):80–7. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2284-4.
29. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1646–53. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3761.
30. Cioana M, Deng J, Nadarajah A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with pediatric type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e2147454. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47454.
31. Kacerovsky-Bielesz G, Lienhardt S, Hagenhofer M, et al. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2009;52(5):781–8. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1318-7.
32. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabet Med. 2012;29(5):646–53. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x.
33. Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, et al. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):533–40. https://doi.org/10.1111/dom.12449.
34. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet. 2020;396(10250):565–82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
35. Schütt M, Zimmermann A, Hood R, et al. Gender-specific effects of treatment with lifestyle, metformin or sulfonylurea on glycemic control and body weight: a German multicenter analysis on 9 108 patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015;123(10):622–6. https://doi.org/10.1055/s-0035-1559608.
36. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2017;131:230–41. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.012.
37. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, et al. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs. Pharmacol Rev. 2021;73(2):730–62. https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000206.
38. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2142078. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42078.
39. Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, et al. Association of race/ethnicity, gender, and socioeconomic status with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e216139. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6139.
40. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, et al. Sex differences in cardiovascular effectiveness of newer glucose-lowering drugs added to metformin in type 2 diabetes mellitus. J Am Heart Assoc. 2020;9(1):e12940. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012940.
41. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. Gend Med. 2010;7(6):571–83. https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.12.001.
42. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2019;62(6):905–14. https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2.
43. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(1):47–66. https://doi.org/10.1038/s41574-020-00431-8.
44. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, et al. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008;31(7):1389–91. https://doi.org/10.2337/dc08-0194.
45. Clemens KK, Woodward M, Neal B, et al. Sex disparities in cardiovascular outcome trials of populations with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(5):1157–63. https://doi.org/10.2337/dc19-2257.
46. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the justification for the use of Statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation. 2010;121(9):1069–77. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479.
47. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397–405. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
48. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(10):1013–22. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.019.
49. King P, Puri R, Ballantyne C, et al. Sex-related difference in the regression of coronary atherosclerosis with the PCSK9 inhibitor, evolocumab: insights from GLAGOV. J Am Coll Cardiol. 2018;71(11_Supplement):A1077–A1077. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(18)31618-8.
50. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetologia. 2014;57(11):2296–303. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3344-3.
51. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294(4):R1220–R6. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00864.2007.
52. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005;352(13):1293–304. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050613.
53. Gelbenegger G, Postula M, Pecen L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. BMC Med. 2019;17(1):198. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1428-0.
54. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the american heart association. Circulation. 2011;123(11):1243–62. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.

55. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement_1):S144–S74. https://doi.org/10.2337/dc22-S010.
56. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529–39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988.
57. International Aspirin Foundation. European guidelines aspirin. 2021. https://www.aspirin-foundation.com/scientific-information/guidelines/european-guidelines-aspirin/. Zugegriffen: 4. Mai 2022, updated 27.05.2021.
58. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. Eur Heart J. 2016;37(1):24–34. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598.
59. Prospective Studies Collaboration, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(7):538–46. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
60. Malmborg M, Schmiegelow MDS, Norgaard CH, et al. Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? Eur Heart J. 2020;41(13):1346–53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz913.
61. Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, et al. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? Curr Diab Rep. 2020;20(11):61. https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2.
62. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. Diabetologia. 2019;62(9):1550–60. https://doi.org/10.1007/s00125-019-4926-x.
63. Fujita Y, Morimoto T, Tokushige A, et al. Women with type 2 diabetes and coronary artery disease have a higher risk of heart failure than men, with a significant gender interaction between heart failure risk and risk factor management: a retrospective registry study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022; https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2021-002707.
64. Gurgoze MT, van der Galien OP, Limpens MAM, et al. Impact of sex differences in co-morbidities and medication adherence on outcome in 25 776 heart failure patients. ESC Heart Fail. 2021;8(1):63–73. https://doi.org/10.1002/ehf2.13113.
65. Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat Med. 2019;25(11):1657–66. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0643-8.
66. Radholm K, Zhou Z, Clemens K, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. Diabetes Obes Metab. 2020;22(2):263–6. https://doi.org/10.1111/dom.13876.
67. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37(5):455–62. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464.
68. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, et al. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of TOPCAT trial. JACC Heart Fail. 2019;7(3):228–38. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.01.003.
69. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655.
70. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan versus Valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. Circulation. 2020;141(5):338–51. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
71. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). Clin Cardiol. 2018;41(2):185–93. https://doi.org/10.1002/clc.22894.
72. de Ritter R, Sep SJS, van der Kallen CJH, et al. Sex differences in the association of prediabetes and type 2 diabetes with microvascular complications and function: The Maastricht Study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):102. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01290-x.
73. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, et al. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(1):11–24. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.171.
74. Lipscombe LL, Hux JE, Booth GL. Reduced screening mammography among women with diabetes. Arch Intern Med. 2005;165(18):2090–5. https://doi.org/10.1001/archinte.165.18.2090.
75. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, et al. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. Gend Med. 2012;9(3):187–96. https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.03.004.
76. Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender differences in cardiovascular drugs. Cardiovasc Drugs Ther. 2015;29(4):403–10. https://doi.org/10.1007/s10557-015-6611-8.
77. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Mann oder Frau: Ist das bei Diabetes relevant? MMW Fortschr Med. 2017;159(11):61–9. https://doi.org/10.1007/s15006-017-9793-0.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S286–S306
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02175-7

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetes und Migration (Update 2023)

Kadriye Aydınkoç-Tuzcu · Sebahat Şat · Faize Berger · Alain Barakat · Ina Danquah · Karin Schindler · Peter Fasching

Angenommen: 22. Februar 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2023

Zusammenfassung Die nachfolgenden Empfehlungen verstehen sich als Ergänzungen zu den generell vorliegenden Leitlinienempfehlungen der Östereichischen Diabetes Gesellschaft und beziehen sich auf Patienten mit Migrationshintergrund. Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipen gelten auch bei diesen Personengruppen. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, soziokultureller und -ökonomischer Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein. Der Artikel beinhaltet demographische Grundlagen, epidemiologische Besonderheiten, weiters Empfehlungen hinsichtlich der Patientenbetreuung und der Diabetesschulung sowie Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan. Ein weiterer Bestandteil ist die Übersicht über das Ernährungsverhalten und -vorzüge (siehe Ernährungstools) der jeweiligen Kulturen/Regionen, die geographisch unterteilt wurde. Weiteres ist auf die Prävention im Kontext mit der steigenden Prävalenz von Diabetes mellitus bei Menschen mit Migrationshintergrund erwähnt.

Schlüsselwörter Migration · Diabetes mellitus · Medikamentöse Therapie · Schulung · Ernährung · Ramadan

Diabetes and migration (update 2023)

Summary The practice recommendation is intended to supplement the existing guidelines on diabetes

S. Şat
MVZ DaVita Rhein-Ruhr, Düsseldorf, Deutschland
MVZ DaVita Nieren- und Dialysezentrum, Bismarckstraße, Düsseldorf, Deutschland

K. Aydınkoç-Tuzcu (✉) · S. Şat · F. Berger (✉) · A. Barakat · I. Danquah
AG Diabetes und Migranten der DDG, Berlin, Deutschland
kadriyeaydinkoc@yahoo.de

F. Berger (✉)
fb@faizeberger.com

A. Barakat
Diabetes Zentrum Duisburg-Mitte DZDM, Duisburg, Deutschland

K. Aydınkoç-Tuzcu · P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

I. Danquah
Heidelberger Institut für Global Health (HIGH), Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

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

K. Aydınkoç-Tuzcu · K. Schindler · P. Fasching
AG Migration und Diabetes der ÖDG, Wien, Deutschland

K. Aydınkoç-Tuzcu
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Montlearstraße 37, 1160 Wien, Österreich

F. Berger
AG Diabetes und Migranten der DDG, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Albrechtstr. 9, 10117 Berlin, Deutschland

mellitus and provides practical recommendations for the diagnosis, therapy and care of people with diabetes mellitus who come from different linguistic and cultural back-grounds. The article deals with the demographic datas of migration in Austria and Germany; with therapeutic advice concerning drug therapy and diabetes education for patients with migration background. In this context socio-cultural spezifics are discussed. These suggestions are seen complementary to the general treatment guidelines of the Austrian Diabetes Society and German Diabetes Society. Especially for the fast months Ramadan thera are a lot of informations. The most important point is that the patient care must highly individualized and the management plan may differ for each patient.

Keywords Migration · Diabetes mellitus · Drug therapy · Education · Nutrition · Ramadan

Die vorliegende Praxisempfehlung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) wurde in Kooperation mit der AG Diabetes und Migration der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG) erstellt. Die Praxisempfehlung soll die bestehenden Leitlinien zum Diabetes mellitus ergänzen und stellt praktische Handlungsempfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Betreuung von Menschen mit Diabetes mellitus, die aus anderen Sprach- und Kulturräumen stammen, zur Verfügung.

1.1 Definition (Migrationshintergrund und Generation)

Zur Bevölkerung mit Migrationshintergrund zählen Menschen mit eigener Migrationserfahrung und alle, die mindestens ein Eltern- bzw. Großelternteil haben, auf den dies zutrifft [1]. Unterschiedliche Definitionen bzw. Änderungen dessen, was unter Migrationshintergrund verstanden wird, erschweren eine einheitliche und konsistente Betrachtung [2].

Im Rahmen der Therapie spielt neben dem reinen Migrationshintergrund die Generationszugehörigkeit bzw. der Ort der Sozialisation eine wichtige Rolle:

- Erste Generation: Sozialisierung fand im Herkunftsland statt, und die Immigration erfolgte im Erwachsenenalter.
- Zweite Generation: Kinder der ersten Generation, die in Deutschland geboren wurden oder deren Familienzuzug im Alter unter 18 Jahren erfolgt ist. Ihre Sozialisierung hat zumindest in Teilen in Deutschland stattgefunden.
- Dritte Generation: Enkelkinder der ersten Generation und Kinder der zweiten Generation. Ihre Sozialisierung hat vollständig in Deutschland stattgefunden.

1.2 Datenlage

In vielen amtlichen Statistiken und Routinedaten gilt nach wie vor die Staatsangehörigkeit als vorherrschendes Unterscheidungsmerkmal, mit dem nur ein selektiver Teil der Migrationsbevölkerung abgebildet wird. Zudem fehlen soziodemografische Informationen. Menschen mit Migrationshintergrund unterscheiden sich in ihrer gesundheitlichen Lage häufig schon aufgrund ihres jüngeren Durchschnittsalters oder ihrer schlechteren sozialen Lage von Menschen ohne Migrationshintergrund. Um aussagekräftige Vergleiche ziehen zu können, muss der Einfluss dieser Faktoren berücksichtigt werden [2].

Trotz einer lückenhaften Datenlage in Deutschland ermöglichen es Studien aus vergleichbaren Ländern, ein ungefähres Bild der Situation in Deutschland zu gewinnen. Es kann heute von mehr als 600.000 an Typ-2-Diabetes Erkrankten mit Migrationshintergrund in Deutschland ausgegangen werden. Diese Zahl wird in den nächsten Jahren vor allem aus zwei Gründen weiter wachsen. Zum einen kommen die Migranten der ersten Generation zunehmend in das Rentenalter, und zum anderen stammen viele der nach Deutschland kommenden Flüchtlinge aus Ländern mit einem hohen Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn sie in Industrieländer migrieren [3].

1.3 Demografie für Österreich

Laut Statistik Austria leben in Österreich ca. 8,9 Mio. Menschen, davon insgesamt 2,24 Mio. Menschen mit Migrationshintergrund, um 51.900 mehr als 2017. Das macht einen Anteil von etwa 25,4 % aus [17]. Die Gruppe der Zuwanderer erster Generation umfasst ca. 1.528.000 Personen, jene der Zuwanderer zweiter Generation zählt ca. 542.000 Personen. Die größte Gruppe kommt aus Deutschland mit 217.000, gefolgt von 138.000 rumänischen Staatsangehörigen. Diese haben im Laufe des Jahres 2019 die serbischen (122.000) und türkischen Staatsangehörigen (117.600) überholt. Platz fünf belegt Bosnien und Herzegowina (96.600). Auf den Rängen sechs bis zehn finden sich die Staatsangehörigen Ungarns, Kroatiens, Polens, Syriens und Afghanistans. Zahlenmäßig stark vertreten in Österreich sind des Weiteren Migranten aus der Slowakei, der Russischen Föderation, Italien, Bulgarien, dem Kosovo und Nordmazedonien [17]. Seit Februar 2022 flüchten vermehrt Menschen aus der Ukraine nach Deutschland und Österreich. Daher wird die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe relevant werden.

1.4 Prävalenz für Österreich

In Österreich wird die Gruppe der an Diabetes mellitus erkrankten Personen derzeit auf 515.000 bis 809.000 Menschen geschätzt (ca. 7–11 %). Die Sum-

me inkludiert 368.000–515.000 ärztlich diagnostizierte Diabetesfälle (ca. 5–7 %) sowie geschätzte 147.000–294.000 Menschen mit Diabetes (ca. 2–4 %). In der Gruppe der 0- bis 14-Jährigen wird für Österreich ein Anteil der Menschen mit Diabetes von etwa 0,1 % angenommen (ca. 1600 Kinder) [18]. Laut IDF (International Diabetes Federation) liegt die Diabetesprävalenz in Österreich bei 9,3 %. Bei den Migranten liegt die Prävalenz bei ca. 10–12 %, wobei von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Patient:innen ausgegangen wird [19]. In Wien konnte anhand einer Patient:innenbefragung eine Diabetesprävalenz von 10 % bei türkischen Migranten bestätigt werden. Jeder dritte Befragte hatte ein erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Diabetes zu erkranken [20]. Die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, ist bei Migranten im Vergleich zu einheimischen Österreichern bei den Männern 1,39-mal und bei Frauen 3,4-mal höher [21].

1.5 Demografie für Deutschland

Derzeit ist der Mikrozensus die einzig verfügbare amtliche Datenquelle zur Bevölkerungsgruppe mit Migrationshintergrund. In 2020 wurde der Mikrozensus methodisch überarbeitet. Daher sind die Ergebnisse ab dem Berichtsjahr 2020 mit den Vorjahren nur bedingt vergleichbar [4].

Im Jahr 2021 hatten etwa 22,3 Mio. (27,2 %) Menschen in Deutschland einen Migrationshintergrund. Dies entsprach einem Zuwachs gegenüber dem Vorjahr von 2,0 %. Wichtigste Herkunftsländer sind nach wie vor die Türkei (12 %), gefolgt von Polen (10 %) der Russischen Föderation (7 %), Kasachstan (6 %) und Syrien (5 %) [5].

Knapp zwei Drittel (62 %) aller Personen mit Migrationshintergrund sind aus anderen europäischen Ländern Eingewanderte oder deren Nachkommen. Dies entspricht 13,9 Mio. Menschen, von denen 7,5 Mio. Wurzeln in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union haben. Die zweitwichtigste Herkunftsregion ist Asien. Die 5,1 Mio. aus Asien Eingewanderte und ihre Nachkommen machen 23 % der Menschen mit Migrationshintergrund aus; darunter haben 3,5 Mio. einen Bezug zum Nahen und Mittleren Osten. Knapp 1,1 Mio. Menschen (5 %) haben Wurzeln in Afrika. Weitere 0,7 Mio. Menschen (3 %) sind aus Nord-, Mittel- und Südamerika sowie Australien Eingewanderte und deren Nachkommen [4].

Von den 22,3 Mio. Personen mit Migrationshintergrund sprechen zu Hause 7,2 Mio. (32 %) ausschließlich und weitere 3,1 Mio. (14 %) vorwiegend deutsch. Dies entspricht zusammen knapp der Hälfte (46 %) aller Menschen mit Migrationshintergrund. Neben Deutsch sind die am häufigsten gesprochenen Sprachen Türkisch (8 %) gefolgt von Russisch (7 %) und Arabisch (5 %). Knapp die Hälfte (49 %) aller Personen mit Migrationshintergrund ist mehrsprachig und spricht zu Hause sowohl Deutsch als auch (mindestens) eine weitere Sprache. Dies trifft nur auf 2 % der Personen ohne Migrationshintergrund zu [6].

Die damit einhergehenden Besonderheiten der Bevölkerungsstruktur bedeuten eine größere kulturelle Vielfalt für Deutschland bei gleichzeitigen Herausforderungen für das Gesundheitswesen.

1.6 Prävalenz für Deutschland

Das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, ist bezogen auf die einzelnen Migrantenpopulationen sehr unterschiedlich. Menschen aus Süd- und Zentralamerika, Nord- und Subsahara-Afrika, Vorder-, Mittel- und Südasien weisen teilweise sehr hohe Prävalenzen auf [7].

Zahlreiche europäische und amerikanische Studien bestätigen, dass Prävalenz und Inzidenz von Typ-2-Diabetes und die damit verbundene Mortalität bei Migranten meist höher sind als bei der einheimischen Bevölkerung [8]. Des Weiteren erkranken Migranten durchschnittlich 5–10 Jahre früher und häufiger an Typ-2-Diabetes – sowohl im Vergleich zur Bevölkerung ihrer Heimatländer als auch im Vergleich zur Bevölkerung in ihrer Wahlheimat [3, 9].

Eine aktuelle Metaanalyse zur Prävalenz bei ethnischen Minderheiten in Europa weist für Migranten aus Süd- und Zentralamerika ein um 30 % erhöhtes Risiko im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung auf. Dagegen liegt das Risiko bei Migranten aus dem Mittleren Osten und Nordafrika fast um das dreifache und bei Migranten aus Südasien nahezu um das Vierfache höher [10–12].

Türkischstämmige Frauen in Schweden haben ein 3-fach höheres Diabetesrisiko im Vergleich zu schwedischen Frauen, wohingegen es bei Männern kaum einen Unterschied gibt. Dies gilt auch für das Hospitalisierungsrisiko aufgrund von Typ-2-Diabetes, wobei sich dieser Effekt bei der zweiten Generation abschwächt [13]. Eine in 7 europäischen Ländern für 30 Migrantengruppen durchgeführte Studie zeigt eine um 90 % bzw. 120 % höhere Diabetes-Mortalitätsrate für Männer und Frauen im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung [14]. Darüber hinaus haben Menschen mit Typ-2-Diabetes aus Asien, dem Nahen Osten und Subsahara-Afrika im Vergleich zu europäischen Populationen ein besonders hohes Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen: diabetische Retinopathie, Nephropathie und periphere Neuropathie [15].

Erhöhte Erkrankungsraten zeigen sich auch bei Schwangerschaftsdiabetes. Beispielsweise haben in Deutschland türkischstämmige Frauen eine 33 % höhere Gestationsdiabetes-Inzidenzrate im Vergleich zu einheimischen Frauen [16].

1.7 Besonderheiten in der Diagnostik und Therapie von Migranten mit Diabetes

Migranten haben aufgrund des anderen kulturellen und individuellen Hintergrunds (Bildungsgrad, Grund

und Dauer der Migration etc.) häufig auch ein anderes Verständnis von Gesundheit, Gesundheitsvorsorge, Krankheit – insbesondere chronischer Erkrankung – als die einheimische Bevölkerung. Das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit sowie den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren unterscheidet sich häufig vom Kenntnisstand einheimischer Patient:innen [22]. Zudem verändern sich sowohl Lebensstil als auch insbesondere Ernährungsgewohnheiten als Folge der neuen sozialen und ökonomischen Bedingungen. Des Weiteren spielen externe Risikofaktoren – strukturelle Deprivation – eine wichtige Rolle: Dazu zählen ortsspezifische (z. B. hohe Arbeitslosigkeit), psychosoziale (z. B. unsichere Arbeitsverhältnisse) und umweltbedingte (z. B. Lärm, Luftverschmutzung, Klimawechsel etc.) Faktoren [23].

Der kulturelle Hintergrund und in manchen Fällen mangelnde Sprachkompetenz, Analphabetismus, niedriger sozioökonomischer Status sowie Schwierigkeiten im kulturellen Anpassungsprozess (Akkulturation) können daher den Zugang zu Vorsorge und Behandlung behindern. Dies zeigt sich auch in dem geringen Prozentsatz der Migranten, die eine Vorsorgeuntersuchung in Anspruch nehmen [21].

1.7.1 Besonderheiten in der Diagnostik

Bei Eingewanderten und ihren Nachkommen können verschiedene Veränderungen den HbA_{1c}-Wert beeinflussen oder verfälschen [24, 25].

Ethnizität: Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert ist bei US-Amerikanern afrikanischer Herkunft höher als bei US-Amerikanern europäischer Abstammung. Gleiches gilt für Bevölkerungsgruppen aus Subsahara-Afrika im Vergleich zu europäischen Bevölkerungen [26–28]. Bei Erwachsenen in Südafrika sind Sensitivität und Spezifität von HbA_{1c} zur Detektion eines Prädiabetes denkbar schlecht [29], sodass ein HbA_{1c}-Wert ≥ 6,0 % als neuer diagnostischer Grenzwert für diese Bevölkerungsgruppe vorgeschlagen wird [30].

Die Inuit haben signifikant höhere HbA_{1c}-Werte als dänische Studienteilnehmer bei jedem gegebenen Nüchtern- und 2-h-Glukose-Wert und für jede Kategorie der Glukosetoleranz [31]. Weitere Forschung ist nötig, um die optimale ethnisch spezifische Schnittstelle für ein Screening zu finden [32].

Ursachen für die beobachteten ethnischen Unterschiede liegen unter anderem in häufig auftretenden hämatologischen Veränderungen bei diesen Bevölkerungsgruppen. Eisenmangel (ID) ist mit bis zu 2 % erhöhtem HbA_{1c}-Wert in Abwesenheit von Hyperglykämie assoziiert. Es ist zu empfehlen, die Eisenkonzentration bei der Interpretation des HbA_{1c}-Werts in afrikanischen Populationen zu berücksichtigen [26, 33].

Hämoglobinopathien sind die häufigsten vererbten Einzelgenstörungen. Laut WHO tragen 5,2 % der Weltbevölkerung eine Variante [34].

HbS (Sichelzellanlage) tritt gehäuft in Afrika, im Mittelmeerraum, im Nahen Osten und in Indien auf. Es resultiert eine Verkürzung der Erythrozyten-Überlebensdauer. Der HbA_{1c}-Wert kann aufgrund dieser verkürzten Lebensdauer falsch höher sein [34]. Aufgrund struktureller Veränderungen am Globin-Molekül können jedoch auch erniedrigte HbA_{1c}-Werte gemessen werden [27].

HbE ist eine Hämoglobinvariante mit einer Mutation im Beta-Globin-Gen, die häufigste Hb-Variante in Südostasien. Statistisch und klinisch signifikant höhere Ergebnisse werden aufgrund des Vorhandenseins des HbE-Merkmals beobachtet [31].

HbB (Veränderungen im Beta-Globin-Gen): β-Thalassämien treten gehäuft im Mittelmeerraum, in Südostasien, Indien, China und dem Nahen Osten auf. Im südlichen Afrika hat jeder Dritte eine Form der α-Thalassämie; in Südostasien sind es mehr als 60 % der Bevölkerung [35]. Auch die G202A-Variante im X-chromosomal vererbten Gen der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) hat eine T-Allel-Frequenz von 11 % bei Afroamerikanern und von bis zu 25 % bei Bevölkerungsgruppen aus Subsahara-Afrika; sie geht einher mit einem absoluten Rückgang des HbA_{1c}-Werts um 0,81 % Einheiten (95 %-KI 0,66–0,96) pro Allel bei hemizygoten Männern und 0,68 % Einheiten (95 %-KI 0,38–0,97) bei homozygoten Frauen im Vergleich zu homozygoten Trägern des A-Allels [33].

1.7.2 Besonderheiten in der Therapie

Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Therapie abhängig von der kulturellen Zugehörigkeit unterscheidet. So zeigte eine Studie in UK, dass eine Therapieeskalation im Behandlungsverlauf bei Diabetes mellitus bei Menschen dunkler Hautfarbe und Südasiaten viel seltener erfolgt als bei der weißen Bevölkerung [36]. Die Ursachen dafür sind wissenschaftlich noch nicht hinreichend untersucht, es ist aber von einer multifaktoriellen Begründung auszugehen. Ein wichtiger Faktor scheint die mangelhafte dauerhafte ärztliche Betreuung zu sein. Die Häufigkeit der Verordnung von SGLT2-Inhibitoren ist gewachsen, wobei die Häufigkeit der Anwendung und der Einsatz bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Krankheiten gering blieb. Bei der dunkelhäutigen Bevölkerung, weiblichem Geschlecht und geringerem Haushaltseinkommen wurde das Mittel weniger verordnet [37].

Weitere Ergebnisse legen nahe, dass eine standardisierte Versorgung bestehende ethnische Ungleichheiten bei Typ-2-Diabetes-assoziierter chronischer Nierenerkrankung (CKD) verringern kann [38]. So wurde zwar ein beschleunigter Rückgang der glomerulären Filtrationsrate bei Menschen nicht-europäischer Herkunft festgestellt, die bereits Proteinurie und Bluthochdruck aufwiesen [39]. Allerdings konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden, dass Teilnehmer afrikanischer Herkunft seltener CKD entwickelten als europäische Teilnehmer, obwohl bei-

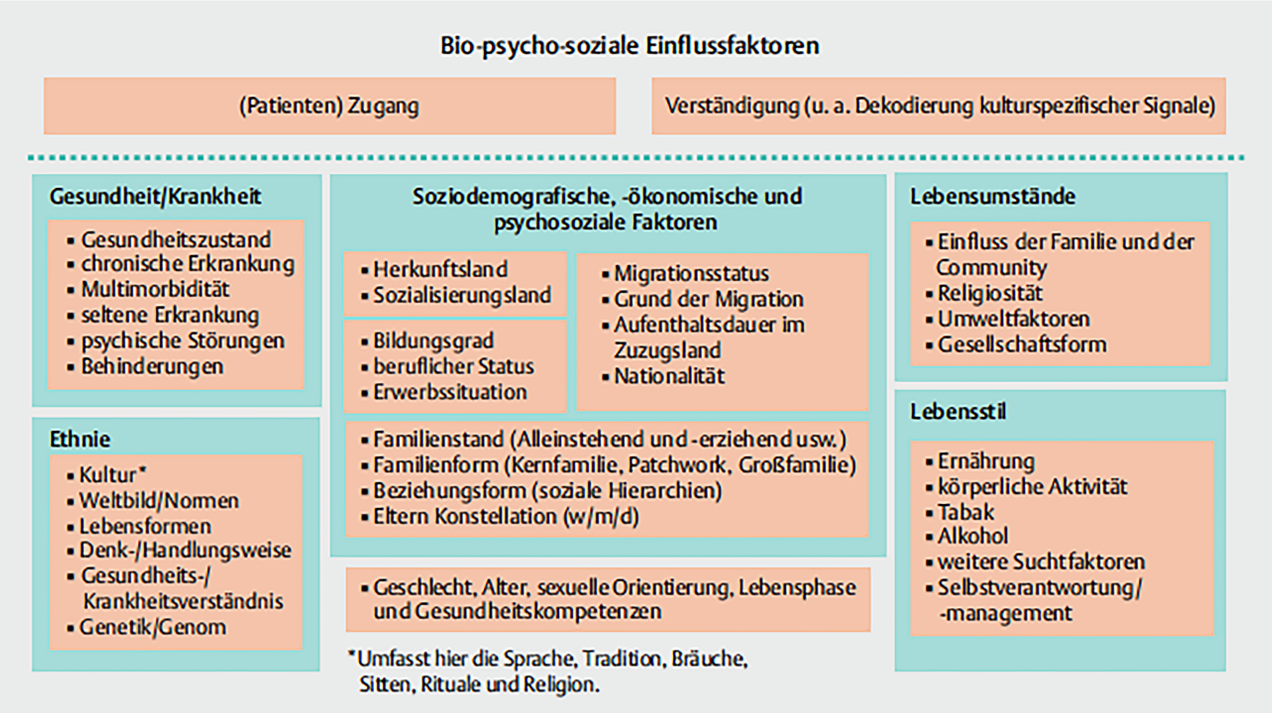


Abb. 1 Zu berücksichtigende biopsychosoziale Einflussfaktoren beim Patient:innengespräch

de Gruppen ähnlich häufig Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie und Nierenversagen zeigten [38]. Die Autoren führen das auf die aktive Überwachung der Nierenfunktion zurück und betonen, dass jüngere Erwachsene am meisten von den Maßnahmen profitieren können [39].

Daten aus dem Jahr 2019 zeigen, dass die Nutzung von Systemen zur kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGM) bei Patient:innen ohne Migrationshintergrund 30 % häufiger ist als bei solchen mit Migrationshintergrund [40]. Als Ursache werden fehlende Spracheinstellungen der genutzten CGM-Systeme für die Sprachen der größten Einwanderungsgruppen in Deutschland genannt. Eine Erweiterung des Sprachangebots um Türkisch, Russisch und Arabisch wäre sehr sinnvoll.

1.7.3 Besonderheiten in der Substanzauswahl

Für pharmakologische Hintergrundinformationen der im Folgenden genannten Medikamente wird auf die Fachliteratur bzw. Fachinformation verwiesen. An dieser Stelle wird lediglich auf die aus Studien bekannten migrationsmedizinischen Unterschiede eingegangen.

Metformin Die Wirksamkeit kann bei Asiaten infolge von Gen-Polymorphismen vermindert sein [41, 42].

DPP-4-Hemmer Ein systematisches Review ergab, dass DPP-4-Hemmer bei Japanern stärker wirksam sind als bei Nichtjapanern sowie generell bei Asiaten stärker wirksam sind als bei Nichtasiaten [41, 43].

GLP1-Analoga In einer Metaanalyse (15 Studien) konnte gezeigt werden, dass GLP1-Analoga den HbA_{1c}-Wert bei Asiaten stärker senken als bei Nichtasiaten [44]. Die pharmakokinetischen Daten von Dulaglutid unterscheiden sich nicht abhängig von Ethnizität, Gewicht, Geschlecht und Alter [45]. Die Semaglutide-Behandlung führt zu einer gleichmäßigen HbA_{1c}-Wert-Senkung ohne Unterschiede in der Herkunft oder Ethnizität (Sustain-posthoc-Analysen) [46].

SGLT2-Hemmer In der Subgruppe der Menschen aus Asien mit Diabetes mellitus Typ 2 ergaben sich in der EMPA-REG-Studie die gleichen positiven Effekte (v. a. eine Reduktion von Inzidenz und Progredienz der Nephropathie) wie in der restlichen Studienpopulation. Auch für Menschen afrikanischer Herkunft fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose) In einer Metaanalyse gab es zwischen Asiaten und Nichtasiaten keine Unterschiede bei der HbA_{1c}-Senkung [41].

Insulin Eine Metaanalyse zeigte bei Asiaten unter Insulintherapie (Glargin) eine geringere HbA_{1c}-Senkung als bei Nichtasiaten, wobei in Bezug auf Hypoglykämie und Nüchternblutglukose keine Unterschiede bestanden [41].

1.8 Behandlung von Menschen mit Migrationshintergrund und Diabetes in der Praxis

1.8.1 Allgemeine Rahmenbedingungen

Ziele bei der Behandlung von Menschen mit Migrationshintergrund und Diabetes sind die Ermöglichung eines optimalen Wissenstransfers und die Stärkung der Eigenverantwortung der Patient:innen. Um die Kenntnisse über den Diabetes mellitus, die Folge- und Begleiterkrankungen sowie den Zusammenhang zwischen der Erkrankung, Ernährung und Lebensstil zu verbessern, sind entsprechende Informationsveranstaltungen sinnvoll. Ansatzpunkte dafür finden sich in den jeweiligen Gemeinschaften (Communities) unter Einbeziehung aller beteiligten Interessengruppen (z. B. Kulturvereine, Religionsgemeinschaften, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften, Medien).

Im stationären und ambulanten Bereich – vor allem in diabetologischen Schwerpunktpraxen – ist ein kultursensibles Vorgehen mit entsprechend geschultem Personal (mit speziellem Wissen und Verständnis für den kulturellen Einfluss auf die Behandlung) eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg.

Bei bestehender Sprachbarriere kann, wenn möglich, ein muttersprachliches, dem Bildungsstand und den Lebensgewohnheiten angepasstes Schulungs- und Behandlungsangebot bereitgestellt werden.

Interkulturelle Inhalte sollten bei der Aus-, Weiter- und Fortbildung der Angehörigen von Gesundheitsberufen (Ärzt:innen, Diabetesberater:innen, Diabetesassistent:innen, Diätassistent:innen, Ernährungsberater:innen, Pflegepersonal etc.) eingebracht werden. Zudem empfiehlt es sich, bikulturelles und mehrsprachiges Personal verstärkt in Gesundheitsdiensten auszubilden und zu fördern. Bei der Anamnese und der Therapie ist es wichtig, die biopsychosozialen Einflussfaktoren zu berücksichtigen und somit die religiös bedingten Einstellungen sowie interfamiliäre und gesellschaftliche Hierarchien im Blick zu haben (Abb. 1).

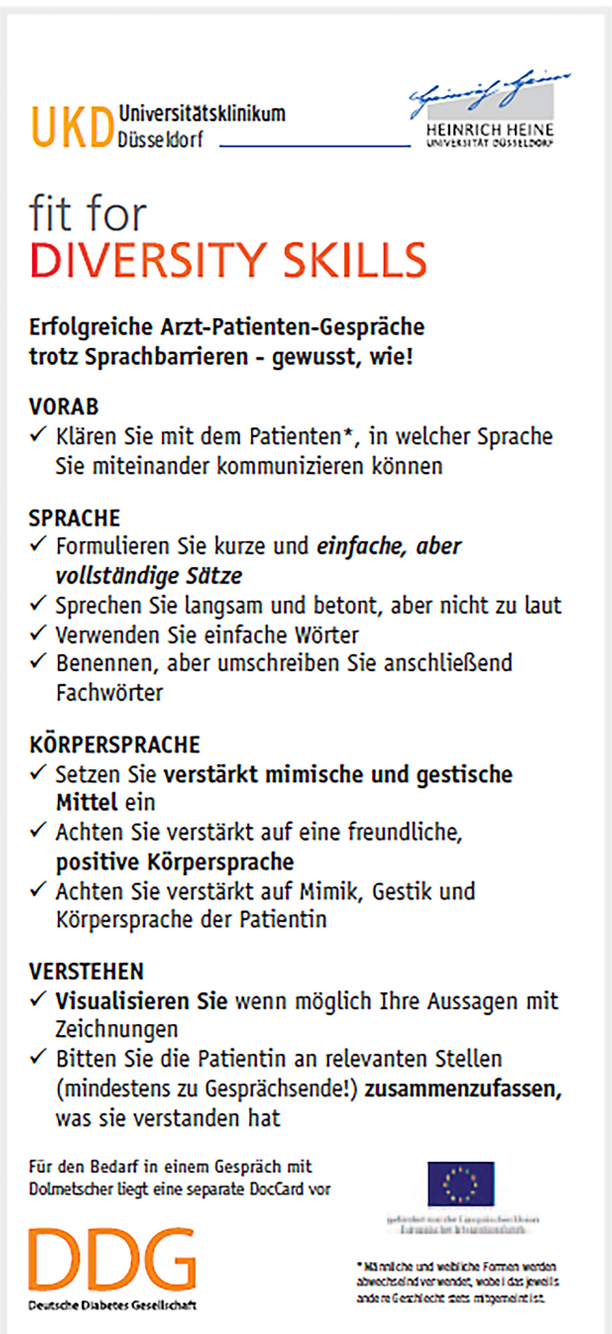


Abb. 2 DocCard – Sprachbarrieren

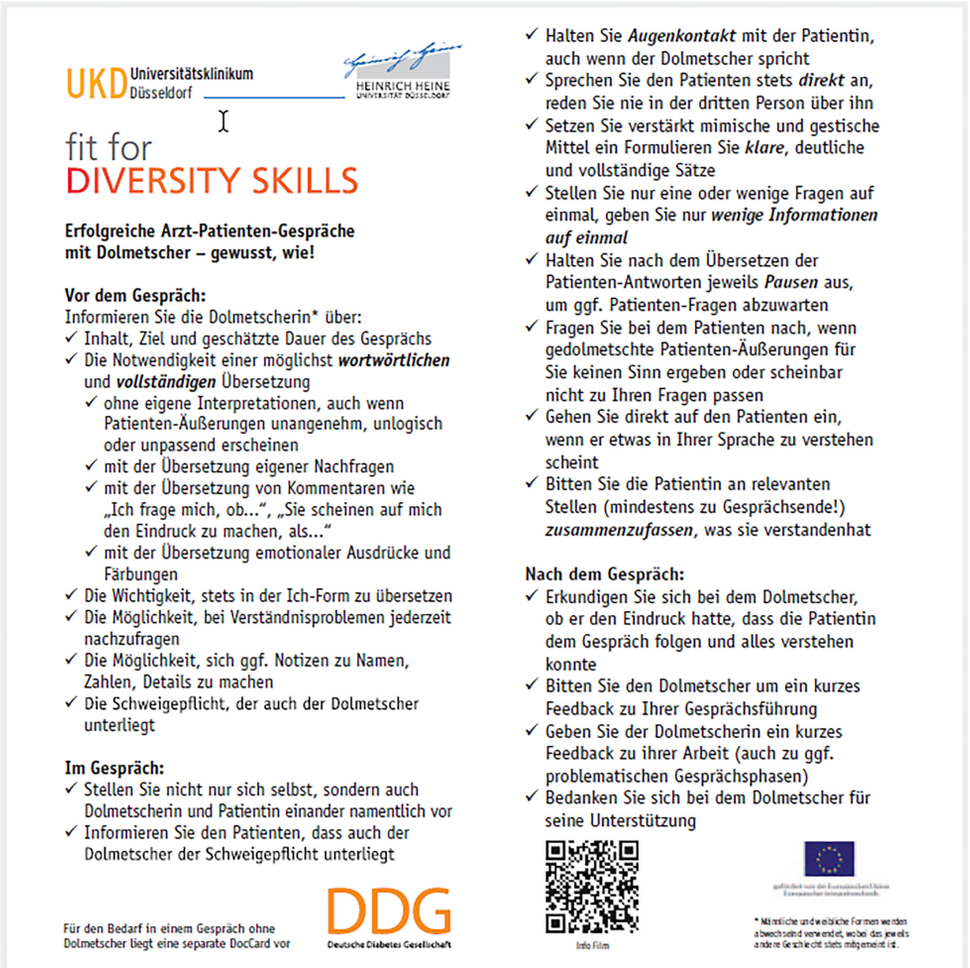
1.8.2 Sprache

Die Verständigung im Rahmen der Behandlung sollte in einer Sprache (Behandlungssprache) erfolgen. Wenn nötig oder möglich, sollte das Dolmetschen durch Fachdolmetscher oder Sprach- und Kulturmittler erfolgen.

Kinder als Übersetzer sind in der Regel ungeeignet. Sollte kein professioneller Dolmetscher zur Verfügung stehen, können unter Einschätzung der Lage auch erwachsene Angehörige miteingebunden werden. Es empfiehlt sich, die Kommunikation mit klaren, einfachen, kurzen Sätzen und allgemeingültigen Begriffen zu gestalten. Es kann gegebenenfalls auf eine andere Sprache (auch Umgangssprache) ausgewichen werden oder medizinisches Personal mit entsprechenden Sprachkenntnissen unter Berücksichtigung der Schweigeverpflichtung mit einbezogen werden.

Zum Vorgehen beim Arzt-Patient:innen-Gespräch mit und ohne Dolmetscher sind die nachstehend abgebildeten DocCards als praktische Orientierungshilfe zu empfehlen (siehe unter DDG-Arbeitsmaterialien DocCards http://migration.deutsche-diabetesgesellschaft.de/arbeitsmaterialien/doccards.html) (Abb. 2 und 3).

Abb. 3 DocCard – Dolmetschen



Die Bedeutung von Online Übersetzungsdiensten wächst auch im Gesundheitswesen. Derzeit können bis >100 Sprachen über Webseiten oder Apps übersetzt werden. Die Nutzung dieser Hilfsmittel im Gesundheitswesen ist wenig erforscht und es gibt sehr viele Qualitätsunterschiede in der Übersetzung. Studien belegen eine starke Variabilität in der Genauigkeit der Übersetzung medizinischer Inhalte. Während die Genauigkeit für romanische Sprachen mit 80 % am höchsten liegt, zeigt sich für slawische Sprachen ca. 60 % Genauigkeit. Für afrikanische und asiatische Sprachen erreicht sie jedoch nur 40–50 % [47].

Für die Zukunft ist eine rasche Weiterentwicklung der Apps und Webseiten für den medizinischen Bereich zu erwarten. Zu den häufig genutzten Online-Übersetzer-Diensten zählen:

- + Google Translator (App oder Webseite)
- + Bing (App und Webseite)
- + MediBabble (App für medizinische Übersetzung)
- + Canopy Speak Medical Translation (App für med. Übersetzung)
- + CALD Assist (App speziell für Gesundheitspersonal)
- + Naver Papago Translate (App)
- + SayHi Translate (App)

Auch existieren bereits Geräte für Simultanübersetzung.

Telefondolmetscherdienste ermöglichen eine bessere Arzt-Patient:innen-Kommunikation, wenn Patient:innen und Ärzt:innen unterschiedliche Sprachen sprechen. Dennoch kann es sein, dass der Dolmetscher den Patient:innen physisch sehen muss, um den Arzt besser beraten zu können. Zu diesem Zweck sollten Dolmetscherdienste, die Videokonferenzen nutzen, weiter ausgebaut werden [48].

1.8.3 Ernährung

Unterschiedliche Kulturen und Regionen haben zum Teil sehr individuelle Essgewohnheiten.

Esskultur wird von geografischen, historischen, soziologischen, ökonomischen und psychologischen Merkmalen einer Gesellschaft geformt und von den entsprechenden Mitgliedern einer bestimmten Gemeinschaft geteilt. Kultur stellt eine grundlegende Determinante zu „was wir essen“ dar [49].

Tab. 1 Praxis-Tool zur Ernährung. Diese Tabelle ersetzt nicht die leitliniengerechten Empfehlungen für Ernährung

Zuordnung	Mahlzeiten k = kalt w = warm	Hauptmahlzeit	Haupt-Kohlenhydratlieferanten	Getränke	Besonderheiten
Mediterrane Küche					
z. B. Türkei, Mittelmeerküste, Griechenland, Spanien, Frankreich, Italien, Israel[b,c]	k-w-w	Abends (relativ spät)	Weizenbrot (Fladen-/Sauerteigbrot), Nudeln, Reis, Bulgur, Polenta (Italien), Kartoffeln	Tee (getrunken mit oder ohne Zucker), Kaffee + Milch + Zucker, Mocca + Zucker, Wein (ab mittags), Alkohol mit Meze/Tapas	Ayran = Joghurtgetränk, hauptsächlich Joghurtsoßen (TR), viel Gemüse, viel Obst (frisch und getrocknet), Nüsse, Teigwarenspezialitäten (Pizza, Croissant, Börek, Pita etc.), Fisch[a], Helva (gesüßte Sesampaste), religionsbedingt koschere und halal Zubereitungen Fette: meist Olivenöl
Balkanküche (südosteuropäisch)					
z. B. Bulgarien, Serbien, Kosovo, Montenegro, Albanien, Bosnien-Herzegowina, Slowenien, Kroatien, Rumänien, Ungarn	k-w-w	Abends	Weizenbrot, Kartoffeln, Reis, Teigwarenspezialitäten (Teigtaschen, Burek)	Tee (getrunken mit oder ohne Zucker), Kaffee	Ähnlich der mediterranen Küche, fettbetont, sehr viel Fleisch[a] und Soßen, süßes Hefebrot (Povitica, Kolachki), Polenta, Knödel (Rumänien, Ungarn), als Nachtisch Pudding
Osteuropäische Küche					
z. B. Russland, Polen, Baltikum[g]	k-w-w	Mittags und abends	Roggenbrot, Buchweizen (Kasha, Blinis), Knödel, Reis, Teigtaschen, Kartoffeln, Weizenbrot	Tee (getrunken mit Zucker, Honig, Milch oder Marmelade), Wein, Wodka, Weinbrand	Fetthaltig, zum Frühstück mit Milch zubereiteter Grieß-/Haferbrei, viel Eintopf mit Fleischbrühe, viel Soßen, Suppen mit Hauptbestandteil Kartoffeln, mit Kondensmilch zubereitete Süßspeisen
Orientalische Küche					
z. B. Iran, Afghanistan, Syrien, arabische Mittelmeerländer, Südost-Anatolien[b,f]	k-w-w	Abends (relativ spät)	Reis, Weizenbrot, Hülsenfrüchte (vor allem Kichererbsen)	Tee (schwarzer, grüner und Apfeltee) und Kaffee (i. d. R. gesüßt mit viel Zucker oder Honig)	Obst: Granatapfel (Frucht und als Sirup), Datteln, Feigen, Teigwarenspezialitäten herzhaft (wie Börek) und süß (wie Baklava), Nachtisch: Knefeh (Weizenteig mit Käse, Rosenwasser und Zuckersirup), Baklava, Halawa (gesüßte Sesampaste), viele Kräuter, kein Schweinefleisch, Reisgerichte z. T. mit Fadennudeln, Tahin (Sesampaste), Humus (Kichererbsenpaste), Nüsse Fette: Olivenöl, Butter, Schafsschwanzfett (Delikatesse)
Nordafrikanische Küche					
z. B. Marokko/Maghreb, Mauretanien[d]	w-w-w	Abends	Weizenbrot, Reis, Kartoffeln (in Tajine), Hülsenfrüchte (Kichererbsen/Humus), Couscous, Shombi (Milch, Reis oder Mais am Abend), Baghrir (Grieß mit Honig oder Zucker zum Frühstück), Makroudh (Grieß mit Dattelfüllung)	Säfte, Minztee + Zucker	Harira Suppe (u. a. mit Reis oder Fadennudeln, serviert mit Datteln), Shombi (Milch, Reis oder Mais/abends), Tajine mit karamellisierten Früchten (Tajine Lahlou), Obst, Fleisch[a], Fisch[a] Fette: Olivenöl, Arganöl und Butter
Afrikanische Küche (ohne Nordafrika)					
Länder Subsahara-Afrikas	w-w-w	Abends	Yams (Stärkelieferant), Kochbananen, Süßkartoffeln, Kartoffeln, Maniok, Hirse	Hirsebier, Mageu (fermentierter Maisbrei), Bier, Zuckerrohrschnaps, Kaffeelikör, aber auch Wein	Fufu (ein zäher Brei aus verschiedenen Zutaten wie Kochbananen, Süßkartoffeln, Mais, Maniok und/oder Yams), Curry mit Fleisch, Früchten, Fisch[a], viel Fleisch[a], Koeksister (frittiertes, durch einen speziellen Sirup gezogenes und getrocknetes Gebäck als Nachtisch), Maroelas (die säuerlich schmeckenden Früchte des Marula-Baums)
Ostasiatische Küche					
z. B. Philippinen, Indonesien, Japan, China[e,h]	w-w-w	Mittags und abends	Reis (u. a. Sushi), Reisnudeln (Thai), Eiernudeln (Indonesien), Weizen, Weizennudeln (Udon), auch von Buchweizen, Mungbohnen oder Süßkartoffeln	Tee, Reiswein	Süß-saure Soßen, viele Sojabohnenprodukte, wenig Milchprodukte in China, Japan und Südkorea, zu jeder Mahlzeit Kurzkornreis, viel (auch roher) Fisch[a], frisches Gemüse, kurz zubereitet, Suppen
Südasiatische Küche					
z. B. Indien, Sri Lanka, Pakistan[f]	w-w-w	Mittags	Reis, Weizenbrot (Nan, Chapati), gefüllte Teigtaschen (Roti)	(Mango-)Lassi (dickflüssiges und süßes Joghurtgetränk), Tee mit Milch und Honig/Zucker (Chai)	Scharfes Essen, starke Gewürze, Kokosmilch, viel Frittiertes und Paniertes, Joghurtsoßen, Hülsenfrüchte (u. a. Dal), Tee + Milch + Zucker, Früchte eingelegt (Rayta, Pachadi), milchbasierte Desserts

Tab. 1 (Fortsetzung)

Zuordnung	Mahlzeiten k = kalt w = warm	Hauptmahlzeit	Haupt-Kohlenhydratlieferanten	Getränke	Besonderheiten
Südamerikanische Küche					
z. B. Brasilien, Venezuela, Argentinien, Peru, Karibik[f]	k-w-w	Abends	Amaranth, Quinoa, Maiskorn, Reis, Weizen, gebackene oder frittierte Teigtaschen (Empanadas), Tapiokastärke (gewonnen aus Maniokwurzeln: Maniok-/Cassava-Mehl), schwarze Bohnen, Kartoffeln	Cachaça (Zuckerrohrschnaps), Kokosnusssaft, Tequila, Rum, Wein, Mate-Tee	Viel Obst (z. B. Camu Camu, Guaven, Mango, Papaya, Passionsfrucht), Suppen, Cuscuz (gedämpfte Speise aus Maismehl, die süße Variante Kokos-Couscous, in Brasilien), oft sehr scharf gewürzt. Tacos (aus Maismehl, sind in Mexiko sehr beliebt), Hülsenfrüchte (vor allem Bohnen), regional ggf. fleischlastig[a]

[a]Fisch und Fleisch werden nur berücksichtigt, wenn sie einen außerordentlichen Anteil an der Ernährung in der Region haben
[b]Quelle: [98]
[c]Quelle: [99]
[d]Quelle: [100]
[e]Quelle: [101]
[f]Quelle: [54]
[g]Quelle: [102, S. 184]
[h]Quelle: [102, S. 305, S. 326]

Migranten haben häufig ein anderes Ernährungsverhalten als Einheimische. Sie bevorzugen teilweise andere Lebensmittel, ernähren sich häufig vermehrt von Kohlenhydraten, haben andere Mahlzeitenkonzepte, ein anderes Portionsverständnis sowie andere Essenszubereitungsformen und Lebensmittelkombinationen. Ihre Ernährungskonzepte beruhen in der Regel auf der eigenen traditionellen Küche, persönlichen Gewohnheiten, und sie übernehmen auch die Essgewohnheiten der einheimischen Bevölkerung; oft resultiert eine neue „Mischküche" [50, 51]. Nicht selten werden spezielle Lebensmittel aus den Heimatländern besorgt. Migranten aus einigen Kulturen können beim Kochen mit den Gewichtsangaben in hiesigen Rezepten wenig anfangen.

Menschen haben eine hoch variable postprandiale Glukoseantwort auf identische Nahrungsmittel. Eine individualisierte kultursensible Beratung verbessert die Compliance [52] und wird als Maßnahme für Gewichtsverlustinterventionen gut angenommen [53].

In diesem Kontext spielen das Fasten im Ramadan – religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften (siehe unten) –, die Schwangerschaft und die Schichtarbeit eine besondere Rolle.

Im Praxisalltag ist das Wissen um die Hauptkohlenhydratlieferanten und in welcher Form und wann die Kohlenhydrate gegessen werden unentbehrlich. Das nachstehende Praxis-Tool zur Ernährung (Tab. 1) von Migranten soll eine erste Information und Hilfestellung geben. Eine pragmatische regionale Aufteilung mit Angaben zur gängigen Küche stellt die Basis dar. Neben der Art (warm/kalt) und der Zahl der Mahlzeiten werden die Hauptlieferanten für Kohlenhydrate und weitere regionale Besonderheiten vorgestellt.

Die Küchen sind weltweit vielfältig, und regional ist ebenso eine große Verschiedenheit vorzufinden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass bestimmte Getränke inzwischen weltweit in viele Esskulturen vorgedrungen sind, beispielsweise Softdrinks, Energydrinks, mit Süßstoff angereicherte Getränke und einige Biersorten.

1.9 Schulungen und Schulungsmaterial

Sowohl kultursensible Einzelschulungen als auch zielgruppenadaptierte Gruppenschulungen ermöglichen eine effektive Kommunikation von Informationen über Diabetes mellitus, dessen Folge- und Begleiterkrankungen, Wahrnehmung der Hypo- und Hyperglykämien sowie Therapie.

Therapien, die auf die kulturellen Bedürfnisse der Studienteilnehmer von randomisierten kontrollierten Studien zugeschnitten sind, belegen eine Reduktion von HbA_{1c}- und Körperfett-Werten [54].

Schulungsmaterialien mit kultursensiblen Beispielen sollten mindestens in den jeweiligen Muttersprachen und optimalerweise bilingual zur Verfügung stehen.

Nicht nur, um die illiteraten Menschen mit Diabetes zu erreichen, sondern um eine effektive Schulung durchzuführen, ist die Verwendung von Piktogrammen, Abbildungen, Symbolen, Demonstrationsutensilien, insbesondere von Pen-Nadeln, Teststreifen, Applikatoren, Blutzuckermessgeräten etc. zu empfehlen. Es soll bei Bildern von Speisen u. Ä. darauf geachtet werden, in Portionsgröße zu arbeiten. Bei Illiteraten ist der Einsatz von Blutzuckermessgeräten mit großem Display bzw. von sprechenden Messgeräten zu empfehlen (auch in Fremdsprachen erhältlich). Zurzeit gibt es allgemein zur Diabetestechnologie im Kontext Migration kaum Schulungsmaterialien. Die Gebrauchsanweisungen der Geräte können den Bedarf an Schulungsmaterialien nicht ersetzen.

Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG ist eine Auswahl von fremdsprachigen Informations- und Schulungsmaterialien zusammengestellt. Des Weiteren hat die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG entsprechende Institutionen aktiv zusammen-

gebracht, um für die Behandler professionelle kultursensibel angepasste Arbeitsmaterialien zur Ernährungsberatung bei Diabetes mellitus vorlegen zu können.

Die Kommunikationsstrategien und Schulungen sollen auf eine vulnerable Gruppe und/oder das Geschlecht zugeschnitten sowie an alle bekannten Hindernisse angepasst sein. Dabei spielen Familie und Freunde eine große Rolle. So ist es beispielsweise denkbar, Familienmitglieder in Koch- oder Bewegungskurse einzubeziehen [55]. In Schweden wurde ein kulturell angepasstes Diabetes-Schulungsmodell entwickelt, das die individuellen Überzeugungen der Teilnehmer zu Gesundheit und Krankheit, ihr Wissen über Diabetes und ihre Erfahrungen mit Selbstversorgung aufgreift [56]. Tatsächlich scheinen Lebensstil-Interventionen bei Migrantengruppen und ethnischen Minderheiten nur mäßig wirksam bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes [55]. Auch neuere systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analysen stellen fest, dass Lebensstil-Interventionen mit Peer-Unterstützung positive Auswirkungen auf klinische Ergebnisse wie den HbA_{1c}-Wert sowie auf das Wissen und die Praktiken des Diabetes-Selbstmanagements haben [57].

1.10 Schwangerschaft – Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Bei Frauen mit Migrationshintergrund tritt GDM überdurchschnittlich häufig auf [58]. Migrantinnen oder allgemein Frauen mit Migrationshintergrund bilden jedoch in ihrer Gesamtheit aufgrund der großen Heterogenität keine einheitliche Risikogruppe im engeren Sinne für GDM. Der Umfang des Einflusses ist abhängig von der Prävalenz der einzelnen Risikofaktoren, von der jeweiligen Ethnie sowie der konkreten Migrationssituation [59].

Eine retrospektive Analyse, die in Österreich durchgeführt wurde, zeigt deutlich die Unterschiedlichkeit der einzelnen Migrantenpopulationen im Zusammenhang mit GDM. Zwischen 2013 und 2015 erhobene Daten von 3293 Schwangeren einer Universitätsklinik wurden unter Berücksichtigung des Geburtslandes ausgewertet. Das GDM-Risiko für türkische zugewanderte Frauen war ungefähr doppelt so hoch im Vergleich zum Risiko von Schwangeren, die in Österreich geboren waren. Ein ca. 1,5-fach höheres Risiko gegenüber Einheimischen zeigte sich bei Frauen aus Rumänien, Ungarn und Nordmazedonien [58].

Risikofaktoren, die die Entstehung von GDM begünstigen, wurden bei Migrantinnen aus der Türkei, dem Nahen und Mittleren Osten sowie aus Afrika deutlich häufiger beobachtet als bei Frauen, die in Österreich geboren wurden, oder bei Migrantinnen aus anderen europäischen Ländern. Dazu gehören das genetisch bedingte höhere Risiko, im Lauf des Lebens an Typ-2-Diabetes zu erkranken, Übergewicht/Adipositas, eine höhere Parität und ein höheres GDM-Risiko. Ähnlich verhält es sich mit der Wahrscheinlichkeit, im Lauf des späteren Lebens einen manifesten Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln.

GDM ist mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten und Kaiserschnitt-Entbindungen verbunden, während Migranten unabhängig von GDM ein höheres Risiko für alle betrachteten Komplikationen aufweisen. Der Anstieg all dieser Risiken, einschließlich Makrosomie oder Large for Gestational Age (LGA) bleibt jedoch marginal, wenn Frauen mit GDM mehr Aufmerksamkeit durch das Gesundheitssystem und eine gleichwertige Behandlung erhalten [60].

Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status und Migrationshintergrund haben häufig Schwierigkeiten, die Anforderungen an das GDM-Selbstmanagement zu verstehen. Um die Einhaltung von Therapieplänen zu verbessern, benötigen sie Bildungs- und Unterstützungsdienste, die kulturell angemessen sind und auf ein geringes Maß an Alphabetisierung abzielen [61].

1.10.1 Adipositas/Übergewicht

Bei bestimmten Migrantenpopulationen – insbesondere bei Frauen aus dem Mittleren Osten, der Türkei sowie Nord- und Südafrika – haben zahlreiche Studien eine deutliche Prävalenz für Übergewicht und Adipositas ermittelt. Für Schwangere aus der Türkei und Nordafrika zeigte eine französische Geburten-Kohorten-Studie mit 18.000 Frauen ebenfalls ein deutlich höheres Risiko für Übergewicht/Adipositas und GDM. Frauen aus Osteuropa und Asien hingegen haben demnach ein niedrigeres Gewichtsrisiko, aber dennoch ein höheres Risiko, einen GDM zu entwickeln, als Schwangere ohne Migrationshintergrund [62].

Eine bereits präkonzeptionelle Betreuung der Migrantinnen senkt das Komplikationsrisiko.

1.10.2 Ernährung

Der Ernährung kommt in der Schwangerschaft gepaart mit kulturellen und traditionellen Besonderheiten eine gesteigerte Bedeutung zu. Beispielsweise ist häufig die Denkweise zu beobachten, Schwangere sollen „für zwei essen“. Meistens wird es bewusst unterstützt, den Schwangerschaftsgelüsten nachzugeben.

Es ist daher unbedingt wichtig, vor allem mit Migrantinnen, die aus Risikoregionen stammen, im Kontext einer geplanten oder bereits bestehenden Schwangerschaft eine kultursensible Schulung durchzuführen, einen individuellen Ernährungsplan zu entwickeln und dessen Umsetzung und Anpassung eng zu begleiten. Zur Orientierung sowie als eine erste Hilfestellung bezüglich der Hauptkohlenhydratlieferanten in der jeweiligen Heimatküche kann das Praxistool zur Ernährung (Tab. 1) dienen.

1.10.3 Vitamin-D-Mangel

Die Sonneneinstrahlung ist im Herkunftsland für Menschen aus Afrika, dem Nahen und Mittleren Osten sowie dem indisch-asiatischen Raum sehr stark, und sie sind in der Regel nach einer Migration nach Europa hinsichtlich des Vitamin-D-Status unterversorgt. Die Studienergebnisse zur Auswirkung eines Vitamin-D-Mangels auf die GDM sind zwar nicht eindeutig [52]. Generell stellt ein Vitamin-D-Mangel aber ein vermeidbares Gesundheitsrisiko dar.

Daher sollte insbesondere bei schwangeren Migrantinnen aus den o. g. Regionen der Vitamin-D-Status erhoben und an eine Risikominimierung ggf. durch Substitution gedacht werden.

1.10.4 Stillen

Das Stillen des Neugeborenen für mindestens 3 Monate mindert das Diabetes-mellitus-Risiko der Mutter [63]. Die World Health Organisation (WHO) empfiehlt daher, mindestens 6 Monate lang voll zu stillen. „Erste Analysen des in KiGGS erhobenen Stillverhaltens zeigen, dass Kinder mit Migrationshintergrund häufiger und auch länger gestillt werden als jene ohne Migrationshintergrund. Mit einem Anteil von 88,1 bzw. 79,3 % wurden sowohl russlanddeutsche Kinder als auch Kinder türkischer Herkunft häufiger gestillt als Kinder ohne Migrationshintergrund (76,2 %). Dass lediglich 3 Viertel der Kinder, die unter ‚sonstige' Migranten zusammengefasst sind, Muttermilch erhielten, verweist eindrücklich auf die Heterogenität innerhalb der Migrantenpopulation" [64].

Migrantinnen sollten, insbesondere bei Übergewicht/Adipositas, zum Stillen über mindestens 6 Monate motiviert werden.

1.10.5 Behandlungen mit Antibiotika

Eine Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft führt in der Postnatal-Periode zu gestörter Ausbildung des Mikrobioms im Neugeborenendarm [65]. Vor allem bei den Frauen, die seit 2015 nach Deutschland geflüchtet sind, ist anzunehmen, dass sie möglicherweise im Vergleich zu den einheimischen Frauen mit und ohne Migrationshintergrund häufiger einer Antibiotikatherapie ausgesetzt waren. Zum einen trägt die oben beschriebene Gruppe häufiger multiresistente Keime, die ein Indikator für Antibiotikaanwendung sein könnten, zum anderen kommen kulturell bedingte Überzeugungen bzgl. der Therapie mit Antibiotika hinzu. So stellt beispielsweise die Therapie mit Antibiotika in der irakischen Bevölkerungsgruppe fast eine kulturelle Norm dar; die Patienten betrachten die Verschreibung von Antibiotika als adäquate Standardtherapie.

1.10.6 Therapieadhärenz und Schwangerschaftsuntersuchungen bei Migrantinnen

Wie einige andere Subgruppen sind auch Migrantinnen aufgrund des häufig niedrigen Bildungsniveaus, Verständigungsdefiziten, geringer Gesundheitskompetenzen sowie hoher Erwerbslosigkeit mit einem besonderen Risiko für GDM behaftet. Ohne professionelle Hilfe finden sie sich im Gesundheitswesen schwer zurecht. Sie kennen oft weder die Versorgungsprozesse und die Bedeutung der Vorbereitung auf eine Schwangerschaft noch die Geburtsvorsorge- und Geburtsnachsorge-Untersuchungen, die in Deutschland regelhaft zur Versorgung und Prävention gehören. Ärzte sollen ihre Patient:innen mit Migrationshintergrund frühzeitig über Vorsorgeoptionen informieren. Ärzte aus dem niedergelassenen Bereich berichten dagegen, dass jüngere Migrantinnen, die die Versorgungstrukturen kennen, Vor- und Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrnehmen und mindestens eine vergleichbare, wenn nicht sogar signifikant höhere Compliance im Vergleich zu einheimischen Frauen ihres Alters zeigen. Auf der anderen Seite gibt es Frauen, die mit Wehen in eine Geburtsklinik oder ins Krankenhaus kommen und von denen das behandelnde Team aufgrund von Verständigungsproblemen kaum Informationen über den bisherigen Schwangerschaftsverlauf bekommen kann, oder das Team begegnet dieser Schwangeren zum ersten Mal, während diese wiederum im Verlauf ihrer Schwangerschaft keine oder kaum ärztliche Beratung bzw. Begleitung erfahren hat. In Zusammenhang mit Diabetes, Schwangerschaft und Migration müssen darüber hinaus weitere Faktoren wie Gesundheitskompetenzen, Krankheits-/Gesundheitsverständnis, Einfluss und Rolle der Familie, Traditionen, Bräuche sowie Rituale mitbedacht werden. Bei der Gruppe der Frauen, die aus Fluchtgründen migrieren und ohne Identitätsnachweis sind, können in diesem Kontext noch weitere Aspekte wie Traumatisierung, Gewalt (u. a. Vergewaltigungserfahrung) und eine höhere Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen hinzukommen [66].

Wünschenswert wären ein Grundverständnis der Behandelnden zum Schwangerschafts- und Mutterschaftsverständnis der jeweiligen Kulturen sowie psychosoziale Basiskenntnisse für den Umgang mit Traumabetroffenen.

1.11 Prävention

Der Diabetes mellitus gehört in der jüngsten WHO-Rangliste zu den zehn häufigsten Todesursachen. Die Zahl der auf Diabetes mellitus zurückzuführenden Todesfälle ist innerhalb von 20 Jahren um 70 % gestiegen – eine sehr ernstzunehmende Situation [19].

Gerade von Personen mit Migrationshintergrund werden Vorsorgeuntersuchungen und Präventionsmaßnahmen seltener in Anspruch genommen. Bei Cholesterin- und Blutzuckerbestimmungen hatten

deutlich mehr als die Hälfte der Personen (unabhängig vom Migrationsstatus) ab 15 Jahren (60,7 % bzw. 61,4 %) diese Untersuchungen im Jahr vor der Befragung durchführen lassen. Ein geringer Teil dieser Altersgruppe (8,8 % bzw. 8,1 %) hat sie noch nie in Anspruch genommen. Wie für Blutdruck gilt auch für Cholesterin und Blutzucker, dass Messungen bei Frauen häufiger durchgeführt und mit zunehmendem Alter häufiger in Anspruch genommen wurden [17].

Einer der wichtigsten Aspekte ist der mangelnde bzw. nicht vorhandene Wissenstand, um Präventions- sowie Therapiemaßnahmen anzunehmen.

In einem Projekt in Wien wurden türkische Migranten in allgemeinmedizinischen Ordinationen in ihrer Muttersprache befragt, wobei es einerseits um die Prävalenz von Übergewicht und Diabetes bzw. Diabetesrisiko, und andererseits um die Gesundheitskompetenz, vor allem das Wissen um Risikofaktoren, ging. Im Vergleich zu einer (kleineren) Gruppe von Österreichern waren diese 115 Männer und 327 Frauen älter und hatten einen höheren BMI. Ca. 11 % hatten bereits Diabetes mellitus; zwei Drittel hatten ein erhöhtes bis sehr hohes Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Diabetes mellitus zu erkranken. Frauen und ältere Menschen waren davon stärker betroffen.

In dieser Studie fand sich weiterhin, dass mehr als ein Drittel der Befragten übergewichtig und über die Hälfte adipös waren. Vor allem die weiblichen Befragten waren adipöser als die männlichen Befragten und im Vergleich auch adipöser als Migrantinnen anderer Herkunft [17].

Die Adipositas-Epidemie ist ebenfalls zu einem ernsten Problem der öffentlichen Gesundheit mit steigender Tendenz geworden. Die Prävalenz des Übergewichts hat sich weltweit in den letzten 30 Jahren mehr als verdoppelt und hat epidemische Ausmaße angenommen [67].

Bei drei von den vier häufigsten nicht-übertragbaren Krankheiten spielt Übergewicht eine kausale Rolle [73]. Mehr als die Hälfte der erwachsenen Österreicherinnen und Österreicher sind übergewichtig oder adipös. Kinder und Jugendliche sind ebenfalls von der Epidemie betroffen.

1.11.1 Prävention im Kindesalter

Laut Schätzungen der WHO sind weltweit 22 Mio. Kinder unter 5 Jahren übergewichtig [68].

Die ersten 1000 Tage im Leben eines Kindes, von der Empfängnis bis zum Alter von etwa 2 Jahren, sind ein kritischer Zeitraum für die frühzeitige Prävention von Fettleibigkeit. In dieser Zeit ist die Ernährung von entscheidender Bedeutung. Oft als „metabolische oder entwicklungsbedingte Programmierung“ bezeichnet, kann ein Nährstoffungleichgewicht in der Ernährung von Säuglingen und Müttern langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Leben haben [69].

Sechzig Prozent der Kinder, die vor der Pubertät übergewichtig waren, tragen ein erhöhtes Risiko übergewichtig oder adipös im Erwachsenenalter zu bleiben [70].

Kinder und Jugendliche mit Übergewicht oder Adipositas leiden zudem überdurchschnittlich häufig an psychischen Komorbiditäten, was auch schlechtere schulische Leistungen sowie ein reduziertes Selbstwertgefühl zur Folge haben kann [71].

Bei Kindern mit Migrationshintergrund sind die Daten noch bedenklicher. Daniel Segna konnte 2012 anhand von fast 25.000 Kindern (2 bis 16 Jahre) in Wien zeigen, wie sich die Muttersprache des Kindes zum Gewichtsstatus verhielt. Von diesen Kindern hatten 46 % einen Migrationshintergrund. Vor allem Kinder mit türkischer Muttersprache, aber auch Kinder mit anderer sprachlicher Herkunft, waren deutlich übergewichtiger und adipöser als Kinder mit deutscher Muttersprache [72].

Ähnliches konnte an 12 Bielefelder Schulen gezeigt werden. Dort wurden Daten von Kindern im Alter von 6–7 Jahren anhand der Messungen von Gewicht und Größe, sowie Berechnung des BMI nach den IOTF-Kriterien ausgewertet. Auch bei dieser Studie wurde beschrieben, dass Kinder mit Migrationshintergrund im Gegensatz zu Kindern mit deutscher Herkunft übergewichtiger und adipöser waren [73].

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass Kinder mit Migrationshintergrund weniger körperlich aktiver und häufiger übergewichtig sind [74].

Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) wurde nicht nur im Hinblick auf Indikatoren und Determinanten des Gesundheitszustands der 0- bis 17-Jährigen in Deutschland ausgewertet, sondern es wurden aus diesen Erkenntnissen auch konkrete Empfehlungen für ein prioritäres gesundheitspolitisches Handeln abgeleitet und publiziert. Somit liefern die KiGGS-Daten einen Beitrag zur „evidenzbasierten Prävention“ [75].

Wertvolle Daten sind in der WHO – European Childhood Obesity Surveillance Initiative zu finden, welche in 23 Ländern bei Kindern zwischen 6–9 Jahren durchgeführt wurde [76].

Die Planung und Durchführung von Maßnahmen der Gesundheitsförderung und Prävention sollten gestützt sein auf valide und aktuelle bevölkerungsbezogene Daten. Wie die Studienlage zeigt, sollte dies bereits im Vorschulalter starten.

1.11.2 Verhältnisprävention und individuelle Verhaltensprävention

Präventionsansätze unterscheiden sich hinsichtlich der zeitlichen Perspektive im Krankheitsverlauf nach Primärprävention (vor Krankheitsbeginn, beispielsweise Gewichtsverlust zur Prävention von Diabetes), Sekundärprävention (im Frühstadium einer Erkrankung, beispielsweise zur Vermeidung von Diabetes-Komplikationen) und Tertiärprävention (bei einer

Krankheitsmanifestation, beispielsweise zur Verhinderung neu auftretender Komplikationserscheinungen).

Wie aus dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2022 hervorgeht, sind für die Prävention des T2DM sowohl die Verhältnisprävention als auch die individuelle Verhaltensprävention wichtig. Verhältnisprävention zielt dabei auf das Lebensumfeld der Bevölkerung ab, um durch gesundheitsförderliche Veränderungen Verhalten positiv zu beeinflussen.

Derartige Public-Health-Maßnahmen können vielschichtig sein: So kommen allein zur Förderung gesunder Ernährungsgewohnheiten verschiedene Maßnahmen in Betracht, wie Werbebeschränkungen, Lebensmittelkennzeichnungen, Produktreformulierungen, das herausgestellte Platzieren gesunder Lebensmittel in bestimmten Settings wie Kantinen, Subventionen und Steuern oder Abgabeverbote für bestimmte Lebensmittel in spezifischen Settings wie Schulen [77].

Die individuelle Verhaltensprävention zielt dagegen auf die Beeinflussung des Verhaltens einzelner Risikogruppen ab. Studien haben gezeigt, dass besonders Personen, die ein erhöhtes Risiko für T2DM haben, von der Früherkennung und von möglichen Interventionen zur Änderung des Lebensstils profitieren [78].

1.11.3 Risikoscreening und Risiko-Scores

Die DDG propagiert zwei Risiko-Scores [79] zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos. Zum einen den DIfE – Deutsche Diabetes-Risiko-Test® (DRT) [80], der als kulturell angepasster Test vom Robert-Koch-Institut zur Verfügung gestellt wird, und zum anderen den FINDRISK [81].

Risiko-Scores können die genaue Bestimmung des absoluten Erkrankungsrisikos einzelner Personen unterstützen – eine „Präzisionsprognostik“. Die Senkung des Diabetesrisikos ist ein erklärtes Ziel im Präventionsgesetz [82]. Diese Präventionsmaßnahmen sind unabhängig vom Migrationsstatus und gelten für alle.

1.11.4 Änderungen des Lebensstils: Je früher, desto besser

Die Effekte einer dauerhaften Lebensstiländerung sind mittlerweile durch verschiedene aufwändige Interventionsstudien gut belegt. Mit Hilfe vermehrter körperlicher Bewegung und einer reduzierten Kalorienaufnahme mit dem Ziel einer moderaten Gewichtsabnahme können die Neuerkrankungsrate und der Verlauf eines bestehenden T2DM günstig beeinflusst werden. Teilnehmer der amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP)-Studie wurden zu einer Gewichtsreduktion um 7 % und zu körperlicher Aktivität von mindestens 150 min/Woche motiviert. Sie verzeichneten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,8 Jahren gegenüber der Behandlung mit Metformin und der Kontrollgruppe den deutlichsten Gewichtsverlust (ca. –5,6 kg) und eine Diabetes-Risikoverminderung um 58 %.

Dass Lebensstiländerungen einen nachhaltigen Effekt haben, zeigen neuere Daten einer Nachuntersuchung derselben Teilnehmer, die 10 Jahre nach Beginn der Studie durchgeführt wurde. Auch wenn die Teilnehmer der Maßnahme „Lebensstiländerung“ wieder etwas Körpergewicht zugenommen hatten, blieb der positive Einfluss auf das Neuerkrankungsrisiko erhalten (ca. 34 % Risikoreduktion). Den Daten zufolge lohnt es sich besonders in jungen Jahren, sich vermehrt zu bewegen, sich gesund zu ernähren und das Gewicht zu kontrollieren [83].

Es gibt Hinweise darauf, dass die ersten 5 Jahre nach der Migration möglicherweise die Gelegenheit bieten, gezielte Maßnahmen zur Aufrechterhaltung gesunder Ernährungsgewohnheiten zu ergreifen [84].

1.11.5 Belegte Prinzipien einer Lebensstiländerung

Gleichzeitig geben einige Studien auch Aufschluss darüber, welche Möglichkeiten einer Lebensstiländerung sinnvoll sind.

- Eine verringerte Kalorienzufuhr wirkt sich nach 24 Monaten günstig auf das Körpergewicht, den Blutdruck, die Insulinsensitivität und den Nüchternblutzucker aus, gleichgültig, wie die Nahrung zusammensetzt ist [85]
- Eine Verminderung oder Modifizierung des Fettkonsums geht mit einer zunächst geringen Reduktion des kardiovaskulären Risikos einher, die mit zunehmender Studiendauer immer deutlicher wird [86]
- Mit Hilfe einfacher „Ernährungsmuster“ gelingt es, das Gewicht stabil zu halten. Sie beinhalten einen hohen Verzehr von Ballaststoffen, frischem Obst, Gemüse sowie Zurückhaltung bei Fleisch und Fleischwaren, Butter und fettreichem Käse [87]
- Für das Ziel einer Gewichtsabnahme sollten erhöhte körperliche Aktivität mit der Einsparung von Nahrungskalorien kombiniert werden. Experten empfehlen, weniger Kalorien aufzunehmen und sich gleichzeitig mehr zu bewegen, um einem Muskelabbau vorzubeugen. Bewegung hilft, erzielte Gewichtserfolge zu stabilisieren. Zu empfehlen ist eine zusätzliche Bewegung von ca. 5 h pro Woche, was einem zusätzlichen Verbrauch von ca. 2500 Kalorien pro Woche entspricht. Günstig ist dabei, sich moderat, dafür regelmäßig zu bewegen: Entscheidend ist die Dauer, nicht die Intensität.

1.12 Fasten allgemein

Als Fasten wird die freiwillige völlige oder teilweise Enthaltung von Speisen, Getränken und Genussmitteln über einen bestimmten Zeitraum verstanden, im Gegensatz zum Hungern, bei dem ein Mangel an Nahrung besteht. Es gibt unterschiedliche Gründe, warum

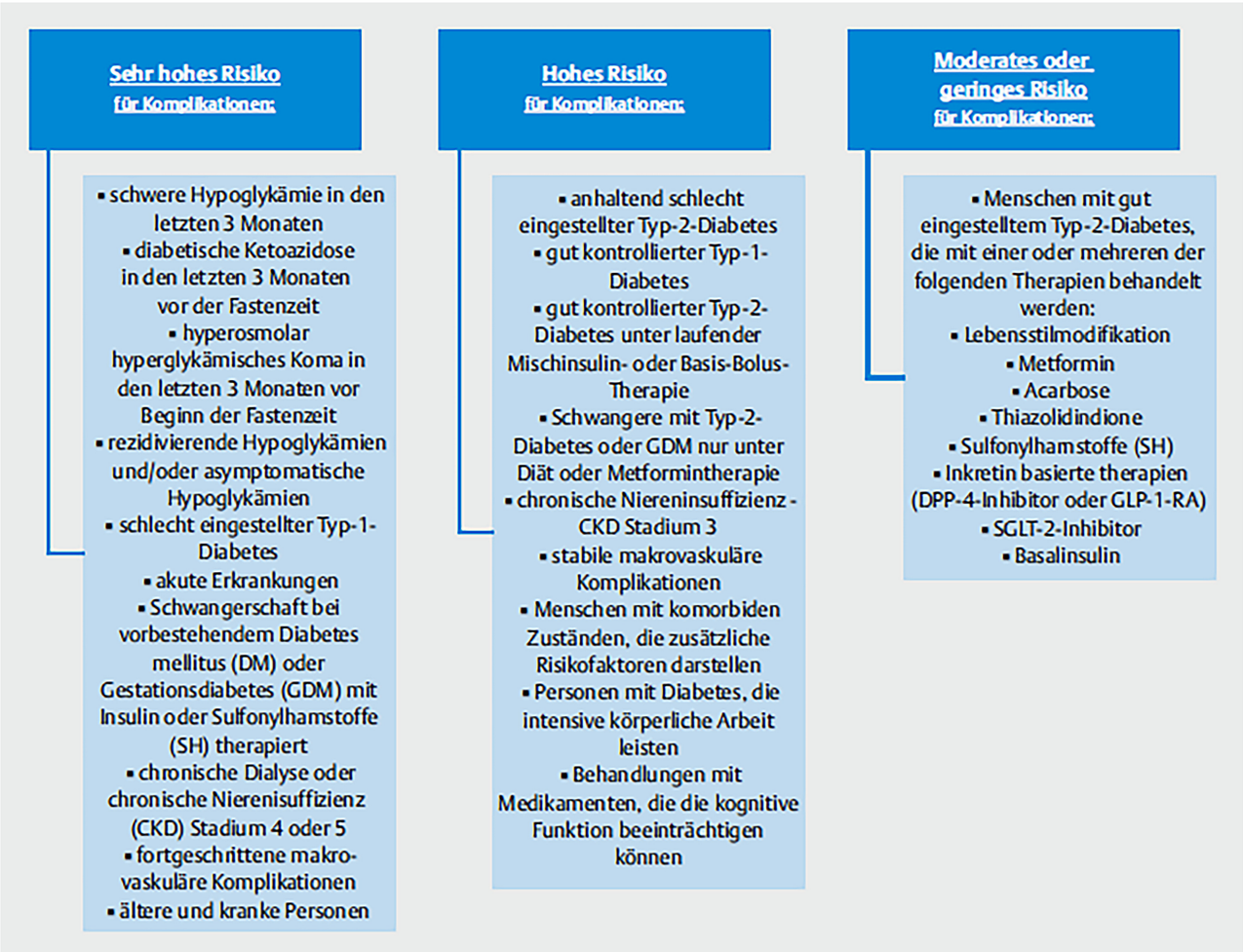


Abb. 4 Risikoeinschätzung hinsichtlich des Eintretens einer und/oder mehrerer Komplikationen während der Fastenzeit. (Quelle: [103])

gefastet wird: u. a. gesundheitliche, mentale, religiöse oder körperliche.

Fastenart und Fastendauer können je nach dem Grund des Fastens sehr unterschiedlich sein.

Nachfolgend wird auf den Fastenmonat Ramadan näher eingegangen.

1.13 Fastenmonat Ramadan

Weltweit leben ca. 1,6 Mrd. Menschen mit islamischem Religionsbekenntnis. Ramadan ist der Fastenmonat der Muslime und der neunte Monat des islamischen Mondkalenders [88]. Gefastet wird im Monat Ramadan einen Monat lang. Während der Fastenzeit darf vom Sonnenaufgang (Sahur = Mahlzeit bei Sonnenaufgang bzw. Fastenbeginn) bis zum Sonnenuntergang (İftar = Mahlzeit nach Sonnenuntergang bzw. Fastenbrechen) keine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr erfolgen. Die Fastenzeit verschiebt sich aufgrund des Mondkalenders jährlich um etwa 10 bis 11 Tage nach vorne. Menschen mit chronischen Erkrankungen (unter anderem auch Schwangere und Stillende) sind nicht zum Fasten verpflichtet. Viele gläubige Moslems mit chronischen Erkrankungen beharren aber dennoch auf dem Fasten, sollten dies jedoch nur unter ärztlicher Begleitung tun [89]. Laut EPIDI-AR-Studie fasteten im Ramadan ca. 43 % der Patient:innen mit Typ-1-Diabetes und ca. 79 % mit Typ-2-Diabetes mindestens 15 Tage [90]. Eine retrospektive, 13 Länder umfassende Studie berichtet, dass 64 % der Patient:innen im Monat Ramadan täglich und 94 % an mindestens 15 Tagen in diesem Zeitraum fasteten [91]. Die Fastenzeit stellt eine besondere Anforderung an Menschen mit Diabetes und ihre Therapeuten dar. Generell ist auf eine Anpassung bzw. Änderung der bestehenden Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DDG bzw. ÖDG vor Beginn der Fastenzeit zu verweisen. Wenn ein Mensch mit Diabetes fasten möchte, müssen Einnahmen und Dosierungen sowie die Nebenwirkungen (v. a. Minimierung des Hypoglykämierisikos) der Medikamente an die neuen Essgewohnheiten angepasst bzw. beachtet werden. Da die Hauptmahlzeit bei Sonnenuntergang stattfindet, kommt es zu einer Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus. Entsprechend diesem Rhythmus bedarf es einer Umstellung bzw.

Tab. 2 Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan für die orale antidiabetische Therapie

Medikamente [37]	Anpassungen		Besonderheiten
	Dosis-änderung	Einnahmezeiten	
Metformin	Ja	Zum İftar[a] und Sahur[b]	Mittagsdosis auslassen, bei 2 × 1000 mg: Dosis zu İftar und Sahur belassen, bei 3 × 500 mg: zu İftar 1000 mg und Sahur 500 mg
Acarbose	Keine	Zum İftar und Sahur	
Sulfonylharnstoff	Ja	Morgendliche Dosis zum İftar, abendliche Dosis zum Sahur	Vorzugsweise SH-Therapie auf eine andere Substanzgruppe mit geringem Hypoglykämierisiko wechseln. Falls SH-Therapie weiter verordnet wird, dann vorzugsweise Glimepirid oder Gliclazid; Glibenclamid vermeiden. Bei einmaliger Gabe: Einnahme zu İftar, ggf. bei guter Einstellung 25 % Dosisreduktion. Bei zweimaliger Gabe: Morgendosis zu Sahur ggf. 25 % reduzieren
Glitazone	Keine	Zum İftar oder Sahur	
DPP-4-Hemmer	Keine	Zum İftar	
GLP1-Agonisten	Keine	Zum İftar oder Sahur	
SGLT2-Hemmer	Keine	Zum İftar	Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach dem Fastenbrechen (İftar) bis zu Sahur ist zu achten! Vorsicht bei Insulinmangel: Gefahr einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose [37]

[a]İftar: Fastenbrechen bei Sonnenuntergang
[b]Sahur: Fastenbeginn bei Sonnenaufgang

Dosisadaptierung einiger Medikamente, insbesondere der Sulfonylharnstoffe und der Insulintherapie – dabei hat vor allem die Vermeidung von Hypoglykämien Vorrang. Weitere Komplikationen während des Fastens sind Hyperglykämie, Dehydrierung, erhöhte Thrombose- und Ketoazidosegefahr [92].

Da die Insulininjektion der Behandlung des Diabetes mellitus dient und nicht der Ernährung, also das Essen und Trinken weder ersetzt noch unterstützt, können Patient:innen während des Fastens ihre Insulininjektionen, wie von ihren Ärzten verordnet, durchführen.

IDF und DAR haben 2021 eine Praxisempfehlung für Patient:innen mit Diabetes, die in der Fastenzeit Ramadan fasten möchten, herausgegeben [89]. Entsprechend der Einschätzung des Risikos hinsichtlich des infolge des Fastens möglichen Auftretens einer oder mehrerer Komplikationen (wie oben erwähnt) werden die Betroffenen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet (Abb. 4; [88]).

In der DAR-Global-Erhebung hatten nur 60,2 % der Teilnehmer Zugang zu einer Diabetes-Schulung, wobei nur 50,7 % (141/278) der Teilnehmer:innen im Alter von unter 18 Jahren eine Schulung erhielten, verglichen mit 63,6 % (490/771) der Teilnehmer:innen im Alter von ≥ 18 Jahren.

Die mit dem Fasten verbundenen Risiken sind nicht für alle Menschen mit T1DM – Jugendliche und Erwachsene – gleich hoch.

Fasten im Ramadan ist für Menschen mit T1DM im Allgemeinen mit einem hohen Risiko für Hypoglykämie und Hyperglykämie verbunden. Mit gut strukturierten Aufklärungsprogrammen vor dem Ramadan können die Risiken des Fastens verringert werden, und geeigneten Personen kann das Fasten unter strenger Überwachung und nach entsprechender Anpassung der Insulindosis gestattet werden. Die Behandlungsanpassungen sollten individuell vorgenommen werden. Dabei sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden: die Diabeteseinstellung vor dem Ramadan, frühere Erfahrungen mit dem Ramadan, die Verfügbarkeit von Hilfsmitteln, das Bildungsniveau und die Motivation zur Selbstbehandlung. Unterschiedliche demografische Merkmale, die sich auf die Dauer des Fastens, den Zugang zu Insulin und die Glukoseüberwachung auswirken, müssen bei jeder Risikobewertung für das Sicherheitsfasten berücksichtigt werden. Insulinanaloga sind während des Fastens konventionellen Insulinregimen vorzuziehen. Häufige SMBG war bisher unerlässlich und wird inzwischen durch CGM/FGM oder sensorgestützte Pumpentherapie unterstützt und teilweise ersetzt. Die moderne Insulintechnologie scheint sehr vielversprechend zu sein, um sicheres Fasten zu ermöglichen [88].

Studien empfehlen auch die Zusammenarbeit von Fachkräften des Gesundheitswesens für eine gemeinsame Entscheidungsfindung, um kulturelle Unterschiede und besondere kulturelle Bedürfnisse der Patient:innen zu berücksichtigen. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass Patient:innen und Angehörige der Gesundheitsberufe über das Fasten im Ramadan informiert werden sollten und dass das Wissen in den wichtigsten regionalen Sprachen der Welt verbreitet werden sollte, um die Informationen in bildungsfernen Gemeinschaften zu verbreiten [92].

1.14 Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan

Die angegebene Reihenfolge der Substanzgruppen entspricht nicht der Priorisierung des Einsatzes laut aktueller Leitlinienempfehlung.

Tab. 3 Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan für die Insulintherapie

Therapie (Insulin) [37]	Anpassung	Dosierung			Besonderheiten
		Einmalige Dosierung	Zweimalige Dosierung	Dreimalige Dosierung	
BOT-basal unterstützte orale Therapie	Dosisänderung	Dosisreduktion 15–30 %	Die Dosis zu İftar[a] 15–30 % reduzieren und zu Sahur[b] um 50 % reduzieren		
	Applikation	Zum İftar	Die morgendliche Dosis auf İftar verschieben und die abendliche Dosis auf Sahur verschieben		
Kurzzeitinsulinfunktionelle Insulintherapie	Dosisänderung	Keine	İftar-Dosis unverändert, Sahur-Dosis um 25–50 % reduzieren	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	Analoginsuline empfohlen
	Applikation	Zum İftar	İftar und Sahur	Mittags auslassen	
Mischinsuline	Dosisänderung	Keine	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	
	Applikation	Auf İftar verschieben	Morgendliche Dosis auf İftar: verschieben, abendliche Dosis auf Sahur verschieben	Mittagsdosis auslassen, sonst wie Zweimal-Gabe	
Insulinpumpe	Dosisänderung	Die Basalrate 3–4 h vor demİftar: um 20–40 % reduzieren, kurz nach İftar: um 0–30 % erhöhen			Insulinbolus abhängig von Kohlenhydratmenge und Insulinsensitivität

[a]İftar: Fastenbrechen bei Sonnenuntergang
[b]Sahur: Fastenbeginn bei Sonnenaufgang

1.14.1 Orale antidiabetische Therapie ([88]; Tab. 2)

Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Therapie abhängig von der kulturellen Zugehörigkeit unterscheidet. So zeigte eine Studie im Vereinigten Königreich, dass eine Therapieeskalation im Behandlungsverlauf bei Diabetes mellitus bei Menschen aus Afrika und Südasien viel seltener erfolgt als bei der europäischen Bevölkerung [36]. Die Ursachen hierfür sind wissenschaftlich noch nicht hinreichend untersucht. Es ist aber von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Ein wichtiger Faktor scheint die diskontinuierliche ärztliche Betreuung zu sein.

1.14.1.1 Metformin

Die Dosierung kann belassen werden, die Einnahme erfolgt zu Sahur und İftar. Bei einer zweimaligen Einnahme (von z. B. 1000 mg Metformin) ist die Dosierung zu belassen. Bei einer dreimaligen Einnahme (von z. B. Metformin 500 mg) ist die Einnahme von Metformin 500 mg zu Sahur und 1000 mg zum İftar zu empfehlen.

1.14.1.2 Acarbose

Die Einnahme ist ohne Änderung der Dosierung zu den Mahlzeiten zu empfehlen.

1.14.1.3 Sulfonylharnstoffe (SH)

Grundsätzlich ist ein Wechsel entsprechend den geltenden Leitlinien der DDG bzw. ÖDG auf eine andere Substanzklasse mit geringerem Hypoglykämierisiko zu empfehlen.

Falls die SH-Therapie fortgeführt werden soll, wird zu einem Wechsel auf die neueren Generationen der Sulfonylharnstoffe (z. B. Gliclazid, Glimepirid) geraten. Bei einer einmaligen Einnahme werden eine Dosisreduktion um 25 % sowie die Einnahme zum Fastenbrechen (İftar) empfohlen. Bei einer zweimaligen Einnahme empfiehlt es sich, die Morgendosierung ebenfalls zu reduzieren (bzw. auszulassen, wenn zu Sahur keine Mahlzeiteneinnahme erfolgt) und die zweite Einnahme zum Fastenbrechen ohne Dosisänderung vorzunehmen.

1.14.1.4 Glitazone

Die Einnahme wird ohne Dosisreduktion zum İftar oder Sahur empfohlen.

1.14.1.5 Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor (DPP-4-Inhibitor)

Rezente Daten zeigen, dass DPP-4-Inhibitoren (v. a. Vildagliptin, Sitagliptin) eine sichere Therapiealternative während der Fastenzeit sind. Es zeigte sich im HbA_{1c}-Wert keine signifikante Differenz zu SH [93]. Bei Einnahme von DPP-4-Inhibitoren konnte ein geringeres Risiko sowohl für leichte, symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu SH verzeichnet werden [93, 94]. Die Dosierung eines DPP-4-Inhibitors wird nicht verändert, die Einnahme kann zum İftar erfolgen [88].

1.14.1.6 Glucagon-like-peptid-1-Rezeptoragonist (GLP1-RA)

In der Treat-for-Ramadan-Studie konnten unter Liraglutid ein geringeres Risiko für Hypoglykämien als unter SH sowie eine Besserung des HbA_{1c}-Werts und eine Gewichtsreduktion gezeigt werden [89]. Des Weiteren konnten in der LIRA-Ramadan-Studie Effektivität und Sicherheit von Liraglutid über einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen inklusive der Fastenzeit gezeigt werden [89]. Liraglutid bewirkte eine Verbesserung des Verlaufs der Nüchternblutzuckerwerte, eine anhaltende Gewichtsreduktion sowie eine HbA_{1c}-Wert-Senkung [94].

1.14.1.7 Sodium-dependent glucose transporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor)

Dafür ist keine Dosisreduktion empfohlen, die Einnahme kann zum İftar erfolgen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach dem Fastenbrechen (İftar) bis zu Sahur ist zu achten. Bei stabiler Stoffwechsellage und guter Nierenfunktion sowie ohne erhöhtes Risiko für eine Dehydration ist die Einnahme von SGLT2-Inhibitoren möglich [95].

Das Hypoglykämierisiko ist prinzipiell gering, und die durch die renale Glukosurie bewirkte Gewichtsreduktion von Vorteil. In Anbetracht der Gefahr einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose ist jedoch bei Insulinmangel Vorsicht geboten [96]. Keton-Messungen sind erforderlich bei Unwohlsein bei allen Patient:innen, die sich für das Fasten entscheiden und einer SGLT2-Hemmer-Therapie unterliegen [97].

1.14.1.8 Kombinationspräparate unterschiedlicher Substanzklassen

Dabei bedarf es der Berücksichtigung der hypoglykämischen Effekte und entsprechender Dosierungsempfehlung bzw. -adaptierungen der jeweiligen Substanzgruppen, wie bereits oben erwähnt.

1.14.2 Insulintherapie während der Fastenzeit (Tab. 3)

1.14.2.1 BOT – basal unterstützte orale Therapie

Es wird empfohlen, die einmalige Basalinsulin-Tagesdosierung um 15 bis 30 % zu reduzieren und während der Fastenzeit die Dosis entsprechend dem Glukosestoffwechselverlauf langsam anzupassen. Die zweimalige Gabe eines Basalinsulins ist, wie nachfolgend beschrieben, zu verteilen: Die übliche Morgendosierung ist zum İftar (Sonnenuntergang) und die abendliche Dosierung ist mit einer Reduktion um 50 % zu Sahur (Sonnenaufgang) zu applizieren [88, 97].

1.14.2.2 Rasch oder kurz wirksame Prandial-/Bolusinsuline

Die übliche Dosierung ist entsprechend der Kohlenhydratzufuhr zum İftar zu verabreichen. Die Insulinapplikation zu Mittag ist auszulassen. Zu Sahur ist initial eine Dosisreduktion um 25 bis 50 % zu empfehlen und die Dosierung im Verlauf bedarfsentsprechend anzupassen. Aus der oben empfohlenen Dosisanpassung der Basal- und Prandialinsuline ist die funktionelle Insulintherapie (FIT) abzuleiten.

1.14.2.3 Mischinsuline

Bei einmaliger Verabreichung: übliche Dosierung zum İftar applizieren. Bei zweimaliger Verabreichung: übliche Morgendosierung zum İftar, übliche Abenddosierung um 25–50 % reduzieren und zu Sahur applizieren. Bei dreimaliger Verabreichung: die Mittagsgabe auslassen, sonst wie bei der Empfehlung zu zweimaliger Verabreichung applizieren und schrittweise die Dosis anpassen. Eine Dosistitration (gegebenenfalls nach einem vorgegebenen Schema) sollte alle 3 Tage entsprechend dem Glukosewert durchgeführt werden. Dabei ist eine engmaschige Kontrolle bzw. eine Rücksprache mit dem betreuenden Arzt bzw. dem Diabetesteam empfehlenswert.

1.14.2.4 Insulinpumpentherapie

Die Basalrate sollte in den letzten 3–4 h des Fastens um 20–40 % reduziert werden. Kurz nach İftar wird eine Basaldosiserhöhung um 0–30 % empfohlen. Die Bolusdosis ist abhängig von der konsumierten Kohlenhydratmenge und der jeweiligen Insulinsensitivität zu applizieren.

1.15 Fastenabbruch

Jeder Patient/jede Patientin sollte über die Möglichkeit des Fastenabbruchs aufgeklärt werden, insbesondere sollten Symptome einer Unter- oder Überzuckerung ernst genommen und darauf entsprechend reagiert werden. Bei einem unvorhersehbaren Ereignis oder einer akuten Komplikation (z. B. akute Erkrankung, massive Blutzuckerentgleisung) sollte das Fasten sofort abgebrochen werden. Das Fasten kann mit einer Zufuhr von kohlenhydrathaltiger Flüssigkeit bzw. fester Nahrung beendet werden.

Bei einer Unterzuckerung mit typischen Symptomen ist nach entsprechender Zufuhr von schnellwirksamen Kohlenhydraten eine zeitnahe Glukosemessung zu empfehlen.

Bei unklaren Symptomen der Blutzuckerentgleisung (unklare Differenzierung zwischen Unter- bzw. Überzuckerung) und Ablehnung des Fastenabbruchs ist eine sofortige Glukosemessung zu empfehlen und entsprechend den unten angeführten Werten zu reagieren.

Alle Patient:innen sollten das Fasten unterbrechen, wenn [88]:

1. der Glukosewert < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
2. der Glukosewert > 300 mg/dl (16,7 mmol/l) und/oder
3. Symptome der Hypoglykämie oder eine akute Erkrankung eingetreten sind.

Danksagung Die Autoren der Praxisempfehlungen danken dem Praxisteam von Dr. med. Sebahat Şat und den Mitgliedern des Transkulturellen Beraterteams für ihr Engagement bei der Entwicklung des Praxis-Tools zur Ernährung; Susa Schmidt-Kubeneck für Lektorat und Schnittstellenfunktion zur Geschäftsstelle der DDG; dem Ausschuss Ernährung der DDG, der Kommission Epidemiologie und Versorgungsforschung der DDG und der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG für das Einbringen ihre Expertise, Prof. Daniel Weghuber für seinen Input hinsichtlich Prävention.

Interessenkonflikt K. Aydınkoç-Tuzcu hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Vortragstätigkeiten und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Bristol-Meyer Squibb, Böhringer Ingelheim, Germania Pharma-

zeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda. Zusätzlich gibt Kadriye Aydinkoc-Tuzcu an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. S. Şat gibt an, für Boehringer Ingelheim, Santis, Sanofi-Aventis, Lilly Vorträge zu halten. Zusätzlich gibt S. Şat an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. A. Barakat gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Vortragstätigkeit für die Firmen Sanofi, Novo-Nordisk, Lilly, Astra-Zeneca; Forschungstätigkeit für Mitsubishi-Tanabe, Novo-Nordisk, Novartis, Gan-Lee, Daiichi Sankyo, Innocoll. Vortragstätigkeit und Forschungstätigkeit hatten keine Auswirkung auf die Erstellung der Praxisempfehlungen. I. Danquah gibt an, dass ihre Stelle mit Mitteln der Robert-Bosch-Stiftung GmbH gefördert wird. I. Danquah hat keine Interessenkonflikte. P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare in den letzten 3 Jahren erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt. F. Berger und K. Schindler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Personen mit Migrationshintergrund. 2020. www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Methoden/migrationshintergrund.html?nn=208952. Zugegriffen: Oktober 2022.
2. Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015.
3. Berger F. Typ-2-Diabetes und Migranten: Menschen aus verschiedenen Sprach- und Kulturräumen. Diabetologie. 2018;13:241–55.
4. Hundenbom J, Enderer J. Die Neuregelung des Mikrozensus ab 2020. Statistisches Bundesamt WISTA, Bd. 6. 2019. S. 9–17.
5. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Pressemitteilung Nr. 162 vom 12. April 2022. 2022. https://www.destatis. de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_162_125.html. Zugegriffen: 16. Apr. 2022.
6. StatistischesBundesamt(Destatis). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit (Bevölkerung mit Migrationshintergrund Ergebnisse des Mikrozensus 2021. 2022. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220217004.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 16. Apr. 2022.
7. Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes. Diabetol Stoffwechs. 2017;12(6):437–46.
8. Tenkorang EY. Early onset of type 2 diabetes among visible minority and immigrant populations in Canada. Ethn Health. 2017;22(3):266–84.
9. Aydinkoc K, et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen. ÖDG-Herbsttagung 2011, S. 28. https://www.oedg.at/pdf/1111_OEDG_JT_Programm.pdf. Zugegriffen: 11. Juni 2018.
10. Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2016;11(3):327–40.
11. Ujcic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen MA, et al. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. Eur J Public Health. 2009;19(5):511–5.
12. Stirbu I, Kunst AE, Bos V, et al. Differences in avoidable mortality between migrants and the native Dutch in The Netherlands. BMC Public Health. 2006;6:78.
13. Li X, Sundquist J, Zöller B, et al. Risk of hospitalization for type 2 diabetes in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. J Diabetes Complicat. 2013;27(1):49–53.
14. Vandenheede H, Deboosere P, Stirbu I, et al. Migrant mortality from diabetes mellitus across Europe: the importance of socio-economic change. Eur J Epidemiol. 2012;27(2):109–17.
15. Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, et al. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). PLoS ONE. 2012;7:e32182.
16. Reeske A, Zeeb H, Razum O, et al. Differences in the incidence of gestational diabetes between women of Turkish and German origin: an analysis of health insurance data from a statutory health insurance. Berlin: AOK; 2005–2007.
17. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); 2020.
18. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R, Hrsg. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017.
19. DF. Diabetes Atlas 8th Edition. 2017. https://www.diabetesatlas.org/acrossthe-globe.html. Zugegriffen: 15. Juli 2018.
20. Aydinkoc K, Fasching P, Taskiran T, et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen. ÖDG-Herbsttagung 2011: 28. https://www.oedg.org/pdf/1111_OEDG_JT_Programm.pdf. Zugegriffen: 11. Juni 2018.
21. Statistik A. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. Soziodemografische und sozioökonomische Determinanten von Gesundheit. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend; 2007.
22. Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A, et al. Migration und Gesundheit. Psychosoziale Determinanten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2006;49(9):873–83.
23. White JS, Hamad R, Li X, et al. Long-term effects of neighbourhood deprivation on diabetes risk: quasi-experimental evidence from a refugee dispersal policy in Schweden. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(6):517–24.
24. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(Suppl. 1):1–7.
25. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. Indian J Endocr Metab. 2012;16(4):528–31.
26. Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: Is it time for a mid-course correction? J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5203–6.
27. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? Int J Med Sci. 2012;9:665–81.

28. Florkowski C. HbA as a diagnostic test for diabetes mellitus—Reviewing the evidence. Clin Biochem Rev. 2013;34:75–84.
29. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1067–72.
30. Zemlin AE, Matsha TE, Kengne AP, et al. Derivation and validation of an HbA_{1c} optimal cutoff for diagnosing prediabetes in a South African mixed ancestry population. Clin Chim Acta. 2015;488:215–9.
31. Gordon DK, Hussain M, Kumar P, et al. The sickle effect: the silent titan affecting glycated hemoglobin reliability. Cureus. 2020;12(8):e9685.
32. Booth R, Jiang Y, Morrison H, et al. Ethnic dependent differences in diagnostic accuracy of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in Canadian adults. Diabetes Res Clin Pract. 2018;136:143–9.
33. Wheeler E, Leong A, Liu CT, et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. PLoS Med. 2017;14(9):e1002383.
34. Klonoff DC. Hemoglobinopathies and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(1):3–7.
35. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32:165–75.
36. Mathur R, Farmer RE, Eastwood SV, et al. Ethnic disparities in initiation and intensification of diabetes treatment in adults with type 2 diabetes in the UK, 1990–2017: A cohort study. PLoS Med. 2020;17(5):e1003106.
37. Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, et al. Association of race/ethnicity, gender, and socioeconomic status with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e216139.
38. Gerber C, Cai X, Lee J, et al. Incidence and progression of chronic kidney disease in black and white individuals with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:884–92.
39. Mathur R, Dreyer G, Yaqoob MM, et al. Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational cohort study. BMJ Open. 2018;8:e20145.
40. Auzanneau M, Rosenbauer J, Maier W, et al. Heterogeneity of access to diabetes technology depending on area deprivation and demographics between 2016 and 2019 in Germany. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(5):1059–68.
41. Cai XL, Ji LN. Treatment response between Asian and non-Asian patients with type 2 diabetes: is there any similarity or difference? Chin Med J. 2019;132(1):1–3.
42. Rashid M, Shahzad M, Mahmood S. Variability in the therapeutic response of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Pak J Med Sci. 2019;35(1):1–76.
43. Ito Y, Ambe K, Kobayashi M, et al. Ethnic difference in the pharmacodynamics-efficacy relationship of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a systematic review. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):701–8.
44. Kim YG, Hahn S, Oh J, et al. Differences in the HbA_{1c}-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014;16(10):900–9.
45. Geiser JS, Heathman MA, Cui X, et al. Clinical Pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. Clin Pharmacokinet. 2016;55(5):625–34.
46. DeSouza C, Cariou B, Garg S, et al. Efficacy and safety of Semaglutide for type 2 diabetes by race and ethnicity: a post hoc analysis of the SUSTAIN trials. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(2):dgz72.
47. Urs-Vito A, von Jan U, Pramann O. Dolmetscher-Apps im Patientengespräch – Talk per Touch. Dtsch Arztebl. 2013;1:26–8.
48. Jaiteh M, Cormi C, Hannetel L, et al. Perception of the use of a telephone interpreting service during primary care consultations: A qualitative study with allophone migrants. PLOS ONE. 2022;17(3):e264832.
49. Diker O, Deniz T, Çetinkaya A. History of Turkish cuisine culture and the influence of the Balkans. IOSR J Hum Soc Sci. 2016;21(10):1–6. https://doi.org/10.9790/0837-2110060106.
50. Schmid B. Ernährung und Migration, Empirische Untersuchungen zum Ernährungsverhalten italienischer, griechischer und türkischer Migrantinnen in Deutschland. München: UTZ; 2003.
51. Galbete C, Nicolaou M, Meeks KA, et al. Foodconsumption, nutrient intake, and dietary patterns in Ghanaian migrants in Europe and their compatriots in Ghana. Food Nutr Res. 2017;61:1341809.
52. Magni P, Bier DM, Pecorelli S, et al. Perspective: improving nutritional guidelines for sustainable health. Adv Nutr. 2017;8(4):532–45. https://doi.org/10.3945/an.116.014738.
53. Amoah S, Enin R, Sagoe K, et al. Feasibility of a culturally adapted dietary weight-loss intervention among Ghanaian Migrants in Berlin, Germany: The ADAPT Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:510.
54. Mora N, Golden SH. Understanding cultural influences on dietary habits in asian, middle eastern, and latino patients with type 2 diabetes: a review of current literature and future directions. Curr Diab Rep. 2017;17:126. https://doi.org/10.1007/s11%20892-017-0952-6.
55. Breuing J, Joisten C, Neuhaus AL, et al. Communication strategies in the prevention of type 2 diabetes and gestational diabetes in vulnerable groups: a scoping review. Syst Rev. 2021;10(1):301.
56. Hadziabdic E, Pettersson S, Marklund H, et al. Development of a group-based diabetes education model for migrants with type 2 diabetes, living in Sweden. Prim Health Care Res Dev. 2020;21:e50.
57. Rawal L, Sahle BW, Smith BJ, et al. Lifestyle interventions for type 2 diabetes management among migrants and ethnic minorities living in industrialized countries: a systematic review and meta-analyses. BMJ Open Diab Res Care. 2021; https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001924.
58. Weiss C, Oppelt P, Mayer RB. The participation rate of migrant women in gestational diabetes screening in Austria: a retrospective analysis of 3293 births. Arch Gynecol Obstet. 2019;299:345–51.
59. Pu J, Zhao B, Wang EJ, et al. Racial/ethnic differences in gestational diabetes prevalence and contribution of common risk factors. Paediatr Perinat Epidemiol. 2015;29:436–43.
60. Seghieri G, Di Cianni G, Seghieri M, et al. Risk and adverse outcomes of gestational diabetes in migrants: A population cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2020;163:108128.
61. Carolan M, Gill GK, Steele C. Women's experiences of factors that facilitate or inhibit gestational diabetes self-management. BMC Pregnancy Childbirth. 2012;12:99.
62. El-Khoury Lesueur F, Sutter-Dallay AL, Panico L, et al. The perinatal health of immigrant women in France: a nationally representative study. Int J Public Health. 2018;63:1027–36.
63. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in

women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes. 2012;61:3167–71.
64. Lange C, Schenk L, Bergmann R. Verbreitung, Dauer und zeitlicher Trend des Stillens in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50:624–33.
65. Shane AL. Missing microbes: How the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues. Emerg Infect Dis. 2014;20:1961.
66. Berger F. Diabetes und Schwangerschaft bei Migrantinnen. In: Stupin JH, Schäfer-Graf U, Hummel M, Hrsg. Diabetes in der Schwangerschaft. Berlin: de Gruyter; 2020. S. 301–10.
67. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=AABE03207E539F6D022B9C096CDDB5C8?sequence=1. Zugegriffen: Oktober 2022.
68. WHO. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Summary. 2007. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98243/E89858.pdf. Zugegriffen: Oktober 2022.
69. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, et al. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: The Early Nutrition Project recommendations. Ann Nutr Metab. 2019;74(2):93–106.
70. Dietrich S, Phillipp K, Widhalm K. Das HELENA Projekt. J Ernährungsmed. 2007;9(1):19–21.
71. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. Pediatrics. 2000;105(1):e15.
72. Segna D, Widhalm H, Pandey MP, et al. Impact of mother tongue and gender on overweight, obesity and extreme obesity in 24,989 Viennese children/adolescents (2–16 years). Wien Klin Wochenschr. 2012;124(21):782–8.
73. Will B, Zeeb H, Baune BT. Overweight and obesity at school entry among migrant and German children: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2005;9:45.
74. Kobel S, Kettner S, Hermeling L, et al. Objectively assessed physical activity and weight status of primary school children in Germany with and without migration backgrounds. Public Health. 2019;173:75–82.
75. Schlaud M. Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Datengrundlage für eine evidenzbasierte Prävention. Public Health Forum. 2010;18:7–8.
76. Fismen AS, Buoncristiano M, Williams J, et al. Socioeconomic differences in food habits among 6- to 9-year-old children from 23 countries-WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI 2015/2017). Obes Rev. 2021;22(Suppl. 6):e13211.
77. Ernst JB, Arens-Azevêdo U, Bitzer B, et al. Quantitative Empfehlung zur Zuckerzufuhr in Deutschland. 2018.
78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
79. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. Diabetologie. 2020;15(Suppl. 1):S9–S17.
80. Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke. DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST®. Diabetologie. 2020;15(Suppl. 1):S266–S9.
81. DDG. FINDRISK-Test. Diabetologie. 2020;15(Suppl.1): S264–S5.
82. BGBL. Gesetz zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention vom 17. Juli 2015. Sect. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2015 Teil I Nr. 31
83. Knowler WC, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374:1677–86.
84. Jager MJ, van der Sande R, Essink-Bot ML, et al. Views and experiences of ethnic minority diabetes patients on dietetic care in the Netherlands—a qualitative study. Eur J Public Health. 2019;29(2):208–13.
85. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Eng J Med. 2009;360:859–73.
86. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7:CD2137.
87. Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, et al. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Potsdam Study cohort. Diabetologia. 2005;48:1126–34.
88. Hassanein M, Al-Arouij M, Hamdy O, et al. Diabetes and Ramadan: practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303–16.
89. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes and Ramadan DAR International Alliance. Practical guidelines. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2016. https://www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan. Zugegriffen: 25. Juli 2019, 108–114.
90. Salti I, Bénard E, Detournay B, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care. 2004;27(10):2306–11.
91. Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, et al. Multi-country retrospective observational study of management and outcomes of patients with type 2 diabetes during Ramadan in 2010(CREED). Diabet Med. 2015;32(6):819–28.
92. Shiju R, Akhil A, Thankachan S, et al. Safety assessment of glucose-lowering drugs and importance of structured education during Ramadan: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res. 2022;2022:3846253.
93. Azis KMA. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients, Kamran MAAziz. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015;16:207–11.
94. Loh HH, Yee A, Loh HS, et al. Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and metaanalysis. Prim Care Diabetes. 2016;10(3):210–9.
95. Salem BA, Farooqi MH, Suliman SG, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors during de fasting of Ramadan: is there cause for concern? Ibnosina J Med Biomed Sci. 2015;8(3):81–8.
96. Ali S, Davies MJ, Brady EM, et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan. Diabet Med. 2016;33(10):1315–29.
97. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e1248.
98. Boucher J. Mediterranean eating pattern. Spectr Diabetes J. 2017; https://doi.org/10.2337/ds16-0074.
99. Gedrich K, Ottersdorf U. Ernährung und Raum: Regionale und ethnische Ernährungsweisen in Deutschland. Karlsruhe: Bundesforschungsanstalt für Ernährung; 2002. S. 104.
100. Heidenhof F. https://www.bzfe.de/inhalt/hochkultur-bringt-esskultur-essen-in-nordafrika-und-im-nahen-osten-4808.html. Zugegriffen: November 2022.
101. Deng F, Zhang A, Chan C. Acculturation, dietary acceptability, and diabetes management among Chinese in North

America. Front Endocrinol. 2013; https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00108.
102. Kittler PG, Sucher KP, Nelms M. Food and culture. 7. Aufl. 2017.
103. Aydinkoc-Tuzcu K, Schindler K, Sat S, et al. Migration und Diabetes (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):229–35.

Weiterführende Literatur

104. Eggemoen AR, WiegelsWaage C, Sletner L, et al. Vitamin D, gestational diabetes and measures of glucose metabolism in a population-based multiethnic cohort. J Diabetes Res. 2018; https://doi.org/10.1155/2018/8939235.
105. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: Factsheet N 311. Geneva: WHO. 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Zugegriffen: Oktober 2022.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S307–S318
https://doi.org/10.1007/s00508-022-02124-w

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2023)

Joakim Huber · Michael Smeikal · Christoph H. Saely · Harald Stingl · Martin Clodi · Monika Lechleitner · Peter Fasching

Angenommen: 9. November 2022
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Es besteht eine hohe Prävalenz an Diabetes mellitus Typ 2 bei über 70-Jährigen in industrialisierten Ländern. Dieser Artikel enthält Empfehlungen für Diagnose, Prävention und Therapieziele in der Behandlung älterer Menschen mit Diabetes anhand der aktuellen Evidenzlage.

Schlüsselwörter Geriatrische Aspekte · Diabetes · Therapie · Empfehlungen · Glukose · Schulung · Alter · Diagnose · Individualisierung · Funktionelle Abhängigkeit

J. Huber
Abteilung für Innere Medizin mit Akutgeriatrie und Palliativmedizin, Franziskus Spital, Standort Landstraße, Landstraßer Hauptstraße 4a, 1030 Wien, Österreich
joakim.huber@franziskusspital.at

M. Smeikal
Abteilung für Innere Medizin mit allgemeiner Geriatrie und Palliativmedizin, Haus der Barmherzigkeit, Wien, Österreich

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

H. Stingl
Interne Abteilung, Landesklinikum Melk, Melk, Österreich
harald.stingl@kl.ac.at

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

P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring der Stadt Wien, Wien, Österreich

Prof. M. Clodi (✉)
ICMR—Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz (JKU Linz), 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

Geriatric aspects for the management of diabetes mellitus (Update 2023)

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

Keywords Geriatric · Elderly · Diabetes · Therapy · Recommendations · Glucose · Educational training · Diagnosis

Demographie

Die Prävalenz an Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei über 70-Jährigen in industrialisierten Ländern bei 20–25 %. Werden systematisch auch Formen des „Prädiabetes“ (gestörte Nüchternblutglukose; pathologische Glukosetoleranz) erfasst, steigt der Prozentsatz der von Glukosestoffwechselstörungen betroffenen älteren Personen auf annähernd 50 % [1, 2]. In der westlichen Welt ist die bis 2030 prognostizierte Steigerung der Diabetesinzidenz vor allem durch den demographischen Wandel bedingt. Der Anteil eines autoimmunbedingten Diabetes (LADA-Diabetes) ist mit weniger als 5 % bei über 70-Jährigen gering.

Screening

Generell sind zur Diagnose eines Diabetes die Bestimmung der Nüchternblutglukose, der 2 h Glukose (nach oraler Gabe von 75 g im OGTT) oder des HbA1c

als gleichwertig anzusehen [3, 4]. Durch ausschließliche Erfassung der Nüchternblutglukose wird bei über 70-Jährigen häufig eine postprandiale Hyperglykämie im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus übersehen, da mit zunehmendem Alter eine progrediente β-Zell-Dysfunktion vorliegt [5]. Ein oraler Glukosetoleranztest wird zwar zur Abklärung der Stoffwechselsituation empfohlen, ist aber bei älteren Menschen oft technisch nicht möglich. Ein HbA1c-Wert von ≥ 6,5 % entspricht einem Diabetes mellitus und kann für ein Screening herangezogen werden. Ein HbA1c-Wert zwischen 5,7–6,4 % geht mit einem erhöhtem Diabetesrisiko einher [3, 4]. Auch Personen mit Erstdiagnose Diabetes im höheren Alter entwickeln makro- und mikrovaskuläre Komplikationen und leiden unter einer höheren Morbidität und Mortalität als gleichaltrige Personen ohne Diabetes [6], wobei dieser Effekt erst nach mehrjähriger Diabetesdauer nachweisbar ist [7]. Die Gesamtmortalität und der kardiovaskuläre Tod waren in einer Auswertung schwedischer Registerdaten in allen Altersgruppen (von < 55 bis ≥ 75 Jahren) abhängig von der Höhe des HbA1c (von ≤ 6,9 % bis ≥ 9,7 %) gesteigert. Die Hazard Ratio für Ereignisse nahm jedoch mit zunehmenden Alter ab [8].

Prävention

Laut prospektiver Diabetespräventionsstudien (DPP) vermindert Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, geringe Gewichtsreduktion, Steigerung der körperlichen Aktivität) auch bei Risikopersonen mit gestörter Glukosetoleranz über dem 60. Lebensjahr die Diabetesinzidenz [9]. Prospektive Daten für über 70-Jährige liegen dazu aber nicht vor. In einer longitudinalen Kohortenstudie mit einem männlichen Kollektiv und durchschnittlichem Alter von 70 Jahren konnte das Diabetesrisiko durch regelmäßige körperliche Aktivität deutlich gesenkt werden [10]. In einem nicht-diabetischen adipösen Kollektiv mit einem Alter von 65 Jahren und darüber konnte gezeigt werden, dass vor allem eine Kombination von Gewichtsreduktion mit Diät und regelmäßiger körperlicher Aktivität die körperlichen Funktionen verbesserte [11]. Regelmäßige körperliche Aktivität und Krafttraining (wenn nicht kontraindiziert) sind bis ins höchste Alter gesundheitsfördernd, aber aufgrund physischer Limitationen im Alter häufig im Alltag nicht umsetzbar [12].

Ernährung

Generell gelten auch für ältere und betagte Patienten mit Diabetes mellitus die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für jüngere (s. Leitlinie Ernährung). Auf die Problematik einer iatrogenen Mangelernährung bei über 70-Jährigen wird hingewiesen. Davon sind vor allem multimorbide und pflegebedürftige Menschen betroffen. Eine Ernährung die an den kulturellen Hintergrund, persönliche Ziele und Vorlieben angepasst wird, erhöht die Lebensqualität, die Zufriedenheit mit den Mahlzeiten und verbessert den Ernährungsstatus [13]. 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. Die tägliche Aufnahme an Energie wird mit ca. 30 Kcal pro kg Körpergewicht empfohlen. Je nach Ernährungszustand, körperlicher Aktivität, Stoffwechselsituation und Toleranz muss dieser Wert individuell angepasst werden [14]. Ältere Menschen benötigen aufgrund der anabolen Resistenz und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sarkopenie einen erhöhten Proteinanteil (1–1,5 g/kg/KG pro Tag) vor allem wenn sie körperliches Training (Muskelkräftigung) durchführen und sofern keine höhergradige Niereninsuffizienz vorliegt [15]. Unterschreitet die tägliche Kalorienzufuhr 1500 Kcal, 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 (s. Leitlinie Ernährung).

Der geriatrische Patient, Frailty und Sarkopenie

Der geriatrische Patient ist durch seine Multimorbidität charakterisiert und hat meistens aber nicht zwingend auch ein hohes biologisches Lebensalter. Die Behandlung von alten Menschen mit Diabetes ist komplex, da es sich um ein heterogenes Kollektiv handelt. Manche sind weitgehend gesund, erkranken an Diabetes im fortgeschrittenen Alter und entwickeln keine Komplikationen, andere wiederum leiden an unterschiedlichen chronischen Erkrankungen und entwickeln beträchtliche diabetes-assoziierte Komplikationen, kognitive und funktionelle Einschränkungen oder Frailty [16, 17]. Zur Definition der Behandlungsziele sollten beim geriatrischen Patienten geriatrische Syndrome – und damit funktionelle und kognitive Einschränkungen, eingeschränkte Mobilität, Sturzneigung, chronische Schmerzen, Harninkontinenz oder Depression – Berücksichtigung finden. Diese geriatrische Multimorbidität stellt für den betroffenen Menschen im Alltag eine große Beeinträchtigung und darüber hinaus ein wichtiges Risiko für verminderte Lebensqualität dar. Geriatrische Syndrome treten bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus signifikant häufiger auf als bei Gleichaltrigen ohne Diabetes (in manchen Studien sogar doppelt so häufig!) [7, 18–20].

Frailty („Gebrechlichkeit“) ist ein wichtiges geriatrisches Syndrom, welches mit einem Verlust von Selbständigkeit, einer funktionellen Beeinträchtigung und Abhängigkeit, sowie einer verminderten Reserve und Widerstandskraft gegenüber Stressoren verbunden ist. Folgen sind eine erhöhte Rate an Stürzen, Pflegebedürftigkeit, Unterbringung in einer Pflegein-

richtung und erhöhte Mortalität. Die häufig verwendete Definition für Frailty nach Fried beschreibt einen physischen Phänotyp mit 5 Kriterien: ungewollter Gewichtsverlust (>5 kg in 12 Monaten), muskuläre Schwäche (mit Handkraftmessung festgestellt), subjektiv empfundene Erschöpfung, langsamer Gang (Ganggeschwindigkeit <0,8 m/s über mindestens 4 m), niedriges physisches Aktivitätsniveau. Frailty besteht wenn mindestens 3 Merkmale zutreffen [21, 22].

Sarkopenie ist durch einen Verlust an Muskelmasse und Muskelfunktion im Alter gekennzeichnet und kann durch Messung der Handkraft oder der Ganggeschwindigkeit erkannt werden [23]. Sarkopenie und Frailty nach Fried überlappen sich in diesen beiden Diagnosekriterien. Der Muskel spielt eine wichtige Rolle für die Steuerung des Glukosestoffwechsels. Bei älteren Menschen mit Diabetes besteht eine höhere Prävalenz für Sarkopenie, eine verminderte Muskelmasse, eine verminderte Muskelqualität, eine verminderte Muskelkraft, eine geringere Ganggeschwindigkeit und ein beschleunigter Muskelabbau verglichen mit Kontrollen ohne Diabetes [24, 25]. Es wird empfohlen bei älteren Menschen mit Diabetes ein Frailty/Sarkopenie Screening durchzuführen [22]. Für beide stehen praxistaugliche Fragebögen mit einem Aufwand von wenigen Minuten zur Verfügung (SARC-F für Sarkopenie und FRAIL für Frailty) [26, 27]. Für die Praxis scheint die Diagnose nach den Europäischen Sarkopenie-Kriterien bzw. nach den Frailty-Kriterien nach Fried zu umfangreich und nur unter stationären Bedingungen umsetzbar [28]. Für ältere Betroffene mit Diabetes und Frailty wird neben einem HbA1c von 7,5–8 % ein altersangepasstes körperliches Trainingsprogram, das auch ein Krafttraining und eine ausreichende Aufnahme von Energie bzw. Protein als therapeutische Intervention beinhalten soll, empfohlen [29–32].

Tab. 1 Für die differenzierte Therapieplanung sollten ältere Menschen mit Diabetes in folgende funktionelle Gruppen eingeteilt werden (übernommen und modifiziert nach [28])

Funktionell unabhängig	Ältere Menschen mit Diabetes und gutem funktionellen Status. *(weitgehend selbstständig und robust)* Patienten mit wenig Komorbidität, allenfalls geringer kognitiver Einschränkung und guten Kompensationsmöglichkeiten
Funktionell leicht abhängig	Ältere Menschen mit Diabetes und eingeschränktem funktionellen Status. *(geringer Pflege- bzw.-Betreuungsbedarf und gebrechlich –„pre-frail“ oder „frail“)* Patienten mit Multimorbidität, funktionellen und kognitiven Einschränkungen sowie geriatrischen Syndromen
Funktionell stark abhängig	Ältere Menschen mit Diabetes und extrem eingeschränktem funktionellen Status oder terminal erkrankte Menschen. *(hochgradiger Pflege- und Betreuungsbedarf und/oder „End of Life“)* Patienten mit Multimorbidität, geriatrischen Syndromen, ausgeprägten funktionellen und kognitiven Einschränkungen und Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose, z. B. terminale Herz- Nieren- oder maligne Erkrankungen

Der Behandler muss die Heterogenität des älteren Menschen bei der Wahl der individuellen Therapieziele berücksichtigen. Zur Therapieplanung können Patienten mit Diabetes im Alter in unterschiedliche Gruppen mit unterschiedlichem Ausmaß an funktioneller Abhängigkeit eingeteilt werden (Tab. 1 und 2) (übernommen von [28]).

Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes erhöht das Risiko eines kognitiven Abbaus in den Folgejahren [33] bzw. das Risiko für die Entwicklung einer Demenz [34]. Eine schlechte aber auch instabile glykämische Kontrolle ist mit einem kognitiven Abbau assoziiert [35, 36]. Das erhöhte Risiko einer nachlassenden kognitiven Leistung kann aber durch Zielwerterreichung von Risikofaktoren zusätzlich zum HbA1c schrittweise reduziert werden [37]. Das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung kann das Erreichen von Therapiezielen erschweren, da komplexere Therapieumsetzungen, Selbstmanagement, Ernährungsumstellung, Dosisanpassung einer Insulintherapie oder Glukosekontrollen für den Patienten nicht durchführbar sind. Es ist daher wichtig einfache Therapiestrategien für Patienten mit Demenz zu wählen. Das Risiko einer Depression ist bei Diabetes um das 2-fache erhöht [38]. Diabetiker mit Depressionen wiesen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz auf bzw. hatten eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität [39–42]. Bei Erwachsenen mit 65 Jahren oder älter wird ein Screening zur Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung, Demenz und Depression bei Erstvorstellung und danach jährlich je nach Bedarf empfohlen [43]. Für das Screening der Kognition kann der Minimental State Examination (MMSE) [44], der Mini-Cog [45] oder der Montreal Cognitive Assessment Test (MOCA) [46] verwendet werden. Bei Auffälligkeiten sollte eine diagnostische Abklärung inklusive neuropsychologischer Begutachtung folgen [47].

Therapieziele (Glukose)

Generell gelten für ältere Menschen mit Diabetes die gleichen Stoffwechselziele wie für jüngere, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher und mit adäquater Lebensqualität erreicht werden können (s. Leitlinie Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2). In einer retrospektiven Kohortenstudie bei über 60-Jährigen kam es zu einem Anstieg der Mortalität bei einem HbA1c-Wert von <6 % und >8 % [48]. Eine zu aggressive Therapie bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Komplikationen hat nicht zu einer gesundheitlichen Verbesserung geführt, sondern eher geschadet [49]. Je höher das Lebensalter bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus ist, desto geringer werden auch die Unterschiede im altersentsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes (gezeigt für über 70-Jährige) [50]. Demzufolge können im Alter, in Ab-

Tab. 2 Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes (modifiziert und übernommen [a]von [51], [b]nach [52], [c]von [53], alle anderen Zielwerte von [43, 54]). Vordergründig ist die Vermeidung von Hypoglykämien. Niedrigere HbA1c-bzw. präprandiale Werte sollten nur bei Therapien ohne Hypoglykämierisiko angestrebt werden

Patientengruppe	Begründung	HbA1c	Blutglukose vor den Mahlzeiten	Blutdruck	Lipide
Funktionell unabhängige Patienten: Wenig Begleiterkrankungen, kognitiv nicht eingeschränkt	Lebenserwartung >15 Jahre Vorteile einer intensiven Therapie können erlebt werden	<7,0–7,5 %	100–130 [c] mg/dl	<140/90 [a] mm Hg [55]	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, zielwert-orientierter Ansatz nach [56, 57]
Funktionell leicht abhängige Patienten: Sehr alte oder multimorbide oder kognitiv leicht eingeschränkte Patienten	Lebenserwartung <15 Jahre Vorteile einer intensiven Therapie können nicht erlebt werden. Erhöhtes Hypoglykämie- und Sturzrisiko	≤8,0 % [b]	100 [a]–150 mg/dl	<140/90 mm Hg	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, zielwert–orientierter Ansatz [56]
Funktionell stark abhängige Patienten: Pflegeabhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten oder End of life	Begrenzte Lebenserwartung	<8,5 % [b]	100 [c]–180 [c] mg/dl	<150/90 mm Hg Individuelle Therapieentscheidung, die den Gesamtkontext des Patienten einbezieht (da keine Zielwertevidenz)	Wahrscheinlichkeit eines Nutzen durch eine Statintherapie abschätzen (eher bei Sekundär – als bei Primärprävention zu erwarten)

hängigkeit von individuell zu beurteilender Multimorbidität mit mehreren gleichzeitig bestehenden chronischen Erkrankungen, bei eingeschränktem funktionellen Status, funktioneller Abhängigkeit, bei Demenz und damit einhergehender verkürzter Lebenserwartung auch höhere HbA1c-Zielwerte toleriert werden (Tab. 2).

Eine optimale Diabetestherapie älterer Patienten sollte einerseits darauf abzielen, die Entwicklung dieser geriatrischen Syndrome zu verhindern und andererseits bei Vorhandensein dieser Problematik adäquate ganzheitliche Betreuungskonzepte im interdisziplinären Kontext anzubieten. Gründe für eine Anhebung der individuell festgelegten Stoffwechselziele sind: hohes Risiko für Hypoglykämien laut Anamnese (da Sturzgefahr und verschlechterte Kognition), Pflegebedürftigkeit, Multimorbidität, fortgeschrittene Demenz, funktionelle Abhängigkeit sowie begrenzte Lebenserwartung aufgrund einer konsumierenden oder progredienten Grundkrankheit (Tab. 2).

Eine chronische Erhöhung der Nüchternglukosewerte über 180 mg/dl bzw. der postprandialen Werte über 300 mg/dl erfordert jedenfalls eine Therapieintensivierung bzw. Therapieumstellung (z. B. Beginn einer Insulintherapie), da mit manifester Glukosurie und entgleister Hyperglykämie Dehydrierung, Infektionen, eine Verschlechterung der Kognition und Kachexie verbunden sind [53, 58].

Da gerade ältere Patienten nur eingeschränkt oder gar nicht auf Hypoglykämien reagieren und die dabei auftretenden Symptome oft unspezifisch (Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Stürze) sind [59], sollten diese unbedingt vermieden werden. Schwere und häufigere Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung assoziiert [60]. Umgekehrt führt eine schlechte kognitive Leistung zu einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien [61].

Therapieziele (Blutdruck)

Prinzipiell erscheinen im höheren Lebensalter der systolische Blutdruck und der Pulsdruck (Blutdruckamplitude) als entscheidende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen [62]. Prospektive Interventionsstudien, welche ausschließlich alte diabetische Patienten eingeschlossen haben, liegen derzeit nicht vor. Das mittlere Alter bei Einschluss der Patienten in der ACCORD-Studie betrug 62 Jahre. In der ACCORD-Studie brachte die Absenkung der Zielblutdrucks auf systolisch unter 120 mm Hg im Vergleich zu einem Zielblutdruck von systolisch unter 140 mm Hg keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte [49]. Ausschließlich über 80-jährige Patienten wurden in der HYVET-Studie inkludiert, wobei der Anteil an Personen mit Diabetes mit ca. 7 % und der Anteil an kardiovaskulärer Vorerkrankung mit ca. 12 % sehr gering war und die Patienten funktionell unabhängig waren. Die Erreichung eines Zielblutdruckwertes von <150/90 mm Hg war mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität um 21 % und mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 34 % assoziiert [63]. Im Vergleich zur HYVET Studie wurden in der SPRINT Studie ältere Patienten mit erhöhter Vulnerabilität und reduzierter Ganggeschwindigkeit rekrutiert. Die eingeschlossene Population hatte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aber keinen Diabetes. Der Anteil der >75-jährigen lag bei 28 %. Eine stärkere Blutdrucksenkung auf 124/62 mm Hg führte zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität um >30 % bei allen Endpunkten verglichen mit einer Standardbehandlung und einem durchschnittlichen Blutdruck von 135/67 mm Hg [64]. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass es durch eine medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch im höheren Alter

zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kam. Es sollte daher keine Differenzierung bei den Blutdruckzielen aufgrund des Alters vorgenommen werden [65]. Die ESC Prevention Guidelines 2021 empfehlen in behandelten Patientin >70 Jahre einen systolischen Blutdruck generell auf <140 mm Hg und eine weitere Senkung auf bis zu 130 mm Hg. Der diastolische Blutdruck soll auf <80 mm Hg gesenkt werden [57]. Die American Diabetes Association unterstützt diese Ziele und empfiehlt generell einen Blutdruck von <140/90 mm Hg. Bei multimorbiden und funktionell stark abhängigen Patienten liegt das Ziel bei <150/90 mm Hg [43].

Die empfohlene Auswahl an Antihypertensiva entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen [55, 66].

Therapieziele (Lipide)

Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Lipidzielwerte wie für den jüngeren, wenn diese unter entsprechender Lebensstilführung und medikamentöser Therapie sicher erreicht werden können. Dies trifft insbesondere auf funktionell unabhängige, aktive und selbstständige Personen zu. Die Leitlinien der ESC und des EASD empfehlen einen zielwert-orientierten Therapieansatz [57, 67, 68], der sich nach dem individuellen Risiko richtet (je nach Risiko LDL <100 mg/dl bzw. <70 mg/dl oder <55 mg/dl) (Tab. 2). In prospektiven Interventionsstudien waren die erzielten relativen Risikoreduktionen vergleichbar mit denen jüngerer PatientInnen, die absolute Risikoreduktion gemäß dem höheren Hintergrundrisiko sogar größer [69, 70]. Geriatrische Patienten im Alter >80 Jahren profitieren von einer Statintherapie in der Sekundärprävention hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [68, 71]. Der Beginn mit einer Statintherapie in der Primärprevention kann für Ältere >70 Jahre in Erwägung gezogen werden, wenn ein hohes oder sehr hohes Risiko besteht [57]. Bei ausgeprägter Multimorbidität, fortgeschrittener Demenz und stark reduzierter Lebenserwartung, ist die Indikation zur lipidsenkenden Therapie auf Basis des Behandlungszieles aus Sicht des Patienten individuell und kritisch abzuwägen.

Orale Diabetestherapie

Die empfohlene Auswahl an anti-hyperglykämischen Präparaten entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Einmal täglich zu verabreichende Präparate sowie sinnvolle Kombinationspräparate sind Adhärenz-fördernd und erhöhen somit die Therapieverlässlichkeit [72].

Bei Metformin sind allfällige Kontraindikationen aufgrund reduzierter Organfunktionen zu beachten (Niere, Leber, Herz). Metformin darf bei Patienten mit eingeschränkter, aber stabiler Nierenfunktion bis zu einer geschätzten GFR von 30 ml/min verwendet werden. Bei einer GRF von <30 ml/min ist Metformin kontraindiziert. Bei einer GFR von 30–45 ml/min beträgt die maximale Tagesdosis 1000 mg aufgeteilt auf zwei Dosen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion sollte erfolgen (alle 3–6 Monate) [73, 74]. Ein generelles Alterslimit besteht aber nicht. Metformin eignet sich nicht zur Behandlung untergewichtiger Patienten. Da es unter Langzeittherapie mit Metformin zu einem Vitamin B12 Mangel kommen kann, wird empfohlen, den Vitamin B12 Spiegel in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, vor allem wenn eine Anämie oder eine periphere Neuropathie vorliegt. [75–79].

SGLT-2-Hemmer wirken durch eine Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 im proximalen Tubulus des Nephrons mit nachfolgender verminderter Resorption von Glukose und vermehrter Ausscheidung über den Harn über einen insulinunabhängigen Mechanismus und führen dadurch zu keiner Hypoglykämie in der Monotherapie [80]. In Studien zur kardiovaskulären Sicherheit konnte der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (3-MACE) durch die SGLT-2 Hemmer Empa- und Canagliflozin und der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz durch Dapagliflozin signifikant gesenkt werden. Auch die ältere Subgruppe (≥65 Jahre) profitierte in ähnlichem Ausmaß verglichen mit <65 Jährigen [81–84]. Zusätzlich konnte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Verlangsamung der Progression und bei Herzinsuffizienz ein Benefit gezeigt werden [85–89]. Bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz oder Vorliegen einer Herzinsuffizienz wird daher auch beim älteren Patienten der Einsatz der SGLT-2 Hemmer unter Abwägung von Nutzen und Risiko zur Organprotektion empfohlen (siehe auch Leitlinie Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2).

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie urogenitaler Infekte oder einem vermehrten Volumenverlust [90–96], aber auch unter laufender Diuretikagabe, sollte der Einsatz der SGLT-2-Hemmer bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen. Vor größeren Operationen müssen SGLT-2-Inhibitoren wegen des Risikos der Begünstigung der Entwicklung einer euglykämischen Ketoazidose pausiert werden (siehe dazu auch das Kapitel Perioperatives Diabetesmanagement). Generell gelten SGLT-2-Inhibitoren als „Sick-Days-Off-Drugs“ und sind daher bei schweren Krankheitszuständen (z. B. fieberhaften Infekten) und bei längeren Episoden der Nahrungskarenz ebenfalls zu pausieren.

GLP-1-Analoga müssen in der Regel subkutan verabreicht werden, wodurch ein ausreichender Visus sowie motorische und kognitive Fertigkeiten vorausgesetzt werden müssen. Sie führen über eine Verzögerung der Magenentleerung und Verstärkung des Sättigungsgefühls im ZNS zu einer Gewichtsredukti-

on [97], welche bei älteren Menschen nicht immer erwünscht ist. In einer Reihe von klinischen Studien wurde ein kardiovaskulärer Nutzen gezeigt [98] (siehe auch Leitlinie Medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus). Der Einsatz sollte somit individuell abgewogen werden und ist bei Untergewicht, ungewolltem Gewichtsverlust oder Kachexie zu vermeiden.

DPP-4-Hemmer sind für ältere Patienten prinzipiell eine gut verträgliche Medikamentengruppe und verursachen in der Monotherapie kein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Bei Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin und Alogliptin [99–103] muss ab einer GFR <50 ml/min die Dosis reduziert werden, da sie zu einem Großteil renal ausgeschieden werden. Eine Anwendung bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min) wird nicht empfohlen. Linagliptin hingegen wird größtenteils unverstoffwechselt über die Galle und den Darm ausgeschieden, und muss bei der Gabe nicht an die Leber- und Nierenfunktion angepasst werden [104, 105].

Bezüglich Glitazonen ist in erster Linie auf Herzinsuffizienz (NYHA 1–4) sowie auf Ödemneigung als Kontraindikation für deren Einsatz beim älteren Patienten zu achten. Weiters kann es zu einer erhöhten Frakturrate vor allem bei postmenopausalen Frauen kommen [106], weshalb eine Gabe bei bereits bekannter Osteoporose nur kritisch erfolgen sollte. Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko liegt in der Monotherapie nicht vor. Der Einsatz der Glitazone sollte beim geriatrischen Patienten aufgrund des Nebenwirkungsprofiles stets nach individueller Abwägung erfolgen.

Sulfonylharnstoffe und Glinide sollten aufgrund des Hypoglykämierisiko bei geriatrischen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Da die Rate an schweren Hypoglykämien bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zunimmt, sollte der Einsatz von Sulfonylharnstoffen generell ab einer GFR <30 ml/min vermieden werden.

Insulintherapie

Aufgrund oben angeführter Limitierungen der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika sowie eines klinisch relevanten Insulinmangels ist bei betagten Personen mit Diabetes mellitus häufig der Beginn einer Insulintherapie geboten, vor allem dann, wenn eine chronische Glukosurie sowie ein ungewollter Gewichtsverlust auftreten. Die Insulintherapie sollte individuell auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Patienten und seines sozialen Umfeldes abgestimmt werden. In anderen Leitlinien wurde die Austestung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten mittels Durchführung des Uhrentestes [12] oder Geldzähl-Tests [28] empfohlen, um zu erkennen, welche Patienten bei der Einschulung auf eine Insulintherapie Schwierigkeiten haben könnten. Ein Screening auf kognitive Beeinträchtigung sollte durchgeführt werden, wenn z. B. Fehler bei der Umsetzung der Insulintherapie, Schwierigkeiten bei der Berechnung der Kohlenhydratmenge auftreten, Mahlzeiten ausgelassen werden oder vermehrt Hypoglykämien auftreten [43]. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapieregime. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche und sichere Insulintherapie im Alter sind vor allem alterstaugliche Insulinspritzgeräte (gute Ablesbarkeit durch große Displays; einfache und möglichst fehlerfreie Bedienbarkeit; bei Bedarf vorgefüllte „Fertigspritzen zum Einmalgebrauch“ mit fixer Vordosierungsoption). Ebenfalls erforderlich sind alters- bzw. blindentaugliche Blutzuckerselbstmessgeräte.

Diabetesschulung im Alter

Schulungsinhalte und -präsentationen müssen altersgerecht sein [107]:

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

Durch eine strukturierte geriatrische Schulung kann eine signifikante Verbesserung des HbA1c und eine deutliche Senkung der Häufigkeit von symptomatischen Hypoglykämien (ohne Fremdhilfe) um ungefähr 50 % erreicht werden [107].

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

Eine Insulintherapie wird bei älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes sowohl von ärztlicher als auch von Patientenseite oft zu zurückhaltend eingesetzt, aus Angst, sie sei zu gefährlich oder zu kompliziert. Dabei kann – unter Berücksichtigung angepasster Zielwerte – eine Insulintherapie bei entsprechender Indikationsstellung helfen, Therapieziele zu erreichen und die Zahl der täglichen Tabletten zu reduzieren. Heute sind langwirksame Insulinanaloga mit flachem Wirkprofil verfügbar (s. Leitlinie Insulintherapie), die relativ einfach als Monotherapie oder zusätzlich zu einer oralen Therapie auch bei älteren Menschen eingesetzt werden können. Die Lebensqualität kann durch den anabolen Effekt einer Insulintherapie oft deutlich verbessert werden. Viele betagte Menschen führen eine durch Hyperglykämie bedingte Müdigkeit oft fälschlicherweise auf das Alter zurück. Vor dem Beginn mit einer Insulintherapie muss geprüft werden, ob der ältere Patient physisch und kognitiv in der Lage ist, den Insulin Pen zu bedienen und die Blutglukose selbst zu kontrollieren. Gegebenenfalls muss dafür eine Unterstützung organisiert werden. Auch die Fähigkeit, Hypoglykämien rechtzeitig wahrnehmen zu können, ist von großer Bedeutung. Die Hypoglykämiewahrnehmung ist bei älteren Menschen

reduziert und die gegenregulatorischen Mechanismen sind im Alter weniger wirksam als bei jüngeren Patienten [59]. Generell soll Insulin bei älteren Menschen sehr vorsichtig titriert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Begonnen werden kann zum Beispiel mit einer Morgendosis eines langwirksamen Insulins oder mit einer Abenddosis eines intermediär lang wirksamen Insulins in einer Dosierung von 8 Einheiten oder 0,1 Einheit/kg Körpergewicht, in manchen Fällen auch niedriger. Von Vorteil ist bei den langwirksamen Analoginsulinen die Möglichkeit der zeitlich flexiblen Applikation. Die Dosierung kann dann zum Beispiel einmal wöchentlich mittels eines einfachen Algorithmus angepasst werden. Bei schlechter Nierenfunktion ist der Katabolismus von Insulin verlangsamt; ab einer GFR < 50 ml/min wird weniger Insulin benötigt.

Es sollte die Insulintherapie möglichst einfach gehalten werden, z. B. mit einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT). Ist eine Basalinsulintherapie aber nicht ausreichend, so sollte zunächst die Gabe von GLP-1 Rezeptoragonisten in Erwägung gezogen, falls sie noch nicht Teil des Therapieregimes sind. Bei Nichterreichen des Therapiezieles kann die Insulintherapie je nach individueller Situation auf eine Basis-Bolus Therapie erweitert oder auf eine Mischinsulintherapie umgestellt werden. Bei der Mischinsulintherapie sind Präparate mit einem niedrigen Anteil an rasch wirksamem Insulin (30/70, 25/75) zu bevorzugen, da im geriatrischen Setting Mahlzeiten oft nicht vollständig eingenommen werden. Bei der Basis-Bolus Therapie wird mit einer 1xtäglichen Gabe eines prandialen Insulins zur größten Mahlzeit des Tages begonnen. Wenn das HbA1c Ziel nicht erreicht wird, erfolgt eine Erweiterung auf eine 2 × oder 3 × tägliche Gabe eines prandialen Insulins.

Typ 1 Diabetes und LADA

In der Regel besteht ein Typ 1 Diabetes oder LADA bei alten Menschen seit vielen Jahren. Das Ziel der Glukoseeinstellung muss an Allgemeinzustand, Lebenserwartung, Hypoglykämieneigung und Grad der Selbständigkeit angepasst werden. Wichtig ist es, allfällige Defizite im Selbstmanagement des Diabetes rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu komplex gewordene Insulinschemata zu vereinfachen. Zumindest jährlich sollte deshalb auf kognitive bzw. funktionelle Störungen bei älteren Patienten mit Typ 1 Diabetes geachtet werden. Eine besondere Herausforderung ist die Therapie dementer Patienten mit Typ 1 Diabetes, die oft unkontrolliert Nahrung zu sich nehmen. Wie auch bei Typ 2 Diabetes sollten Hypoglykämien dringend vermieden werden.

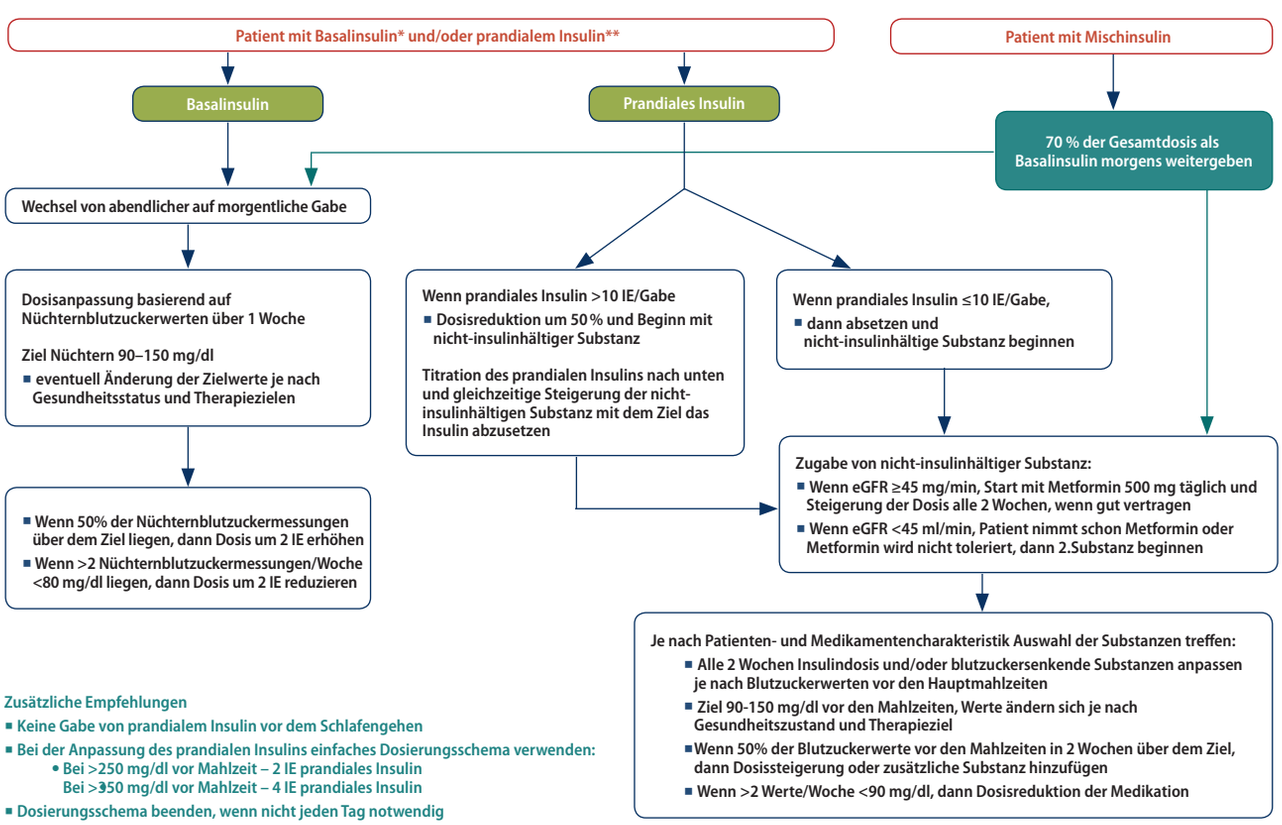


Abb. 1 Algorithmus zur Vereinfachung einer komplexen Insulintherapie. *Basalinsulin: Glargin U100 und U300, Detemir, Degludec und NPH-Insulin. **Prandiales Insulin: Kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Lispro, Glulisin), ultrakurzwirksame Insulinanaloga (Ultra Rapid Lispro, ultrakurzwirksames Insulin Aspart) oder Normalinsulin. Adaptiert von [43]

Deeskalation und Vereinfachung der Therapie

Individuell festgelegte Therapieziele sollten regelmäßig reevaluiert und angepasst werden, basierend auf chronischer Begleiterkrankungen, der kognitiven Funktion und dem funktionellen Status [43]. Daraus können sich Reduktionen der Dosierung, Umstellungen und ein Absetzen bei anti-diabetischen Medikamenten ergeben. Ziel ist es eine Überbehandlung zu vermeiden und eine Polypharmazie zu reduzieren. Wenn eine Insulintherapie durch die Patienten nicht mehr adäquat umsetzbar ist, muss eine Anpassung auf die Fähigkeiten und das soziale Umfeld der Patienten erfolgen. Die Reduktion der Therapieintensität kann sicher und auch ohne Verschlechterung der Betreuung für ältere Patienten umgesetzt werden [108], führt zu einer Reduktion von Hypoglykämien und nicht zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. In der Abb. 1 sind Beispiele und Vorschläge für eine Vereinfachung der Insulintherapie angeführt [43].

Die Leitlinie „Geriatrie“ der ÖDG

ist als Ergänzung zu den bestehenden Leitlinien der ÖDG mit Berücksichtigung der Besonderheiten älterer und multimorbider Menschen mit Diabetes mellitus zu sehen. Sie ist konform mit rezenten nationalen und internationalen Empfehlungen zu „Diabetes im Alter“ [12, 28, 43, 81, 109, 110].

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt J. Huber hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Fortbildungsunterstützung und/oder Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Daiichi-Sankyo, Viatris. Zusätzlich gibt J. Huber an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. M. Smeikal hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Fortbildungsunterstützung und/oder Honorare für Vorträge erhalten: Abbott, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Servier, Amgen, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis. Zusätzlich gibt M. Smeikal an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. C. H. Saely hat von folgenden Firmen Honorare für Vorträge, Beratungstätigkeit und Forschungsunterstützung erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Genericon, Genzyme, Merck, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi. H. Stingl hat von folgenden Unternehmen, Unterstützungen für Fortbildungen, Forschungsarbeit und/oder Honorare für Vorträge oder Beratung erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Roche, MSD, Amgen, Abbott. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis. P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia. 2003; https://doi.org/10.1007/s00125-002-1025-0.
2. The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care. 2003; https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.61.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S13–S27. https://doi.org/10.2337/dc18-S002.
4. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(Suppl 2):S37–S40. https://doi.org/10.1007/s00508-015-0931-3.
5. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2000;23(2):176–80. https://doi.org/10.2337/diacare.23.2.176.
6. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Arch Intern Med. 2007;167(9):921–7. https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.921.
7. Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults: a

3-year prospective study. Diabetes Care. 1998;21(2):231–5. https://doi.org/10.2337/diacare.21.2.231.
8. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; https://doi.org/10.1056/nejmoa1504347.
9. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention metformin. N Engl J Med. 2002; https://doi.org/10.1056/nejmoa012512.
10. Jefferis BJ, Lennon L, Whincup PH, Wannamethee SG. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. Diabetes Care. 2012; https://doi.org/10.2337/dc11-2280.
11. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 2011; https://doi.org/10.1056/nejmoa1008234.
12. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in older people. Can J Diabetes. 2018; https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.021.
13. Dorner B, Friedrich EK, Posthauer ME, American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. J Am Diet Assoc. 2010; https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.08.022. [corrected] [published erratum appears in J AM DIET ASSOC 2010 Dec;110(12):1941].
14. Volkert D, Bauer J, Frühwald T, Gehrke I, Lechleitner M, Lenzen-Großimlinghaus R, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. Aktuel Ernahrungsmed. 2013; https://doi.org/10.1055/s-0033-1343169.
15. Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. J Am Coll Nutr. 2004; https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719430.
16. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, Walston J, Cappola AR, Fried LP, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. J Am Geriatr Soc. 2012; https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04099.x.
17. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in older adults: a nationally representative profile in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015; https://doi.org/10.1093/gerona/glv133.
18. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. Diabetes Care. 2002; https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.471.
19. Gregg EW, Beckles GLA, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. Diabetes Care. 2000; https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1272.
20. Krop JS, Powe NR, Weller WE, Shaffer TJ, Saudek CD, Anderson GF. Patterns of expenditures and use of services among older adults with diabetes: implications for the transition to capitated managed care. Diabetes Care. 1998; https://doi.org/10.2337/diacare.21.5.747.
21. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146.
22. Sinclair A, Morley J. Frailty and diabetes. Lancet. 2013; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61676-1.
23. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010; https://doi.org/10.1093/ageing/afq034.
24. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. J Am Med Dir Assoc. 2013; https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.006.
25. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. Diabetes Care. 2012; https://doi.org/10.2337/dc11-2202.
26. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? J Am Med Dir Assoc. 2014; https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.04.021.
27. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. J Am Med Dir Assoc. 2013; https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022.
28. Bahrmann A, Bahrmann P, Baumann J, Bauer J, Brückel E, Dreyer M, et al. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: 2. Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr. 057-017. Diabetol Stoffwechsel. 2018; https://doi.org/10.1055/a-0666-0820.
29. Pariser G, Hager K, Gillette P, Golemboski K, Jackson K. Active steps for diabetes: a community-campus partnership addressing frailty and diabetes. Diabetes Educ. 2014; https://doi.org/10.1177/0145721713514281.
30. Gordon PL, Vannier E, Hamada K, Layne J, Hurley BF, Roubenoff R, et al. Resistance training alters cytokine gene expression in skeletal muscle of adults with type 2 diabetes. Int J Immunopathol Pharmacol. 2006; https://doi.org/10.1177/039463200601900404.
31. Reusch JEB, Bridenstine M, Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. Rev Endocr Metab Disord. 2013; https://doi.org/10.1007/s11154-012-9234-4.
32. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the prot-age study group. J Am Med Dir Assoc. 2013; https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021.
33. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. Ann Intern Med. 2014; https://doi.org/10.7326/m14-0737.
34. Li W, Huang E. An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. J Alzheimers Dis. 2016; https://doi.org/10.3233/jad-160114.
35. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. Arch Neurol. 2012; https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1117.
36. Zheng B, Su B, Price G, Tzoulaki I, Ahmadi-Abhari S, Middleton L. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: results from a large U.K. cohort study. 2021. https://diabetesjournals.org/care/article/44/7/1556/138822/Glycemic-Control-Diabetic-Complications-and-Risk. Zugegriffen: 7. Juli 2022, Diabetes Care [Internet].
37. van Gennip ACE, Stehouwer CDA, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Koster A, Kroon AA, et al. Association of type 2 diabetes, according to the number of risk factors within

target range, with structural brain abnormalities, cognitive performance, and risk of dementia. 2021. https://diabetesjournals.org/care/article/44/11/2493/138517/Association-of-Type-2-Diabetes-According-to-the. Zugegriffen: 7. Juli 2022, Diabetes Care [Internet].
38. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). J Am Med Assoc. 2003; https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095.
39. Katon W, Sondergaard Pedersen H, Riisgaard Ribe A, Fenger-Grøn M, Davydow D, Boch Waldorff F, Vestergaard M. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. Jama Psychiatry. 2015; https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0082.
40. van Dooren FEP, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J, Pouwer F. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2013; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057058.
41. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2822.
42. Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, Duru OK, McEwen L, Karter A, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: Are older adults at higher risk? Results from the translating research into action for diabetes study. J Am Geriatr Soc. 2014; https://doi.org/10.1111/jgs.12833.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Older adults: standards of medical care in diabetes—2022. 2022. https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S195/138920/13-Older-Adults-Standards-of-Medical-Care-in. Zugegriffen: 7. Juli 2022, Diabetes Care [Internet].
44. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. 1975. https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/mini-mental-state-a-practical-method-for-grading-the-cognitive-st-6. Zugegriffen: 7. Juli 2022.
45. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The mini-cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc. 2003; https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x.
46. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53:695–9.
47. APA task force on the evaluation of dementia and age-related cognitive change. Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive change. 2021. https://www.apa.org/practice/guidelines/. Zugegriffen: 8. Juli 2022, Approved by APA council of representatives February 2021.
48. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes Care. 2011; https://doi.org/10.2337/dc10-2377.
49. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD study results). N Engl J Med. 2008; https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743.
50. Tan HH, McAlpine RR, James P, Thompson P, McMurdo MET, Morris AD, et al. Diagnosis of type 2 diabetes at an older age: effect on mortality in men and women. Diabetes Care. 2004; https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2797.
51. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM: Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetol Stoffwechsel. 2013; https://doi.org/10.1055/s-0033-1356099.
52. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. JAMA. 2014; https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427.
53. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012; https://doi.org/10.1111/jgs.12035.
54. American Diabetes Association. Diabetes care: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018; https://doi.org/10.2337/cd17-0119.
55. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for themanagement of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
56. Mach F, Baigent C, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. 2020. https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/41/1/111/5556353. Zugegriffen: 8. Juli 2022, The Task Force for the management of. academic.oup.com [Internet].
57. Visseren FLJ, Mac HF, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227–337.
58. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology. 2006; https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
59. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; https://doi.org/10.2337/dc09-0114.
60. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009; https://doi.org/10.1001/jama.2009.460.
61. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care. 2012; https://doi.org/10.2337/dc11-1855.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003; https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000107251.49515.c2. [erratum appears in JAMA. 2003 Jul 9;290(2):197].
63. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. N Engl J Med. 2008; https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369.
64. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PSK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939.
65. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;398:1053–64.

66. Schäfer HH, De Villiers JN, Sudano I, Dischinger S, Theus GR, Zilla P, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly—a scotoma within international guidelines. Swiss Med Wkly. 2012; https://doi.org/10.4414/smw.2012.13574.
67. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272.
68. Gencer B, Marston NA, Im KA, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2020. http://www.thelancet.com/article/S0140673620323321/fulltext. Zugegriffen: 7. Juli 2022, Lancet [Internet].
69. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09327-3.
70. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
71. Forman D, Wenger NK. What do the recent American Heart Association/American College of Cardiology Foundation clinical practice guidelines tell us about the evolving management of coronary heart disease in older adults? J Geriatr Cardiol. 2013; https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.02.012.
72. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2002; https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00689.x.
73. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care. 2011; https://doi.org/10.2337/dc10-2361.
74. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Diabetologia. 2015; https://doi.org/10.2337/dc14-2441.
75. Kos E, Liszek M, Emanuele M, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of Metformin therapy on vitamin D and vitamin B_{12} levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2012; https://doi.org/10.4158/ep11009.or.
76. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van Der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010; https://doi.org/10.1136/bmj.c2181.
77. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med. 2006; https://doi.org/10.1001/archinte.166.18.1975.
78. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. J Clin Endocrinol Metab. 2016; https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754.
79. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. J Diabetes Complications. 2018; https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.001.
80. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol. 2012; https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.243.
81. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2018; https://doi.org/10.2337/dci18-0033.
82. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.
83. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:2097–9. https://doi.org/10.1056/nejmc1712572.
84. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347–57.
85. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303.
86. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451–61.
87. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413–24.
88. Heerspink HJL, Stefánsson V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD study). 2020. http://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2020/11/Dr-Katie-Liston-Winner-Review-Article-Sept-to-Oct-2020.pdf. Zugegriffen: 8. Juli 2022, rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com [Internet].
89. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy (CREDENCE trial). 2019. http://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2020/04/Other-Excellent-review-Dr-Cliona-Cowhig.pdf. Zugegriffen: 8. Juli 2022, rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com [Internet].
90. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014; https://doi.org/10.1111/dom.12244.
91. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complicat. 2013; https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.04.012.
92. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complicat. 2013; https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004.
93. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. Curr Med Res Opin. 2014; https://doi.org/10.1185/03007995.2014.890925.
94. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a random-

ised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60683-2.
95. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care. 2013; https://doi.org/10.2337/dc12-2491.
96. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013; https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
97. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69705-5.
98. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. 2021. https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/Supplement_1/S144/138910. Zugegriffen: 8. Juli 2022, Am Diabetes Assoc [Internet].
99. Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2011; https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03438.x.
100. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011; https://doi.org/10.1185/03007995.2011.568059.
101. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother. 2010; https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.10.003.
102. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: A pooled analysis from phase 2 and 3 studies. J Am Geriatr Soc. 2009; https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02484.x.
103. Defronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2008; https://doi.org/10.2337/dc08-1035.
104. Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. Diabetes Obes Metab. 2012; https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01523.x.
105. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabetes Obes Metab. 2011; https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01458.x.
106. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67528-9.
107. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Höfig M, Müller UA, Feucht I, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus—a prospective randomised controlled multi-centre trial. Age Ageing. 2009; https://doi.org/10.1093/ageing/afp056.
108. Seidu S, et al. De-intensification in older people with type 2 diabetes: why, when and for whom? 2021. https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(21)00204-X/fulltext. Zugegriffen: 8. Juli 2022, thelancet.com [Internet].
109. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012; https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.012.
110. American Diabetes Association. Older adults: Standards of medical care in Diabetesd2018. Diabetes Care. 2018; https://doi.org/10.2337/dc18-s011.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S319–S330
https://doi.org/10.1007/s00508-023-02193-5

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Diabetes mellitus und Straßenverkehr – ein Positionspapier der Österreichischen Diabetesgesellschaft (Update 2023)

Heidemarie Abrahamian · Birgit Salamon · Angelika Lahnsteiner · Christian Schelkshorn · Alexander Bräuer · Lars Stechemesser · Gerd Köhler · Martin Clodi

Angenommen: 7. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Bei der Beurteilung der gesundheitlichen Eignung zum Lenken eines Kraftfahrzeuges ist die öffentliche Sicherheit (Unfallprävention) das vorrangige Ziel. Der generelle Zugang zu Mobilität sollte jedoch nicht eingeschränkt werden, wenn kein besonderes Risiko für die öffentliche Sicherheit besteht. Für Menschen mit Diabetes mellitus sind im Führerscheingesetz (FSG) und in der Führerscheingesetz-Gesundheitsversorgung (FSG-GV) wichtige Aspekte zur Fahrsicherheit in Zusammenhang mit akuten und chronischen Komplikationen der Erkrankung geregelt. Zu den kritischen Komplikationen, die für die Verkehrssicherheit relevant sind, gehören schwere Hypoglykämie, ausgeprägte Hyperglykämie und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, sowie schwere Retinopathie und Neuropathie, weiters fortgeschrittene Nierenerkrankung und bestimmte kardiovaskuläre Manifestationen. Bei Verdacht auf Präsenz einer dieser Akutkomplikationen oder Folgeschäden ist eine genaue Evaluierung erforderlich. Darüber hinaus ist die individuelle antihyperglykämische Medikation auf vorhandenes Potenzial für Hypoglykämien zu überprüfen. Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin gehören in diese Gruppe und sind daher automatisch mit der Auflage einer 5-jährigen Befristung des Führerscheines assoziiert. Metformin, DPP-4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer, Gliptine), SGLT2-Hemmer (Sodium-dependent-glucose-transporter-2 inhibitors, Gliflozine), Glitazone und die zu injizierenden GLP-1 Analoga (GLP-1 Rezeptor Agonisten) weisen kein Hypoglykämiepotential auf und sind daher nicht mit einer Befristung verbunden. Die FSG-GV gibt Spielraum für Interpretation, sodass im Folgenden spezifische Themen zur Fahrsicherheit für Menschen mit Diabetes mellitus aus fachärztlicher und verkehrsrelevanter Sicht aufgearbeitet wurden. Dieses Positionspapier dient zur Unterstützung von Personen, die mit dieser herausfordernden Materie befasst sind.

Formulare als Vorlage für die fachärztliche Stellungnahme und für etwaige Kontrolluntersuchungen sind abrufbar unter: https://www.oedg.at/formular-fuehrerscheinuntersuchung.html

H. Abrahamian
Wissenschaftliches Institut gemäß BundesstatistikG 2008 ÖNACE-CODE: 72.19-0, Privates Institut für Medizin & NLP, Wien, Österreich

B. Salamon
KFV (Kuratorium für Verkehrssicherheit), Wien, Österreich

A. Lahnsteiner
Fachbereich für Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Universität Salzburg, Salzburg, Österreich

C. Schelkshorn
Erste medizinische Abteilung, Schwerpunkt Stoffwechselmedizin, Landesklinikum Korneuburg/Stockerau, Stockerau, Österreich

A. Bräuer
Klinik Ottakring, Fünfte Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wiener Gesundheitsverbund, Wien, Österreich

L. Stechemesser
Landeskrankenhaus, Universitätsklinik für Innere Medizin 1 der PMU, Uniklinikum Salzburg, Salzburg, Österreich

G. Köhler
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz und Rehabilitation für Stoffwechselerkrankungen Aflenz, Graz, Aflenz, Österreich

Univ.-Prof. Dr. M. Clodi (✉)
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz und Institut for Cardiovascular and Metabolic Research JKU (ICMR), Johannes Kepler Universität Linz (JKU Linz), Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Führerschein · Fahrsicherheit · Gesetzliche Grundlagen · Hypoglykämien · Hypoglykämiewahrnehmungsstörung · Folgeschäden

Diabetes mellitus and road traffic—a position paper of the Austrian Diabetes Association (update 2023)

Summary Public safety (prevention of accidents) is the primary objective in assessing fitness to drive a motor vehicle. However, general access to mobility should not be restricted if there is no particular risk to public safety. For people with diabetes mellitus, the Führerscheingesetz (Driving Licence Legislation) and the Führerscheingesetz—Gesundheitsverordnung (Driving Licence Legislation Health enactment) regulate important aspects of driving safety in connection with acute and chronic complications of the disease. Critical complications that may be relevant to road safety include severe hypoglycemia, pronounced hyperglycemia and hypoglycemia perception disorder as well as severe retinopathy and neuropathy, endstage renal disease and certain cardiovascular manifestations. If there is a suspicion of the presence of one of these complications, a detailed evaluation is required. In addition, the individual antihyperglycemic medication should be checked for existing potential for hypoglycemia. Sulfonylureas, glinides and insulin belong to this group and are therefore associated with the requirement of a 5-year limitation of the driver's license. Other antihyperglycemic drugs without potential for hypoglycemia such as Metformin, SGLT-2 inhibitors (Sodium-dependent-glucose-transporter-2 inhibitors, gliflozins), DPP-4-inhibitors (Dipeptidyl-Peptidase inhibitors, gliptins), and GLP-1 analogues (GLP-1 rezeptor agonists) are not associated with such a time limitation.
The relevant laws which regulate driving safety give room for interpretation, so that specific topics on driving safety for people with diabetes mellitus are elaborated from a medical and traffic-relevant point of view. This position paper is intended to support people involved in this challenging matter.

Keywords Diabetes mellitus · Driving license · Driving safety · Legal regulations · Hypoglycemia · Hypoglycemia unawareness · Late complications

Einleitung

Bei der Beurteilung der gesundheitlichen Eignung zum Lenken eines Kraftfahrzeuges (Kfz) ist die öffentliche Sicherheit (Unfallprävention) das vorrangige Ziel, jedoch sollte der generelle Zugang zu Mobilität nicht eingeschränkt werden, wenn kein besonderes Risiko für die öffentliche Sicherheit besteht.

Nach der österreichischen Straßenverkehrsunfallstatistik sind rund 1 % aller Unfälle auf gesundheitliche Beeinträchtigungen zurückzuführen (Durchschnitt 2017–2021; Statistik Austria). Es ist aber wahrscheinlich, dass in vielen Fällen medizinische Ursachen nicht in der Statistik erfasst werden. Generell liegen wenige Studien zu diesem Thema vor, die Ergebnisse weichen auseinander [1, 2]. In einer schwedischen Studie wurden im Straßenverkehr getötete Pkw-Fahrer obduziert; dabei wurde festgestellt, dass bei 6 % der Fahrer medizinische Faktoren wahrscheinlich der Grund des Unfalls waren, bei 1,3 % war diese Wahrscheinlichkeit hoch [3]. Eine australische Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass 13 % aller untersuchten Unfälle mit Personenschaden und 23 % aller Unfälle mit Getöteten und Schwerverletzten auf medizinische Ursachen zurückzuführen waren [4]. In Finnland, wo alle tödlichen Verkehrsunfälle genau analysiert werden, waren in dem Zeitraum von 2014–2018 16 % dieser Unfälle auf medizinische Ursachen zurückzuführen. Die größte Rolle spielten Herz-Kreislauferkrankungen (relevant bei 13 % aller tödlichen Unfälle), gefolgt von Diabetes mellitus (relevant bei 3 % aller tödlichen Unfälle) [5].

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass gut eingestellte, stoffwechselstabile und ausreichend geschulte Menschen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus ein Kfz sowohl der Gruppe 1 als auch der Gruppe 2 sicher lenken können. Dies gilt auch für die Personenbeförderung mittels Taxis, Omnibus und anderen Kfz. Es besteht also grundsätzlich eine Fahreignung.

Unabhängig davon gibt es durch Diabetes mellitus bedingte ungünstige Einflüsse auf das Fahrverhalten, die individuell abzuhandeln sind.

Das Auftreten von schweren Hypoglykämien mit Bewusstseinstrübung oder -verlust ist die häufigste Ursache von Unfällen bei Menschen mit Diabetes mellitus [6].

Daher ist bei einer Behandlung mit Antidiabetika die Hypoglykämien verursachen können, zu erheben, ob und wie oft schwere Hypoglykämien mit Bewusstseinstrübung oder Bewusstseinsverlust auftreten.

Darüber hinaus kann eine Beeinträchtigung der Hypoglykämiewahrnehmung bestehen, die das Spüren von Unterzuckerungen reduziert oder unmöglich macht. Daher stellen Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen im Straßenverkehr eine Gefahr dar. Auch Hyperglykämien können ab einer bestimmten Höhe einen ungünstigen Einfluss auf das Fahrverhalten nehmen [7]. Aus den genannten Gründen sind im Rahmen der Anamnese neben schweren Hypoglykämien auch Hyperglykämien, sowie das Bestehen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung zu erfassen.

Weiters können auch Spätfolgen des Diabetes mellitus in fortgeschrittener Form zur Einschränkung der Fahrtauglichkeit führen. Dazu zählen vor allem diabetische Retinopathie, bestimmte Formen der diabetischen Neuropathie sowie zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen [8].

Die Häufigkeit von Kfz-Unfällen bei Personen mit und ohne Diabetes mellitus wurde in einer Metaanaly-

Tab. 1 Relatives Risiko für Autounfälle bei verschiedenen Erkrankungen [11]

DIAGNOSE	RELATIVES RISIKO
Diabetes mellitus	1,12–1,19
Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung	Ca. 4,0
Schlafapnoe-Syndrom	Ca. 2,4

se untersucht. Dabei zeigte sich für Personen mit Diabetes ein relatives Risiko für einen Unfall im Vergleich zu Personen ohne Diabetes von 1,12–1,19, also ein um 12–19 % erhöhtes Risiko [9–12]. Dieses gering erhöhte Risiko ist im Vergleich zu anderen Risikogruppen zu betrachten. Menschen mit Schlafapnoe-Syndrom weisen ein um ca. 140 % erhöhtes Risiko und Menschen mit ADHS (Aufmerksamkeits Defizit Hyperaktivitätsstörung) ein um ca. 340 % erhöhtes Risiko für Kfz-Unfälle auf (Tab. 1; [11, 13, 14]).

Eine zumindest vorübergehende Entziehung der Lenkberechtigung kann erforderlich sein, wenn die Voraussetzungen für die gesundheitliche Eignung zum Lenken eines Kfz nicht erfüllt werden, nämlich bei nicht kontrollierten Nebenwirkungen der Behandlung oder bestimmten Komplikationen der Erkrankung. Zu bedenken ist, dass eine Entziehung der Lenkberechtigung eine Benachteiligung des Betroffenen in vielen sozialen Bereichen darstellt. Generell ist es sinnvoll, Hochrisikogruppen herauszufiltern, eine entsprechende Bewertung bezüglich Selbst- bzw Fremdgefährdung durch Teilnahme am Straßenverkehr zu erstellen und bei Erfordernis bestimmte Auflagen zu erteilen.

Rechtliche Grundlagen

Grundlage für die gesetzlichen Regelungen über die gesundheitliche Eignung ist die EU-Führerscheinrichtlinie 2006/126/EG. In deren Anhang III sind die Anforderungen für das Erteilen einer Lenkberechtigung bei Vorliegen verschiedener Krankheiten im Detail geregelt, darunter auch Diabetes mellitus.

In Österreich wurden die Vorgaben der Richtlinie im Führerscheingesetz (FSG, BGBl I 1997/120) und in der Führerscheingesetz-Gesundheitsverordnung (FSG-GV, BGBl II 1997/322) umgesetzt. Aus Sicht der Verordnung gilt eine Person als zum Lenken von Kraftfahrzeugen hinreichend geeignet, wenn keine der folgenden Krankheiten festgestellt wurde (§ 5 Abs. 1 FSG-GV):

1. Schwere Allgemeinerkrankungen oder schwere lokale Erkrankungen, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
2. Organische Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
3. Erkrankungen, bei denen es zu unvorhersehbaren Bewusstseinsstörungen oder -trübungen kommt.
4. Schwere psychische Erkrankungen gemäß § 13 FSG-GV sowie
5. Alkoholabhängigkeit oder
6. andere Abhängigkeiten, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
7. Augenerkrankungen, die das Sehvermögen beeinträchtigen.

Somit werden gemäß § 5 Abs. 3 FSG-GV Erkrankungen, die zu Bewusstseinsstörungen oder -verlust führen können, als erhebliches Gefahrenpotenzial bewertet. Bei Diabetes mellitus kann unter Therapie mit bestimmten blutzuckersenkenden Medikamenten und unter besonderen sonstigen Voraussetzungen eine schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung oder -verlust auftreten. Auch Augenerkrankungen, die das Sehvermögen beeinträchtigen, und organische Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems können das sichere Beherrschen eines Kraftfahrzeuges im Sinne von § 5 einschränken.

Nähere Bestimmungen zu Diabetes („Zuckerkrankheit“) sind in den 4 Absätzen des § 11 FSG-GV geregelt:

(1) *Zuckerkranken darf eine Lenkberechtigung nur nach einer befürwortenden fachärztlichen Stellungnahme erteilt oder belassen werden, aus der insbesondere auch hervorgeht, dass der Zuckerkranke die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken versteht und seinen Zustand angemessen beherrscht.*

(2) *Zuckerkranken, die mit Insulin oder bestimmten Tabletten behandelt werden müssen, darf eine Lenkberechtigung der Gruppe 1 nur für einen Zeitraum von höchstens fünf Jahren unter der Auflage ärztlicher Kontrolluntersuchungen und amtsärztlicher Nachuntersuchungen erteilt oder belassen werden.*

(3) *Zuckerkranken, die mit Insulin oder bestimmten Tabletten behandelt werden müssen, darf eine Lenkberechtigung der Gruppe 2 nur für einen Zeitraum von höchstens drei Jahren unter der Auflage ärztlicher Kontrolluntersuchungen und amtsärztlicher Nachuntersuchungen und unter Einhaltung folgender Voraussetzungen erteilt oder belassen werden:*
   a. *der Lenker gibt eine Erklärung ab, dass in den letzten 12 Monaten keine Hypoglykämie aufgetreten ist, die eine Hilfe durch eine andere Person erforderlich macht (schwere Hypoglykämie);*
   b. *es besteht keine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung;*
   c. *der Lenker weist eine angemessene Überwachung der Krankheit durch regelmäßige Blutzuckertests*

nach, die mindestens zweimal täglich sowie zu jenen Zeiten vorgenommen werden, zu denen die Person üblicherweise Kraftfahrzeuge lenkt;

d. *der Lenker zeigt, dass er die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken versteht;*

e. *es liegen keine anderen Komplikationen der Zuckerkrankheit vor, die das Lenken von Fahrzeugen ausschließen.*

(4) *Zuckerkranken, bei denen innerhalb von 12 Monaten zwei Mal eine Hypoglykämie aufgetreten ist, die eine Hilfe durch eine andere Person erforderlich macht (wiederholte schwere Hypoglykämien), sowie Zuckerkranken, die an Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung leiden, darf eine Lenkberechtigung nur nach einer befürwortenden fachärztlichen Stellungnahme sowie unter der Auflage von Kontrolluntersuchungen und Nachuntersuchungen erteilt oder belassen werden. Bei wiederholten schweren Hypoglykämien im Wachzustand darf eine Lenkberechtigung erst drei Monate nach der letzten Episode erteilt oder verlängert werden.*

Abs. 1 und 4 gelten sowohl für Lenker der Gruppe 1 als auch für Lenker der Gruppe 2, Abs. 2 nur für Lenker der Gruppe 1 und Abs. 3 nur für Lenker der Gruppe 2.

Die Unterscheidung in Gruppe 1 und Gruppe 2 ergibt sich aus der Unterteilung der Kraftfahrzeuge in Klassen, wobei mehrere Klassen zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Gruppe 1 umfasst Pkw sowie Mopeds und Motorräder (Führerscheinklassen A, A1, A2, AM, B, BE), Gruppe 2 Lkw und Busse (Führerscheinklassen C, CE, C1, C1E, D, DE, D1, D1E). Für die beiden Gruppen gibt es unterschiedliche Vorgaben für Menschen mit Diabetes, wobei die Vorgaben für Gruppe 2 deutlich strenger sind. Bei Gruppe 2-Lenkern, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika mit Hypoglykämierisiko behandelt werden, darf innerhalb der letzten 12 Monate keine schwere Hypoglykämie aufgetreten sein; bei Gruppe 1-Lenkern ist eine wiederholte schwere Hypoglykämie ein Ausschlussgrund. Eine Befristung erfolgt bei Gruppe 2 auf höchstens drei Jahre, bei Gruppe 1 auf höchstens fünf Jahre.

Verkehrsrelevante akute Komplikationen des Diabetes mellitus

Hypoglykämien

Bezüglich Diabetes mellitus wird im EU-Report (*Diabetes and Driving in Europe*) die schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsbeeinträchtigung als elementares Ereignis dargestellt, das für die Beschränkung des Lenkens eines Kraftfahrzeuges relevant ist [15].

Die Beeinträchtigung des Bewusstseins bei Hypoglykämie erklärt sich dadurch, dass das Gehirn hauptsächlich Glukose als Energiequelle verwendet. Wenn der Blutzucker unter 60 mg/dl fällt, entwickeln sich Symptome der Neuroglukopenie wie kognitive Störungen, die die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen können. Adrenerge Symptome beginnen jedoch in der Regel bei höheren Glukosewerten, so dass der Patient Zeit hat, auf diese Warnungen zu reagieren und Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, um den Blutzucker anzuheben.

Für Fahrzeuglenker mit Diabetes mellitus, die mit blutzuckersenkenden Medikamenten behandelt werden, die zu einer schweren Hypoglykämie führen können, wie Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin, ist eine besondere Achtsamkeit in Hinblick auf derartige Ereignisse geboten. Sofern eine Schulung für das korrekte Verhalten bei Auftreten von Symptomen der Hypoglykämie absolviert wurde und die Symptome einer Hypoglykämie auch rechtzeitig erkannt und zugeordnet werden können, sodass wirksame Gegenmaßnahmen ergriffen werden können, besteht kein Grund, eine Lenkberechtigung zu entziehen oder vorzuenthalten. Kritisch wird es, wenn Kraftfahrzeuglenker die Symptome der Hypoglykämie nicht ausreichend gut oder gar nicht wahrnehmen. Dann besteht eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, die aufgrund der progredienten Neuroglukopenie mit erheblichen Gefahren im Verkehr assoziiert ist.

Die Definition der Hypoglykämie ist generell keine einheitliche, sodass bei Fragen zur Eignung ein Kfz zu lenken, zu berücksichtigen ist, bei welchen Glukosewerten bereits kognitive Beeinträchtigungen und Defizite in der Reaktionskette auftreten. Laut internationaler Definition ist ein Glukosewert von unter 70 mg/dl als Level 1 Hypoglykämie definiert, eine kognitive Beeinträchtigung ist möglich jedoch individuell unterschiedlich. Daher ist ein Glukosewert knapp darüber als Interventionsschwelle für das Zuführen von Kohlenhydraten zu betrachten [8]. Bei Hypoglykämien kommt es auch zur Verschlechterung der visuellen Wahrnehmung. Daher wird empfohlen bei grenzwertig niedrigen Glukosewerten bereits vor Fahrtantritt und während der Fahrt einen Kohlenhydrat-Snack zu sich zu nehmen [8, 11].

Bei Gruppe-1-Lenkern muss die Lenkberechtigung bei Auftreten von zwei schweren Hypoglykämien innerhalb des letzten Jahres, die Fremdhilfe erforderten, vorübergehend entzogen werden; bei Gruppe 2-Lenkern bereits ab der ersten schweren Hypoglykämie innerhalb der letzten 12 Monate. Erst wenn durch Schulung, Therapieumstellung oder Einsatz neuer Technologien angenommen werden kann, dass Symptome der Hypoglykämie wieder rechtzeitig erkannt werden, kann die Lenkberechtigung unter Auflagen erneut erteilt werden. Der Einsatz eines Glukosesensors mit Hypoglykämiewarnung oder eines Hybrid Closed Loop Systems bei einer Insulinpumpentherapie sowie die Umstellung auf Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko sind Optionen zur Wiederherstellung der gesundheitlichen Eignung. Generell empfiehlt sich in diesen Fällen eine Befristung auf ein Jahr, mit Überprüfung der Umsetzung der Auflagen bzw des Wiedererlangens der Hypoglykämiewahrnehmung. Bei wiederholten schweren Hypoglykämien im Wachzustand darf

erst drei Monate nach der letzten Episode wieder eine Lenkberechtigung erteilt werden.

Für Kraftfahrzeuge der Gruppe 2, mit denen Personen befördert werden, also Autobusse (Klasse D), sollte die Erteilung einer Lenkberechtigung bei Therapien mit Hypoglykämierisiko unter Bedachtnahme auf die besonderen Anforderungen erfolgen. Zu bedenken ist, dass es für den Buslenker realistisch nicht möglich ist, die Fahrt eines Linienbusses zu unterbrechen, um den Blutzucker zu messen oder bei Hypoglykämie Kohlenhydrate zuzuführen und daraufhin zumindest 15 min abzuwarten, bevor die Fahrt fortgesetzt werden kann. Umso mehr muss das Auftreten von Hypoglykämien in dieser Personengruppe vermieden werden. Auch in dieser Gruppe kann abhängig vom Diabetestyp durch Einsatz eines Glukosesensors mit Hypoglykämiewarnung oder Hybrid Closed Loop Systemen bei einer Insulinpumpentherapie sowie durch die Umstellung auf Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko die gesundheitliche Eignung hergestellt werden.

Auch für das Lenken von Einsatzfahrzeugen wie Rettungswagen stellt eine Hypoglykämie „am Steuer" eine ungünstige Situation dar, insbesondere da durch den Zeitverzug bei Hypoglykämie-Intervention Schaden für den dringend zu transportierenden Patienten entstehen kann. Auch in dieser Gruppe sollte obige Forderung des Vermeidens von Hypoglykämien umgesetzt werden. Rechtlich gelten derzeit für Rettungsfahrzeuge bis 5500 kg, die mit einem Führerschein der Klasse B allein oder in Verbindung mit einer speziellen, von der Rettungsorganisation ausgestellten Berechtigung (§ 1 Abs. 3 4. Satz FSG) gelenkt werden, nur die Anforderungen für Gruppe-1-Lenker.

Taxilenker benötigen einen Führerschein der Klasse B; es gelten daher in Österreich die Voraussetzungen für Gruppe-1-Lenker. Die EU-Führerscheinrichtlinie enthält eine Bestimmung, dass auf Lenker der Klasse B, die ihren Führerschein für berufliche Zwecke verwenden (Taxis, Krankenwagen usw.), die Bestimmungen für Lenker der Gruppe 2 angewandt werden können. Diese Möglichkeit wurde jedoch in Österreich nicht umgesetzt, obwohl der EU-Report dies empfiehlt [15].

Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wird mit einer Häufigkeit von 25 % bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mellitus und von 10 % bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus angegeben, d. h. jede vierte Person mit Typ 1 Diabetes mellitus und jede zehnte Person mit Typ 2 Diabetes mellitus ist betroffen [16, 17].

Menschen mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung erkennen aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Antwort der gegenregulatorischen Hormone nicht, dass der Blutzuckerspiegel absinkt. Kritisch ist ein Absinken unter die Schwelle für Neuroglukopenie die bei Typ 1 Diabetes in etwa bei 54 mg/dl liegt [18]. In diesem Bereich und darunter kommt es zu schwerwiegenden kognitiven Ausfällen und in weiterer Folge zu Bewusstseinstrübung bis zum Bewusstseinsverlust. Das Risiko für eine schwere Hypoglykämie ist ca. 10-mal höher als das von Menschen mit Diabetes ohne diese Störung. Die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung kann in unterschiedlicher Ausprägung auftreten, von einer geringen Wahrnehmungsstörung bis zum kompletten Fehlen von adrenergen Warnsymptomen. Aufgrund dieser Breite wurde eine Einteilung in partielle/reversible und irreversible Hypoglykämiewahrnehmungsstörung getroffen [19–21].

Die Beurteilung, ob eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vorliegt, ist schwierig, da die Selbsteinschätzung der Patienten eingeschränkt ist. In einer Studie von Cox et al., wurden 37 Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 1 während progressiver Hypoglykämie einer Fahrsimulation unterzogen und sollten ihre Fahrtauglichkeit bei drei unterschiedlichen Blutzuckerbereichen bewerten [22]. Während aller drei hypoglykämischer Blutzucker-Bereiche war das Fahren signifikant beeinträchtigt, und die Probanden waren sich ihrer Beeinträchtigung des Fahrens bewusst. Die Entscheidung für Korrekturmaßnahmen wurde jedoch erst bei einem Blutzucker von < 50 mg/dl getroffen.

Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist wahrscheinlich von einer erheblichen Fremd- und Selbstgefährdung im Straßenverkehr auszugehen. Allerdings gibt es keine Evidenz für einen gesicherten Zusammenhang zwischen Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und Häufigkeit von Autounfällen [6, 9].

Das Erheben einer genauen Anamnese, die diese Störung erfasst, ist unumgänglich. Die Anamnese beschränkt sich nicht allein auf die Frage, ob eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vorliegt, sondern sollte auch Fragen beinhalten wie: „Bei welchem Blutzuckerwert fühlen Sie sich noch fit?" bzw. „Was war der tiefste je von Ihnen gemessene Blutzuckerwert, bei dem Sie sich noch fit fühlten?" Da die Möglichkeit besteht, dass den Betroffenen die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung gar nicht bewusst ist, können durch anamnestische Fragen wie den beiden letzten, konkrete Informationen eingeholt werden. Die Anwendung des Clarke-Scores ist ebenso eine Möglichkeit eine gestörte Wahrnehmung von Hypoglykämien zu diagnostizieren (siehe später im Text) [23].

Maßnahmen zur Abwendung von schweren Hypoglykämien

Zur Abwendung von schweren Hypoglykämien sind mehrere wirksame Maßnahmen verfügbar:

1. **Wahl einer Therapieform** die möglichst wenig Hypoglykämierisiko aufweist (siehe Kapitel Medikamente).

2. **Kontinuierliche Glukosemessung mit Warnfunktion**
   Das kontinuierliche Glukosemonitoring (rtCGM) zeichnet sich durch fortlaufende Messung von Gewebsglukosewerten mit Hilfe eines Sensors aus, verbunden mit einer Warnung vor Hypoglykämien ab definierten Schwellenwerten. In der INCONTROL-Studie, einer randomisierten, cross-over Studie mit 52 Typ 1 Diabetes Patienten mit einer eingeschränkten Hypoglykämiewahrnehmung konnte durch Anwendung von CGM im Vergleich zur üblichen Blutglukoseselbstkontrolle die Anzahl schwerer Hypoglykämien signifikant reduziert werden [24].
3. **Sensorgestützte Insulinpumpentherapie**
   Die sensorgestützte Insulinpumpentherapie zeichnet sich durch die Verbindung eines Glukosesensors mit einer Algorithmus gesteuerten Insulinpumpe aus. Bei älteren Systemen erfolgt lediglich eine automatische Unterbrechung der Insulinzufuhr, wenn eine Hypoglykämie droht. Hybrid Closed loop Systeme steuern zusätzlich die Basalinsulinzufuhr individuell und führen auch automatische Korrekturen bei zu hohen Glukosewerten durch. Mahlzeitenbezogene Insulinboli müssen weiterhin manuell abgegeben werden. Es sind Systeme verfügbar bei denen der Algorithmus in die Pumpe integriert ist, aber auch Systeme, welche über eine App gesteuert werden. Studien mit solchen Systemen zeigen eine verbesserte Stoffwechselkontrolle mit weniger Hyper- und Hypoglykämien [25]. Mit Hilfe dieser Systeme ist es möglich eine signifikant längere Zeit im Glukosezielbereich (Time in Range TIR) zu erreichen [26].
4. **Hypoglykämiewahrnehmungstraining**
   Dieses Training ist ein psychoedukativer Prozess, in dem die verschiedenen Aspekte der Hypoglykämie beleuchtet und den betroffenen Personen nahegebracht werden. Weiters wird durch die sorgfältige Vermeidung von Hypoglykämien für 2-3 Wochen die gegenregulatorische Kompetenz des Körpers in vielen Fällen wiederhergestellt bzw verbessert. Die Zielwerte für die Glukose werden während dieser Periode höher angesetzt [27].

Hyperglykämien

Inwiefern hyperglykämische Zuckerwerte ab einer bestimmten Höhe zu Beeinträchtigungen des Lenkverhaltens führen können, ist explizit nicht untersucht. In einigen Studien konnten Auswirkungen der Hyperglykämie auf die Konzentrationsfähigkeit und Schnelligkeit der Informationsverarbeitung nachgewiesen werden [28, 29]. Eine Studie an Schulkindern mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigte, dass die Auswirkungen auf die Ergebnisse kognitiver Tests vergleichbar waren bei Blutzuckerwerten von 54 mg/dl und 400 mg/dl, also sowohl starke Unterzuckerung als auch starke Blutzuckererhöhung zu erheblichen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung führten [30, 31]. Ein direkter Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Häufigkeit von Unfällen ist nicht dokumentiert, diesbezüglich liegen auch keine Studien vor.

Bei starker hyperglykämischer Entgleisung mit nachhaltigen Auswirkungen auf den Stoffwechsel wie Elektrolytverschiebungen, Veränderungen im Säure-Basenhaushalt und in der Osmolarität ist anzunehmen, dass auch eine ungünstige Beeinflussung des Lenkverhaltens auftritt.

Verkehrsrelevante Spätfolgen des Diabetes mellitus

Inwieweit vorhandene Spätfolgen des Diabetes mellitus die gesundheitliche Eignung zum Lenken eines Kfz beeinträchtigen, ist individuell zu prüfen.

Diabetes mellitus und Augen

Einschränkungen des Sehvermögens im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie, einer Makulopathie, eines Kataraktes und in selteneren Fällen einer diabetischen Optikusneuropathie können sich verkehrsrelevant auswirken. Auch zumeist reversible Augenmuskellähmungen können auftreten, und zu einer vorübergehenden Einschränkung der gesundheitlichen Eignung führen.

Daher sind Augenuntersuchungen in regelmäßigen Abständen erforderlich. Der fachärztliche Befund des Augenarztes umfasst neben der Erfassung der Sehschärfe insbesondere die Beurteilung des Augenhintergrundes, eine Gesichtsfelduntersuchung und zusätzlich die Prüfung des Dämmerungssehens mit Angabe der Kontraststufe. (siehe Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern; Abschn. 3.4 Mängel des Sehvermögens [32]).

Diabetes mellitus und Niere

Die Nephropathie zeigt erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium signifikante Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit. Durch die Bestimmung von Serum-Kreatinin, dem Stadium der Albuminurie und der glomerulären Filtrationsrate kann das Stadium der Nierenfunktionsstörung beurteilt werden. Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung sind ärztliche Kontrolluntersuchungen im Rahmen von Befristungen in Erwägung zu ziehen. (siehe Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern; Abschn. 3.11 Nierenerkrankungen [32]).

Diabetes mellitus und Nervensystem

Die periphere diabetische Polyneuropathie, insbesondere die Schädigung der sensiblen Nervenfasern mit Einschränkung des Berührungsempfindens, kann zu verkehrsrelevanten Beeinträchtigungen führen, sodass sich daraus Konsequenzen für die gesundheitliche Eignung ergeben können. Ein direkter Zusam-

menhang zwischen Unfallhäufigkeit und Neuropathie ist nicht dokumentiert. Die Untersuchung mit Monofilament und Stimmgabel gibt eine orientierende Information zur Neuropathie. (siehe Kapitel: Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß. ÖDG Leitlinie 2023) Eine relativ neue Studie zu Neuropathie und Fahrverhalten zeigt bei einer kleinen Fallzahl eine signifikante Verlängerung der Bremspedal-Bedienungszeit bei Probanden mit diabetischer Neuropathie im Vergleich zu Probanden mit Diabetes und ohne Neuropathie [33, 34] (siehe Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern; Abschn. 3.8.4 Diverse Erkrankungen des Nervensystems [32]).

Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Menschen mit Diabetes treten kardiovaskuläre Erkrankungen häufiger und früher auf als in der gesunden Bevölkerung. Auswirkungen von makrovaskulären Spätfolgen wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit auf die gesundheitliche Eignung sind individuell zu beurteilen. Insgesamt ist die Frequenz von Verkehrsunfällen, die durch kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten gering [1] (siehe Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern; Abschn. 3.6. Herz-Kreislauf-Erkrankungen [32]). Zu beachten ist weiters, dass Hypoglykämien das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen erhöhen können [35].

Risikofaktoren, die das Entstehen von atherosklerotischen Ereignissen begünstigen, wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Glykämie sind laut Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft zu therapieren, um Inzidenz und Progredienz von kardiovaskulären Ereignissen hintanzuhalten [36].

Eine Herzinsuffizienz kann bei 10–20 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes nachgewiesen werden. Relevant für die gesundheitliche Eignung ist eine Herzinsuffizienz mit NYHA Stadium III–IV.

Diabetes mellitus und Schlafapnoe-Syndrom

Schlafapnoe tritt bei Menschen mit Diabetes mellitus gehäuft auf (23–58 %) und ist als verkehrsrelevant einzustufen [11, 14]. Bei anamnestisch erhöhter Tagesschläfrigkeit sollte eine gezielte Diagnostik initiiert werden. Die bestätigte Diagnose der Schlafapnoe steigert das Risiko für Verkehrsunfälle um das 1,2–4,9-fache [14]. Zur gesundheitlichen Eignung beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom wurden im Jahr 2014 in der EU-Führerscheinrichtlinie Vorgaben geschaffen, die vorsehen, dass bei Personen mit Verdacht auf ein mittelschweres oder schweres obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, eine Lenkberechtigung nur nach Einholung einer fachärztlichen Stellungnahme erteilt oder belassen werden kann (umgesetzt in § 12b FSG-GV; s. Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern; Abschn. 3.2 Obstruktives Schlafapnoesyndrom [32]).

Medikamente zur Blutzuckersenkung – Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

Exogenes Insulin und bestimmte blutzuckersenkende Medikamente mit insulinotroper Wirkung können zu Hypoglykämien führen und damit Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit nehmen. Zu diesen Medikamenten, die ein substanzeigenes Hypoglykämierisiko aufweisen, zählen Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin. Eine Aufklärung der Patient:innen über das mögliche Auftreten von Hypoglykämien ist bei Initiierung dieser Therapien erforderlich, ebenso sind Informationen über damit verbundene mögliche Gefahren im Straßenverkehr zu vermitteln.

Metformin, DPP-4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer, Gliptine), SGLT2-Hemmer (Sodium-dependent-glucose-transporter-2 inhibitors, Gliflozine), Glitazone und die zu injizierenden GLP-1 Analoga (GLP-1 Rezeptor Agonisten) weisen kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko auf. Auch die in Kürze zur Verfügung stehenden dualen GLP-1/GIP Agonisten (Glucose-dependent insulinotropic Peptides (GIP) kombiniert mit einem GLP-1 Analogon), verfügen über kein substanzeigenes Hypoglykämiepotential.

Besonderheiten bei Typ 1 DM

Basalinsuline der ersten Generation (NPH-Insulin) sollten aufgrund der erhöhten Hypoglykämiegefahr bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht mehr angewendet werden. Basalinsuline der zweiten Generation (Insulin glargin, Insulin detemir) haben gegenüber NPH-Insulin schon ein verbessertes Wirkprofil sollten aber auch nur noch in speziellen Situationen zur Anwendung kommen, da auch diese gegenüber den Insulinen der 3. Generation (Insulin degludec, Insulin glargin U300) ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufweisen [37]. Bezüglich der kurzwirkenden Insuline gibt es aktuell keine Evidenz, die einem der derzeit in Verwendung befindlichen Analoga einen Vorteil zuspricht.

Neue Technologien wie Glukosesensoren und sensorgestützte Insulinpumpentherapien reduzieren das Auftreten von Hypoglykämien. Unabhängig davon, welche Therapie oder welche technischen Hilfsmittel angewendet werden, ersetzen diese aber nicht eine konsequente und genaue Schulung betreffend Verhaltensregeln beim Lenken eines KFZ.

Besonderheiten bei Typ 2 DM

Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus stellen eine heterogene Gruppe von Patient:innen dar. Einerseits sind es jüngere Menschen, die wenig bis keine antidiabetische Medikation brauchen (vor allem nur Pharmaka mit geringem bis keinem Hypoglykämieri-

siko), mit wenigen Spätfolgen und andererseits ältere bis alte Patient:innen, mit multiplen Komorbiditäten und Spätfolgen sowie einer deutlichen Polypharmazie.

Ma et al. konnten an einer kleinen Gruppe von Männern mit Typ 2 Diabetes mellitus (Alter 52,7 Jahre) zeigen, dass im Vergleich zu Probanden ohne Diabetes deutlich schlechtere Fahrleistungen (Spurhaltung, Reaktionszeit) erbracht wurden. Interessanterweise waren in der diabetischen Population selbstberichtete Hypoglykämien in der Anamnese (ohne Bedarf einer Fremdhilfe) mit einer besseren Fahrleistung assoziiert [38].

Für ältere Menschen (65–79 Jahre) konnten Hill et al. im Rahmen der LongROAD Study (Longitudinal Research on Aging Drivers) zeigen, dass einerseits in dieser Gruppe eine deutliche Polypharmazie vorlag (Median 7 Medikamente/Teilnehmer:innen) und andererseits ein ungünstiger Zusammenhang zwischen bestimmten Medikamenten und dem Fahrverhalten in Bezug auf Beschleunigen und plötzliches Abbremsen bestand [39]. Eine spezielle Auswertung für die Gruppe mit Diabetes bezüglich antidiabetischer Medikation wurde nicht durchgeführt.

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich Auswirkungen der Diabetesmedikation auf die Sicherheit beim Lenken eines Kfz bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus nicht ausreichend, um etwaige Schlussfolgerungen zu ziehen.

Publizierte nationale und internationale Richt- bzw Leitlinien

Einige publizierte Richt- und Leitlinien sollen in diesem Kapitel kurz vorgestellt und kommentiert werden.

In Österreich wurden im Auftrag des Bundesministeriums für Verkehr, Innovation und Technologie (jetzt: Bundesministerium für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und Technologie, BMK) unter der Leitung des Kuratoriums für Verkehrssicherheit (KFV) und in Zusammenarbeit mit einer Expertengruppe **„Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern", (Ein Handbuch für Amts- und Fachärzte und die Verwaltung),** erarbeitet [32]. Die letzte Aktualisierung erfolgte 2019. Die Leitlinien, die die Relevanz von unterschiedlichen Erkrankungen für die gesundheitliche Eignung zum Lenken eines Kfz erfassen, sollen für Amtsärzt:innen als Unterstützung bei verkehrsrelevanten Entscheidungen dienen und mehr Klarheit für die betroffenen Führerscheinwerber bringen. Auszug aus den einleitenden Bemerkungen dieser Leitlinien zur Ausgangslage vor Erstellung: „Zahlreiche Fälle – vor allem im Zusammenhang mit Diabetes und Hypertonie – haben in der Vergangenheit gezeigt, dass den behördlich verfügten Befristungen von Lenkberechtigungen amtsärztliche Gutachten zu Grunde gelegen sind, die im Lichte der Judikatur des Verwaltungsgerichtshofes als nicht schlüssig, bzw. als unzureichend für die betreffende Befristung anzusehen waren."

Im Kapitel „Zuckerkrankheit" werden unabhängig vom Diabetestyp zwei Möglichkeiten der Diabetestherapie berücksichtigt und unterschiedlich bewertet.

Möglichkeit 1: Bei Menschen mit Diabetes, die mit Medikamenten, die keine Hypoglykämien verursachen können, behandelt werden, ist keine Befristung vorgesehen, aber abhängig von den Umständen des Einzelfalls möglich.

Möglichkeit 2: Bei Menschen mit Diabetes, die mit Medikamenten wie Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden behandelt werden, die schwere Hypoglykämien verursachen können, ist in Abständen von jeweils maximal 5 Jahren eine amtsärztliche Untersuchung einschließlich der Vorlage einer fachärztlichen Stellungnahme erforderlich. Bei Lenkberechtigungen der Gruppe 2 wird das Untersuchungsintervall auf maximal 3 Jahre reduziert.

In den genannten Leitlinien werden auch andere Erkrankungen berücksichtigt, die Einfluss auf die gesundheitliche Eignung zum Lenken eines Kfz haben können, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Neuropathie, Nephropathie und andere.

Die **„Driver and Vehicle Licensing Agency" (DVLA) in Großbritannien hat Empfehlungen für Menschen mit insulinpflichtigen Diabetes übersichtlich zusammengefasst** [40]. Allerdings wird zur Gewährleistung der Fahrsicherheit wie in vielen anderen Ländern auch gefordert, dass zusätzlich Untersuchungen hinsichtlich Augen- und Nervenschädigung, sowie Erhebung eines kardiovaskulären Risikoprofils in regelmäßigen Abständen erfolgen müssen.

Als Grundlage für die Vorgaben der EU-Führerscheinrichtlinie zu Diabetes diente der Bericht „**Diabetes and Driving in Europe; a Report of the Second European Working Group on Diabetes and Driving, an advisory board to the Driving Licence Committee of the European Union**" [15]. Die Empfehlungen wurden in der EU-Führerscheinrichtlinie umgesetzt und waren damit auch Grundlage für die österreichische Regelung in § 11 FSG-GV.

Relativ neu ist die **Leitlinie der deutschen Diabetesgesellschaft (DDG): S2e-Leitlinie Diabetes und Straßenverkehr 1. Auflage 2017; AWMF-Register-Nr. 057-026** [41]. Diese im Jahr 2017 erstellte Leitlinie ist sehr ausführlich gehalten, basiert auf wissenschaftlichen Daten und spricht sowohl akute verkehrsrelevante Komplikationen des Diabetes mellitus, als auch Folgeschäden, sowie rechtliche Aspekte an. Diese S2e-Leitlinie wurde auf Initiative der DDG mit anderen Fachgesellschaften und Verbänden auf der Grundlage sämtlich verfügbarer wissenschaftlicher Evidenz erstellt. Die Leitlinie ist auf der Homepage der deutschen Diabetesgesellschaft abrufbar.

www.deutsche-diabetes-gesellschaft.gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html

Darüber hinaus wurde im Jahr 2019 eine **„Patientenleitlinie Diabetes und Straßenverkehr"** verfasst (1. Auflage, Version 1 vom 06.11.2019, gültig bis November 2022) die auf der wissenschaftlichen Leitlinie

basiert und sich in erster Linie an Menschen mit Diabetes mellitus richtet [42].

Auch die **schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie** hat im Jahr 2017 **Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes mellitus** publiziert [43]. Auszug: „Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus können akut auftretende oder auch langfristig bestehende Einschränkungen Einfluss auf das sichere Lenken eines Motorfahrzeuges haben, wie beispielsweise das Auftreten einer Unterzuckerung, ein deutlich überhöhter Blutzuckerspiegel oder ein vermindertes Sehvermögen als Folgekomplikation des Diabetes. Daher bestehen in der Schweiz wie auch in allen übrigen europäischen Ländern gesetzliche Regelungen bezüglich Diabetes und Verkehrsteilnahme.“ Der Fokus dieser Leitlinie liegt auf dem individuellen Risiko für Hypoglykämien, welches in drei Stufen eingeteilt wird: Hohes Hypoglykämierisiko, erhöhtes Hypoglykämierisiko und niedriges Hypoglykämierisiko. Hohes Hypoglykämierisiko ist definiert durch Vorkommen einer schweren Hypoglykämie in den letzten 2 Jahren oder Diagnose einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. In der Richtlinie wird für die Diagnostik der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung die Anwendung des Clarke Scores (1994) vorgeschlagen [23]. Die Frage „Wie häufig haben Sie Symptome einer Hypoglykämie, wenn der Blutzucker unter 54 mg/dl abfällt?“ wird auf einer Skala von 1–7 (1 = immer, 7 = nie) bewertet. Ein Wert von ≥ 4 (50 % oder weniger) ergibt die Verdachtsdiagnose einer verminderten Hypoglykämiewahrnehmung. Die Leitlinie fordert weiters die Dokumentation von Folgeschäden des Diabetes mellitus wie Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und Herz-Kreislauferkrankungen.

Fachärztliche Stellungnahme, ärztliches Gutachten und Befristung des Führerscheines

In **§ 1 FSG-GV** wird zwischen ärztlichem Gutachten und fachärztlicher Stellungnahme unterschieden.

Bei der Erstellung eines ärztlichen Gutachtens oder einer fachärztlichen Stellungnahme als Grundlage für die Entscheidung der Behörde, sind eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Erforderlichenfalls ist eine fachärztliche Stellungnahme einzuholen, einschließlich der Erhebung von Laborwerten sowie Befundeinholungen zu Spätfolgen und Begleiterkrankungen. Das ärztliche Gutachten bewertet die gesundheitliche Eignung zum Lenken eines Kfz. Dabei spielen die Stabilität der Stoffwechseleinstellung, die Art der Diabetestherapie, bereits eingetretene Spätfolgen und das sichere rechtzeitige Erkennen und Behandeln von Hypoglykämien eine zentrale Rolle.

Die Indikationsstellung für das Einholen eines ärztlichen Gutachtens unter Einbeziehung einer fachärztlichen Stellungnahme obliegt in Österreich der Behörde, Grund dafür sind Zweifel an der Fahrtauglichkeit. Das Einholen einer fachärztlichen Stellungnahme ist bei Diabetes mellitus nach Ablauf der Befristung allerdings gesetzlich immer vorgeschrieben (§ 11 Abs 1 FSG-GV).

Ein ärztliches Gutachten ist ein von einer Amtsärztin/einem Amtsarzt oder von einer/einem gemäß § 34 FSG bestellter/em sachverständigen Ärztin für Allgemeinmedizin erstelltes Gutachten. Sind besondere Befunde wie eine fachärztliche Stellungnahme erforderlich, ist das Gutachten jedenfalls vom Amtsarzt zu verfassen (§ 8 Abs 2 FSG). Ein von der Behörde angefordertes amtsärztliches Gutachten dient als Entscheidungsgrundlage und wird herangezogen, wenn Unklarheiten bezüglich Bewertung der Fahreignung bestehen.

Eine fachärztliche Stellungnahme wird vom Amtsarzt angefordert und ist von einem Facharzt des entsprechenden Sonderfaches abzugeben (Innere Medizin, Innere Medizin mit Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie oder Modul Endokrinologie nach der neuen Ärzteausbildungsordnung 2015, Kinder- und Jugendheilkunde). In der Stellungnahme ist ein Krankheitsbild zu beschreiben und dessen Auswirkung auf das Lenken von Kraftfahrzeugen zu beurteilen. Ein standardisiertes Zuweisungsformular (siehe Anhang [32]) für die Fachärzt:innen soll den Prozess vereinfachen. Auf Grundlage dieses Zuweisungsformulars wird durch die geforderten Angaben der aktuelle Gesundheitszustand des Betroffenen dokumentiert. Im Detail werden Kenntnisse zur Abwendung von schweren Hypoglykämien, mögliche verkehrsrelevante Einschränkungen, Durchführung von Blutzuckerkontrollen und Präsenz von Spätfolgen und Begleiterkrankungen erhoben. Weiters sind eine Stellungnahme zur gesundheitlichen Eignung zum Lenken eines Kfz, sowie Angaben zu Intervallen von Kontrolluntersuchungen und Befristungen, die über das gesetzliche Ausmaß hinausgehen, erforderlich.

Die fachärztliche Stellungnahme kann prinzipiell auch von den behandelnden Ärzt:innen erstellt werden, wenn die oben angeführten Voraussetzungen erfüllt werden.

Das abschließende ärztliche Gutachten wird von Ämtsärzt:innen unter Einbeziehung der fachärztlichen Stellungnahme erstellt.

Gutachten und fachärztliche Stellungnahme sind mit nicht unerheblichen Kosten für den Fahrzeuglenker verbunden. Die Frage der Zumutbarkeit dieser zumeist wiederholten Kosten für Betroffene bleibt vorerst offen.

Befristungen sind für Menschen mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder anderen Medikamenten mit Hypoglykämierisiko behandelt werden, in der FSG-GV ausdrücklich geregelt. In diesen Fällen ist der Führerschein zwingend auf maximal fünf Jahre (Gruppe 1) bzw. 3 Jahre (Gruppe 2) zu befristen (§ 11 Abs. 2 und 3 FSG-GV; siehe dazu auch die zur vergleichbaren Regelung bei Epilepsie ergangene Entscheidung des Verwaltungsgerichtshofs [VwGH]

vom 11.04.2022, Ra 2020/11/0222 sowie im Hinblick auf Diabetes das Landesverwaltungsgericht Niederösterreich, 06.12.2017, LVwG-AV-726/001-2017); bei kürzeren Befristungen muss die medizinische Notwendigkeit begründet werden.

In allen anderen Fällen (keine Medikamente mit Hypoglykämierisiko) ist grundsätzlich keine Befristung vorgesehen. Ist eine Befristung im Einzelfall erforderlich, muss sie begründet werden. Dabei ist allein die Tatsache, dass eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes möglich ist bzw. nicht ausgeschlossen werden kann, laut Rechtsprechung des VwGH als Begründung zum Zweck einer Befristung nicht ausreichend. Auch die Betonung, dass es sich um eine Erkrankung mit grundsätzlich progredientem Verlauf handelt, reicht für eine Befristung nicht aus. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes kann im Zeitverlauf generell bei niemandem ausgeschlossen werden. Der VwGH verlangt eine konkrete Darstellung, warum in dem speziellen Fall von einer Verschlechterung in absehbarer Zeit ausgegangen werden muss. Eine Befristung „vorsichtshalber" ist nicht zulässig. Nach der Rechtsprechung des VwGH ist im Rahmen einer chronischen Erkrankung eine Befristung nur dann rechtmäßig, wenn nachgewiesen werden kann, dass nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft damit gerechnet werden ***muss***, dass es im konkreten Fall zu einer die Eignung zum Lenken eines Kraftfahrzeuges ausschließenden oder einschränkenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes kommen wird [31, 32].

Regelmäßige ärztliche Kontrolluntersuchungen innerhalb des Befristungszeitraums können in der fachärztlichen Stellungnahme vorgeschlagen und als Auflage durch die Behörde vorgeschrieben werden (§ 1 Z 5 FSG-GV). Bei Menschen mit Diabetes, die mit Medikamenten mit Hypoglykämierisiko behandelt werden, sind Kontrolluntersuchungen verpflichtend vorzuschreiben (§ 11 Abs. 2 und 3 FSG-GV). Seit 01.10.2011 (5. FSG-GV-Novelle, BGBl II 2011/280) dürfen Kontrolluntersuchungen außerdem niemals alleine, sondern **immer nur in Verbindung mit einer Befristung** der Lenkberechtigung und einer amtsärztlichen Nachuntersuchung bei Ablauf dieser Befristung verfügt werden (§ 2 Abs. 1 letzter Satz FSG-GV).

Konklusion

Sicherheit im Straßenverkehr ist für Menschen mit Diabetes mellitus an mehrere Voraussetzungen geknüpft. Bei Therapie mit Medikamenten mit Hypoglykämierisiko sind regelmäßige Selbstkontrollen der Glukosewerte und die Absolvierung einer strukturierten Diabetesschulung für eine stabile Stoffwechselsituation von großer Bedeutung. Im Rahmen dieser Schulungen ist eine ausführliche Information über verkehrsbezogene Aspekte wie Voraussetzungen für die gesundheitliche Eignung ein Kfz zu lenken, sowie über Verhaltensmaßnahmen, die sich auf das sichere Lenken eines Kfz auswirken, erforderlich. Ebenso sind Kenntnisse über mögliche vorübergehende Einschränkungen der Fahrtauglichkeit zu vermitteln, wie z. B. im Zuge einer Neueinstellung oder einer Umstellung der bisherigen Therapie. Die schriftliche Dokumentation dieser Maßnahmen in der Patientenakte obliegt dem behandelnden Arzt.

Das Verhindern von schweren Hypoglykämien ist an folgende Anforderungen gebunden:

1. Mitführen eines Blutzuckermessgerätes oder Tragen eines Glukosesensors.
2. Messen des Blutzuckers oder Überprüfen der Sensorglukose vor Antritt einer Autofahrt.
3. Wenn der Zuckerwert < 90 mg/dl liegt, vor Fahrtantritt Kohlenhydrate zu sich nehmen.
4. Wenn der Zuckerwert < 70 mg/dl liegt, oder Symptome der Hypoglykämie auftreten, STOP Autofahrt. Zufuhr von Kohlehydraten, anschließend Glukosemessung wiederholen. Die Autofahrt erst wieder aufnehmen, wenn der Glukosewert ≥ 90 mg/dl liegt und Symptome der Hypoglykämie vollständig aufgelöst sind. In der Regel nach 15–30 min.
5. Mitführen von rasch resorbierbaren Kohlehydraten in unmittelbarer Reichweite.
6. Bei Umstellung des Behandlungsschemas ist besondere Vorsicht geboten, eventuell bei instabiler Stoffwechsellage vorübergehend Aussetzen des Lenkens von Kfz.
7. Vorsicht nach sportlicher Betätigung, eventuell häufigere Glukosemessungen.
8. Während einer längeren Autofahrt regelmäßige Messpausen zur Kontrolle der Blutglukose oder Kontrolle der Sensorglukose (2- bis 3-Stunden Intervalle). Mahlzeitenpausen einlegen.
9. Kein Alkohol vor und während Autofahrten.

Bei Auftreten von schweren Hypoglykämien sind entsprechende Maßnahmen wie Absolvierung eines Hypogkyämiewahrnehmungstrainings, Verordnung eines kontinuierlichen Glukosemonitorings mit Hypoglykämiewarnfunktion oder einer sensorgestützten Insulinpumpentherapie zu treffen. Auch die Umstellung des Therapieschemas auf Medikamente ohne bzw. mit niedrigerem Hypoglykämiepotential kann notwendig sein, um die Fahrtauglichkeit wiederherzustellen. In der Folge sollte nach einem Ereignis mit schwerer Hypoglykämie eine Kontrolle innerhalb eines Jahres erfolgen, um die Umsetzung Hypoglykämie-vermeidender Maßnahmen und die Therapieadhärenz zu überprüfen.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus, die mit Medikamenten ohne Hypoglykämierisiko behandelt werden, die über eine stabile Stoffwechsellage verfügen und bei denen keine schweren Folgeschäden des Diabetes mellitus bzw Begleiterkrankungen vorliegen, ist grundsätzlich keine Befristung vorzusehen.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus, die mit Medikamenten mit Hypoglykämierisiko behandelt werden, die über eine stabile Stoffwechsellage verfügen,

ausreichend geschult sind, um Hypoglykämien zu erkennen und zu behandeln (ggf. unter Einsatz eines Glukosesensors), und bei denen keine schweren Folgeschäden des Diabetes mellitus bzw. Begleiterkrankungen vorliegen, ist entsprechend der gesetzlichen Vorgabe (Kfz Gruppe 1) grundsätzlich eine Befristung auf 5 Jahre vorzusehen.

Das Screening auf Spätfolgen des Diabetes mellitus soll durch die Betroffenen unabhängig von einer Lenkberechtigung in Eigenverantwortung regelmäßig veranlasst werden. Bei fortgeschrittenen Spätfolgen mit verkehrsrelevanten Auswirkungen können auf Grundlage einer Stellungnahme einschlägiger Fachärzt:innen je nach betroffenem Organ gezielte Auflagen wie z. B. Kontrolluntersuchungen in bestimmten Abständen erteilt werden. Auch die Dauer einer Befristung kann dadurch beeinflusst werden.

Zu bedenken ist, dass im Rahmen einer Entziehung der Lenkberechtigung sowie bei Befristungen und Auflagen auch sozialmedizinische Aspekte eine Rolle spielen, ebenso sind ungünstige Auswirkungen auf das Berufsleben möglich.

Die Entziehung der Lenkberechtigung ist für die meisten Menschen ein einschneidendes und in vielerlei Hinsicht herausforderndes Ereignis mit negativen Auswirkungen auf viele Bereiche im Alltag der Betroffenen. Daher sollte die Entziehung der Lenkberechtigung bei Menschen mit Diabetes mit einer ausführlichen Aufklärung über die Möglichkeiten zur Wiedererlangung kombiniert sein. Zu diesen Möglichkeiten gehören z. B. Absolvierung einer intensiven Schulung zur Hypoglykämiewahrnehmung, Einsatz von Glukosesensoren mit Hypoglykämiewarnfunktion, Umstellung der Diabetestherapie (siehe Kapitel Maßnahmen zur Abwendung von schweren Hypoglykämien), oder auch Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen zum Erfahrungsaustausch mit Gleichgesinnten.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt H. Abrahamian gibt an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. B. Salamon gibt an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. A. Bräuer gibt an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. C. Schelkshorn gibt an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. A. Lahnsteiner gibt an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. L. Stechemesser gibt an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. G. Köhler gibt an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. M. Clodi gibt an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Englund L, O'Neill DJ, Pisarek W, Ryan M, Wagner T. CIECA report medical fitness to drive. 2020. https://www.cieca.eu/node/959. Zugegriffen: 20. Juli 2022.
2. Petch MC. Driving and heart disease. Eur Heart J. 1998;19:1165–77.
3. Sjogren H, Eriksson A, Ostrom M. Role of disease in initiating the crashes of fatally injured drivers. Accid Anal Prev. 1996;28:307–14.
4. Lindsay VLA, Baldock MRJ. Medical conditions as a contributing factor in crash causation. Centre for Automotive Safety Research, University of Adelaide, South Australia, Australia. 2008. http://casr.adelaide.edu.au/rsr/RSR2008/LindsayV.pdf. Zugegriffen: 20. Juli 2022.
5. Carson J, Jost G, Adminaité-Fodor D. Are medical fitness to drive procedures fit for purpose? PIN flash report 40. 2021. https://etsc.eu/wp-content/uploads/PIN-Flash-40_Final.pdf. Zugegriffen: 20. Juli 2022.
6. Ebert O, Bohn B, Bertram B, Buchberger B, Finck H, Hoß J, et al. Diabetes and road traffic. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(Suppl 1):S114–S23.
7. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2335–40.
8. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. Diabetes Obes Metab. 2013;15:775–83.
9. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K, et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. Diabetes Care. 2009;32:2177–80.
10. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. Diabetes Obes Metab. 2013;15:335–41.
11. American Diabetes Association. Diabetes and driving. Diabetes Care. 2014;37(Supplement 1):S97–S103.
12. ECRI. Diabetes and commercial motor vehicle safety (Federal Motor Carrier Safety Administration). June 2011 update. In: Plymouth Meeting, Pennsylvania, ECRI. 2011.
13. Jerome L, Habinski L, Segal A. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and driving risk: a review of the literature and a methodological critique. Curr Psychiatry Rep. 2006;8:416–26.
14. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and metaanalysis. J Clin Sleep Med. 2009;5:573–81.
15. Diabetes and driving in Europe. A report of the Second European Group Working on Diabetes and Driving, an advisory board to the Driving License Committee of the European Union. 2005. http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/diabetes_and_driving_in_europe_final_1_en.pdf. Zugegriffen: 18. Nov. 2022.

16. Conget I, Avila D, Gimenez M, Quiros C, Salaverria V, Duenas B. Impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes. Results of an online survey in a diabetes web site. Endocrinol Nutr. 2016;63:121–5.
17. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:64–8.
18. Verhulst CEM, Fabricius TW, Teerenstra S, Kristensen PL, Cees JT, McCrimmon RJ, et al. Glycaemic thresholds for counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycaemia in people with and without type 1 diabetes: a systematic review. Diabetologia. 2022;65:1601–12.
19. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusanio F, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin anti- bodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. Diabetes. 1983;32:134–41.
20. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. Diabetes Metab. 2010;36(Suppl 3):74.
21. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia. 2009;52:35–7.
22. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. Diabetes Care. 2000;23:163–70.
23. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. Diabetes Care. 1995;18:517–22.
24. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:893–902.
25. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, et al. Improved glycemic outcomes with medtronic MiniMed advanced hybrid closed-loop delivery: results from a randomized crossover trial comparing automated insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2021;44(4):969–75. https://doi.org/10.2337/dc20-2250.
26. Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L, Pinsker JE, Buckingham BA, Wadwa RP, et al. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in adolescents and young adults: outcomes from the International Diabetes Closed-loop Trial. Diabetes Technol Ther. 2021;23(5):342–9.
27. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2015;38:1592–609.
28. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:71–7.
29. Hewer W, Mussell M, Rist F, Kulzer B, Bergis K. Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. Gerontology. 2003;49:86–92.
30. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. Diabetes Care. 2009;32:1001–6.
31. Abrahamian H. Diabetes und Führerschein. J Klin Endokrinol Stoffw. 2014;7(1):6–10.
32. „Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern", (Ein Handbuch für Amts- und Fachärzte und die Verwaltung) im Auftrag des BM für Verkehr, Innovation und Technologie. Letztes Update 2019. https://www.bmk.gv.at/dam/jcr:a89edf17-d076-4855-aa0a-6b22b3542a26/gesundheit_leitlinien.pdf. Zugegriffen: 18. Nov. 2022.
33. Spiess KE, Sansosti LE, Meyr AJ. Diabetic driving studies-Part 2: a comparison of brake response time between drivers with diabetes with and without lower extremity sensorimotor neuropathy. J Foot Ankle Surg. 2017;56(3):573–6.
34. Sansosti LE, Spiess KE, Meyr AJ. Diabetic driving studies-Part 3: a comparison of mean brake response time between Neuropathic diabetic drivers with and without foot pathology. J Foot Ankle Surg. 2017;56(3):577–80.
35. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH, et al. Severe hypoglycemia and cardio-vascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab J. 2016;40:202–10.
36. Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Supplement 1):S1–S246.
37. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(7):385–99. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.39.
38. Ma S, Zhang J, Zeng X, Wu C, Zhao G, Lv C, et al. Type 2 diabetes can undermine driving perfprmance of middle-aged male drivers through its deterioration of perceptual and cognitive functions. Accid Anal Prev. 2020;134:105334. https://doi.org/10.1016/j.aap.2019.105334.
39. Hill LL, Andrews H, Li G, DiGuiseppi CG, Betz ME, Strogatz D, et al. Medication use and driving patterns in older drivers:preliminary findings from the LongROAD study. Inj Epidemiol. 2020;7:38. https://doi.org/10.1186/s40621-020-00265-y.
40. A guide to insulin treated diabetes and driving (INF294). Driver & Vehicle Licensing Agency; first published 2013. http://www.dvla.gov.uk. Zugegriffen: 18. Nov. 2022.
41. Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG): Diabetes und Straßenverkehr, 1.Auflage, 2017. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html. Zugegriffen: 18. Nov. 2022.
42. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): „Patientenleitlinie Diabetes und Straßenverkehr" 1. Auflage, Version 1 vom 6.11.2019. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/patienten-leitlinien.html. Zugegriffen: 18. Nov. 2022.
43. Lehmann R, Czock A, Egli M, Fischer-Taeschler D, Iselin HU, Pavlicek V, et al. Arbeitsgruppe der SGED, SGD und der SGRM: Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes mellitus. 2017.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.