

Supplement 1/19 wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Official Journal of the



Founded in 1888 in Vienna

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019

Gastherausgeber:

Österreichische Diabetes Gesellschaft

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

Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer



wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

131. Jahrgang 2019

Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246
© Springer-Verlag Wien 2019

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019

Gastherausgeber: Österreichische Diabetes Gesellschaft
Koordinator Ausschuss Leitlinien: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer

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 2019. 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.

Zusammenfassung der Überarbeitungen 2019 (<i>Yvonne Winhofer-Stöckl, Martin Clodi, Alexandra Kautzky-Willer</i>)	S1
Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) (<i>Jürgen Harreiter, Michael Roden</i>).	S6
Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2019) (<i>Susanne Kaser, Yvonne Winhofer-Stöckl, Lili Kazemi-Shirazi, Sabine E. Hofer, Helmut Brath, Harald Sourij, Greisa Vila, Heidemarie Abrahamian, Michaela Riedl, Raimund Weitgasser, Michael Resl, Martin Clodi, Anton Luger</i>)	S16
Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019) (<i>Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Helmut Brath, Johanna Brix, Heinz Drexel, Peter Fasching, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Elke Fröhlich-Reiterer, Jürgen Harreiter, Sabine E. Hofer, Friedrich Hoppichler, Joakim Huber, Susanne Kaser, Alexandra Kautzky-Willer, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik, Anton Luger, Julia K. Mader, Bernhard Paulweber, Thomas Pieber, Rudolf Prager, Birgit Rami-Merhar, Michael Resl, Michaela Riedl, Michael Roden, Christoph H. Saely, Christian Schelkshorn, Guntram Schernthaner, Harald Sourij, Lars Stechemesser, Harald Stingl, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser, Yvonne Winhofer-Stöckl, Sandra Zlamal-Fortunat</i>).	S27
Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Monika Lechleitner, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Helmut Brath, Johanna Brix, Heinz Drexel, Peter Fasching, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Elke Fröhlich-Reiterer, Jürgen Harreiter, Sabine E. Hofer, Friedrich Hoppichler, Joakim Huber, Susanne Kaser, Alexandra Kautzky-Willer, Bernhard Ludvik, Anton Luger, Julia K. Mader, Bernhard Paulweber, Thomas Pieber, Rudolf Prager, Birgit Rami-Merhar, Michael Resl, Michaela Riedl, Michael Roden, Christoph H. Saely, Christian Schelkshorn, Guntram Schernthaner, Harald Sourij, Lars Stechemesser, Harald Stingl, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher, Raimund Weitgasser, Yvonne Winhofer-Stöckl, Sandra Zlamal-Fortunat</i>)	S39
Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Update 2019) (<i>Ingrid Schütz-Fuhrmann, Marietta Stadler, Sandra Zlamal-Fortunat, Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine E. Hofer, Julia Mader, Michael Resl, Martin Bischof, Alexandra Kautzky-Willer, Raimund Weitgasser</i>)	S47
Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Karin Schindler, Johanna Brix, Sabine Dämon, Friedrich Hoppichler, Alexandra Kautzky-Willer, Renate Kruschitz, Hermann Toplak, Bernhard Ludvik</i>).	S54
Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Claudia Francesconi, Josef Niebauer, Paul Haber, Raimund Weitgasser, Christian Lackinger</i>)	S61
Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Helmut Brath, Susanne Kaser, Christian Tatschl, Peter Fasching</i>)	S67
„Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019) (<i>Hermann Toplak, Deborah Raphaela Leitner, Jürgen Harreiter, Friedrich Hoppichler, Thomas C. Wascher, Karin Schindler, Bernhard Ludvik</i>)	S71
Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Monika Lechleitner, Susanne Kaser, Friedrich Hoppichler, Michael Roden, Raimund Weitgasser, Bernhard Ludvik, Peter Fasching, Yvonne Winhofer-Stöckl, Alexandra Kautzky-Willer, Guntram Schernthaner, Rudolf Prager, Thomas C. Wascher, Martin Clodi</i>)	S77
Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2019) (<i>Birgit Rami-Merhar, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine E. Hofer</i>)	S85
Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019) (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Yvonne Winhofer-Stöckl, Dagmar Bancher-Todesca, Angelika Berger, Andreas Repa, Monika Lechleitner, Raimund Weitgasser</i>)	S91
Gravidität bei vorbestehendem Diabetes (Update 2019) (<i>Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Yvonne Winhofer-Stöckl, Raimund Weitgasser, Monika Lechleitner</i>)	S103
Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019) (<i>Raimund Weitgasser, Martin Clodi, Sarah Cvach, Michaela Riedl, Monika Lechleitner, Bernhard Ludvik</i>)	S110
Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2019) (<i>Thomas C. Wascher, Lars Stechemesser, Jürgen Harreiter, Ausschuss Leitlinien</i>)	S115
Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Ingrid Schütz-Fuhrmann, Birgit Rami-Merhar, Sabine E. Hofer, Elke Fröhlich-Reiterer, Julia Mader, Marietta Stadler, Martin Bischof, Sandra Zlamal-Fortunat, Markus Laimer, Raimund Weitgasser</i>)	S119
Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2019) (<i>Guntram Schernthaner, Christoph H. Saely, Gerit-Holger Schernthaner, Bruno Watschinger, Heinz Drexel</i>).	S124
Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2019) (<i>Thomas C. Wascher, Bernhard Paulweber, Hermann Toplak, Christoph H. Saely, Heinz Drexel, Bernhard Föger, Friedrich Hoppichler, Thomas Stulnig, Harald Stingl, Martin Clodi, Ausschuss Leitlinien</i>)	S136
Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2019) (<i>Thomas C. Wascher, Christoph H. Saely, Ausschuss Leitlinien</i>)	S139
Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019) (<i>Monika Lechleitner, Heidemarie Abrahamian, Claudia Francesconi, Markus Kofler, Wolfgang Sturm, Gerd Köhler</i>)	S141

Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019). Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (Harald Sourij, Roland Edlinger, Friedrich C. Prischl, Martin Auinger, Susanne Kaser, Sabine Horn, Bernhard Paulweber, Alexandra Kautzky-Willer, Marcus Säemann, Rudolf Prager, Martin Clodi, Guntram Schernthaner, Gert Mayer, Rainer Oberbauer, Alexander R. Rosenkranz)	S151
Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2019) (Stephan Radda, Matthias Bolz, Stefan Egger, Vanessa Gasser-Steiner, Martina Kralinger, Stefan Mennel, Christoph Scholda, Ulrike Stolba, Andreas Wedrich, Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft)	S164
Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2019) (Martin Clodi, Christoph H. Saely, Friedrich Hoppichler, Michael Resl, Clemens Steinwender, Harald Stingl, Thomas C. Wascher, Yvonne Winhofer-Stöckl, Harald Sourij)	S169
Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Christian Muschitz, Alexandra Kautzky-Willer, Martina Rauner, Yvonne Winhofer-Stöckl, Judith Haschka)	S174
Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019) (Heidemarie Abrahamian, Alexandra Kautzky-Willer, Angelika Rießland-Seifert, Peter Fasching, Christoph Ebenbichler, Alexander Kautzky, Peter Hofmann, Hermann Toplak)	S186
Therapie der akuten diabetischen Stoffwechsellentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2019). Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechsellentgleisung (Susanne Kaser, Harald Sourij, Martin Clodi, Bruno Schneeweiß, Anton N. Laggner, Anton Luger)	S196
Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2019) (Julia K. Mader, Johanna Brix, Felix Aberer, Alexander Vonbank, Michael Resl, Thomas R. Pieber, Lars Stechemesser, Harald Sourij)	S200
Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2019) (Peter Fasching, Joakim Huber, Martin Clodi, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Ludvik)	S212
Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2019) (Martin Clodi, Michael Resl, Heidemarie Abrahamian, Bernhard Föger, Raimund Weitgasser)	S218
Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (Update 2019) (Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Heidemarie Abrahamian, Raimund Weitgasser, Peter Fasching, Fritz Hoppichler, Monika Lechleitner)	S221
Migration und Diabetes (Update 2019) (Kadriye Aydinkoc-Tuzcu, Karin Schindler, Sebahat Sat, Faize Berger, Bernhard Ludvik, Peter Fasching)	S229
Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2019) (Joakim Huber, Michael Smeikal, Christoph H. Saely, Harald Stingl, Monika Lechleitner, Peter Fasching)	S236

Diabetes Mellitus – Anleitungen für die Praxis

Herausgegeben von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Der Ausschuss Leitlinien*:

Abrahamian Heidemarie
 Brath Helmut
 Brix Johanna
 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
 Resl Michael
 Riedl Michaela
 Roden Michael
 Saely Christoph H.
 Schelkshorn Christian
 Schernthaner Guntram
 Sourij Harald
 Stechemesser Lars
 Stingl Harald
 Toplak Hermann
 Wascher Thomas C.
 Weitgasser Raimund
 Winhofer-Stöckl Yvonne
 Zlamal-Fortunat Sandra

Unter Mitarbeit von*:

Aberer Felix
 Auinger Martin
 Aydinkoc-Tuzcu Kadriye
 Bancher-Todesca Dagmar
 Berger Angelika
 Berger Faize
 Bischof Martin
 Bolz Matthias
 Cvach Sarah
 Dämon Sabine
 Ebenbichler Christoph
 Edlinger Roland
 Egger Stefan
 Gasser-Steiner Vanessa
 Haber Paul
 Haschka Judith
 Hofmann Peter
 Horn Sabine
 Kautzky Alexander
 Kazemi-Shirazi Lili
 Kofler Markus
 Köhler Gerd
 Kralinger Martina
 Kruschitz Renate
 Lackinger Christian
 Laggner Anton N.
 Laimer Markus
 Leitner Deborah Raphaela
 Mayer Gert
 Mennel Stefan
 Muschitz Christian
 Niebauer Josef
 Oberbauer Rainer
 Prischl Friedrich C.
 Radda Stephan
 Rauner Martina
 Repa Andreas

Rießland-Seifert Angelika
 Rosenkranz Alexander R.
 Säemann Marcus
 Sat Sebahat
 Schernthaner Gerit-Holger
 Schindler Karin
 Schneeweiß Bruno
 Scholda Christoph
 Schütz-Fuhrmann Ingrid
 Smeikal Michael
 Stadler Marietta
 Steinwender Clemens
 Stolba Ulrike
 Stulnig Thomas
 Sturm Wolfgang
 Tatschl Christian
 Vila Greisa
 Vonbank Alexander
 Watschinger Bruno
 Wedrich Andreas

* In alphabetischer Reihenfolge.

Aims and scope

The Wiener klinische Wochenschrift – The Central European Journal of Medicine – is an international scientific medical journal covering the entire spectrum of clinical medicine and related areas such as ethics in medicine, public health and the history of medicine. In addition to original articles, the Journal features editorials and leading articles on newly emerging topics, review articles, case reports and a broad range of special articles. Experimental material will be considered for publication if it is directly relevant to clinical medicine. The number of international contributions has been steadily increasing. Consequently, the international reputation of the journal has grown in the past several years.

Founded in 1886, the Wiener klinische Wochenschrift – The Central European Journal of Medicine is certainly one of the most prestigious medical journals in the world and takes pride in having been the first publisher of landmarks in medicine.

Copyright information

For Authors

As soon as an article is accepted for publication, authors will be requested to transfer copyright of the article (or to grant exclusive publication and dissemination rights) to the publisher (or the owner if other than Springer). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

More information about copyright regulations for this journal is available at www.springer.com/508

For Readers

While the advice and information in this journal were believed to be true and accurate at the time of their publication, neither the authors, the editors, and the publisher assume no legal responsibility for any errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic databases, on video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher (or from the copyright owner if other than Springer). The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

Springer has partnered with Copyright Clearance Center's RightsLink service to offer a variety of options for reusing Springer content. For permission to reuse our content please locate the material that you wish to use on SpringerLink.com or on SpringerImages.com and click on the permissions link or go to copyright.com and enter the title of the publication that you wish to use. For assistance in placing a permission request, Copyright Clearance Center can be contacted directly via phone: +1-978-750-8400 or e-mail: info@copyright.com.

© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Journal Website

www.springer.com/508
Electronic edition:
link.springer.com/journal/508

Subscription information

ISSN print edition 0043-5325
ISSN electronic edition 1613-7671

Volume 131 (24 issues) will appear in 2019.

Members of the Austrian Society of Internal Medicine (ÖGIM), the Austrian Society of Cardiology (ÖKG), and the Austrian Society of Pneumology (ÖGP) receive a free copy as part of their membership.

Further, subscription includes receiving a free copy of 'Wiener Klinische Wochenschrift Education' and 'Wiener Klinisches Magazin'.

North and South America

Please ask for the appropriate price list in USD. Please mail orders and inquiries to: Springer Journal Fulfillment P.O. Box 2485, Secaucus, NJ 07096-2485, USA
Tel.: 1-800-SPRINGER (777-4645) or +1-212-4601500
Fax: +1-201-3484505
E-mail: customerservice@springer.com

All countries except North and South America

For information on subscription rates please contact Springer Customer Service Center: customerservice@springer.com
Orders or claims: Springer Nature Customer Service Center GmbH
Tiergartenstraße 15
69121 Heidelberg
Germany
Tel.: +49(0)6221 – 345 – 0
Fax: +49(0)6221 – 345 4329
E-Mail: customerservice@springernature.com

Cancellations must be received by September 30 to take effect at the end of the same year.

Changes of address. Allow six weeks for all changes to become effective. All communications should include both the old and new addresses (with postal codes) and should be accompanied by a mailing label from a recent issue.

Back volumes. Prices are available on request.

Microform editions are available from ProQuest. Further information is available at <http://www.l.proquest.com/508>

Managing Directors

Joachim Krieger, Juliane Pitt, Dr. Alois Sillaber

Publishing editor

SpringerMedizin | Mrs. Gabriele Hoflnek
Tel.: +43/1/330 24 15-256
Fax: +43/1/330 24 26
E-mail: gabriele.hoflnek@springer.at

Editorial assistants

SpringerMedizin | Mrs. Julia Rotter
Tel.: +43/1/330 24 15-313
Fax: +43/1/330 24 26
E-mail: julka.rotter@springer.at

Production

Springer Berlin Heidelberg
Mrs. Anna Wagner
Tel.: +49(0)6221 487 8410
E-mail: anna.wagner@springernature.com

Advertisements

SpringerMedizin | Mrs. Elise Haidenthaler
Tel.: +43/1/330 24 15-237
Fax: +43/1/330 24 26
E-mail: elise.haidenthaler@springer.at

Valid advertising price list for 2019.

Disclaimer

Springer publishes advertisements in this journal in the assumption that the advertiser complies with all legal requirements relating to the marketing and sale of the products or services advertised. Neither Springer nor the editors are responsible for any claims made in the advertisements published in the journal. The appearance of advertisements in Springer publications does not constitute endorsement, implied or intended, of the product advertised or the claims made concerning it by the advertiser.

Abstracted/Indexed in

Science Citation Index, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Journal Citation Reports/Science Edition, Medline, SCOPUS, EMBASE, Chemical Abstracts Service (CAS), Google Scholar, Biological Abstracts, BIOSIS, CAB Abstracts, CNKI, Current Contents/Clinical Medicine, EBSCO Biomedical Reference Collection, EBSCO Discovery Service, EBSCO Pharmacy Collection: India, EBSCO TOC Premier, Gale, Gale Academic OneFile, Global Health, MLA International Bibliography, OCLC WorldCat Discovery Service, Pathway Studio, ProQuest-ExLibris Primo, ProQuest-ExLibris Summon, PsycInfo



Springer-Verlag GmbH, AT,
Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien,
Austria
Managing Directors: Joachim Krieger,
Juliane Pitt, Dr. Alois Sillaber

Zusammenfassung der Überarbeitungen 2019

Yvonne Winhofer-Stöckl · Martin Clodi · Alexandra Kautzky-Willer

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Die Diabetestherapie unterliegt einem raschen Wandel, da laufend neue wissenschaftliche Erkenntnisse und technologische Innovationen veröffentlicht werden, die Eingang in die therapeutischen Entscheidungen finden. Deshalb müssen auch Empfehlungen für die klinische Praxis regelmäßig nicht nur in ihrem Inhalt, sondern auch Aufbau und Schwerpunkten adaptiert werden. Diese „Zusammenfassung der Überarbeitungen 2019“ soll Ihnen einen ersten Überblick über die Revisionen der vorherigen Leitlinien aus dem Jahr 2016 geben.

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention

Die vormals geteilten Leitlinien wurden zu einer Leitlinie zusammengefasst. Empfehlungen zum Screening auf Typ-2-Diabetes, aber auch auf seltene Formen

Y. Winhofer-Stöckl (✉)
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
 Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
 Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
 Österreich
yvonne.winhofer-stoeckl@meduniwien.ac.at

M. Clodi
 ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
 Johannes Kepler Universität Linz, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der
 Barmherzigen Brüder Linz, Seilerstätte 2, 4021 Linz,
 Österreich

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

(z. B. Post-Transplant-Diabetes, MODY) werden angeführt. Die Auswirkungen präventiver Maßnahmen, wie die Effektivität der Lebensstilmodifikation und medikamentöse Interventionen auf die Diabetesrisikoreduktion werden in Tabellen übersichtlich zusammengefasst und können somit auch im klinischen Alltag den Patienten gut kommuniziert werden.

Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz

Im Rahmen der Zusammenlegung dieser vormals getrennten Leitlinien wurden die Themen ausführlich überarbeitet. Die Leitlinie umfasst Empfehlungen zu Diabetes bei endokrinen Erkrankungen, medikamentös-induzierte und genetische Diabetesformen sowie den neonatalen, pankreopriven und den mit Zystischer Fibrose assoziierten Diabetes. Prävalenz, Pathogenese, Klinik und Diagnostik sowie Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz werden ausführlich diskutiert.

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

In Analogie zu internationalen Empfehlungen, wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studien (CVOTs) inkludiert, die auch den neuen Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie des T2DM bedingen. Demnach wird die Zweitlinientherapie nach Metformin durch die Anamnese und Klinik hinsichtlich des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen (KHK und Herzinsuffizienz) und der chronischen Niereninsuffizienz unterschieden. In den aktuellen Studien sind vor allem positive Resultate bei den GLP-1 Analoga wie auch den SGLT-2 Hemmern erhoben worden.

Zudem wurde eine Empfehlung zur medikamentösen Therapie bei Prädiabetes und die Empfehlung zur Vitamin B12-Kontrolle unter laufender Metformintherapie ergänzt.

Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Die neue Leitlinie befasst sich nun ausschließlich mit der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes, weshalb auch die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) und die entsprechenden kardiovaskulären Sicherheitsdaten in dieser Leitlinie ausführlich beschrieben werden.

Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Die Vor- und Nachteile der Insulinpumpentherapie (CSII) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sowie die Indikationen wurden überarbeitet. Zusätzlich wird die sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) als wesentliche Neuheit diskutiert, der Vorteil liegt hier bei der automatischen Abschaltung der Insulinzufuhr bei Hypoglykämiegefahr.

Lebensstil: Ernährung, Bewegung, Rauchentwöhnung, Alkohol

Die Leitlinien zur Lifestyle-Modifikation, die eine medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus stets begleiten soll, werden in den Empfehlungen zu Bewegung, Ernährung, Rauchentwöhnung und Alkohol beschrieben.

Die Leitlinie *Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus* wurde um das Statement zur Inaktivität und systematischen Unterbrechung von sitzender Tätigkeit nach idealerweise 30 min erweitert und standardisierte angeleitete zielgruppenspezifische Bewegungsprogramme werden empfohlen.

Die *Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus* wurden um ein Statement zu „low-carb high-fat (LCHF)“-Diäten und ihrer Extremform der ketogenen Diät ergänzt.

Da Rauchen und Passivrauchen sowohl die Diabetesinzidenz als auch die Wahrscheinlichkeit für Spätschäden deutlich erhöhen und auch ein moderater Alkoholkonsum bei Diabetes mellitus derzeit nicht freigesprochen werden kann, wurde die neue Leitlinie *Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus* erarbeitet.

„Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes

In der aktuellen Leitlinie wurden Empfehlungen überarbeitet bezüglich 1) der Effektivität der Gewichtsreduktion hinsichtlich Diabetesprävention und -therapieoptimierung, 2) des Vorteils antihyperglykämischer Substanzen mit gewichtsreduzierendem Effekt und 3) des Stellenwerts der bariatrischen Chirurgie als

metabolische Therapieoption bei Diabesity aufgrund der hohen Diabetesremissionsraten von 45–95 %.

Diagnostik und Therapie des Typ-1-Diabetes

Diese neue Leitlinie beinhaltet die vormals in den Leitlinien „Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes“ und „Insulintherapie bei Diabetes“ beschriebenen Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Begleiterkrankungen des Typ 1 Diabetes im Erwachsenenalter.

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Das HbA1c-Ziel bei Kindern und Jugendlichen wird nach Empfehlungen der APEDÖ (Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich) für alle Altersgruppen auf $\leq 7\%$ (IFCC ≤ 53 mmol/mol) festgelegt, vorausgesetzt dies kann ohne schwere Hypoglykämien erreicht werden. Aktuelle Daten zur Diabetes-Inzidenz wurden ergänzt. Die Indikationen für die Insulinpumpentherapie sowie die Notwendigkeit der Verwendung eines verdünnten Insulins für die Pumpe werden beschrieben.

Die regelmäßige Blutzuckermessung durch Blutzuckerbestimmung aus kapillärem Blut der Fingerbeere, mittels Flash-Glukosemessung oder kontinuierlicher subkutaner Glukosemessung (real-time CGM) sollte 6- bis 10mal täglich stattfinden, bei Letzteren soll auch darauf geachtet werden, ob dementsprechend gescannt bzw. kalibriert wird. Auch sollen die CGM-Stellen in Analogie zu den Spritz-/Katheterinjektionsstellen regelmäßig kontrolliert werden.

Da zahlreiche psychiatrische Komorbiditäten bei T1DM vorkommen (Essstörungen, Insulinmanipulation etc.), sollte ein Psychologe/eine Psychologin dem multidisziplinären Behandlungsteam angehören. Ein Screening auf assoziierte Autoimmunerkrankungen, vor allem Autoimmunthyreoiditis (AIT) und Zöliakie, wird bei Neumanifestation und dann alle 2 Jahre empfohlen.

Der Einsatz von ACE-Hemmern bei Kindern und Jugendlichen mit T1DM wird bei Auftreten von Mikroalbuminurie, diabetischer Nephropathie oder Hypertonie empfohlen.

Gestationsdiabetes

Die aktuelle Leitlinie enthält einen Absatz zur Prävention des Gestationsdiabetes (GDM).

Unverändert müssen alle schwangeren Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75 g OGTT auf GDM untersucht werden; ausgenommen davon sind Frauen, bei denen bereits ein GDM oder manifester DM in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und Frauen nach bariatrischer Chirurgie. Letztere sollten aufgrund der Gefahr der post-

prandialen Hypoglykämie (Dumping) mittels Erstellung eines Blutzuckerprofils gescreent werden.

Insulin wird als Mittel der Wahl zur Therapie des GDM empfohlen und ist oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen vorzuziehen.

Alle Insulinanaloga mit Ausnahme von Insulin glulisin und degludec (keine Bedenken, aber fehlende Sicherheitsdaten) sind in der Schwangerschaft zugelassen; auch das ultraschnell-wirksame Insulin aspart, das durch die rasche Resorption zur Optimierung postprandialer Hyperglykämien angewendet werden kann.

Aufgrund der nachgewiesenen positiven metabolischen Auswirkungen auf die Mutter und das Kind wird Stillen sehr empfohlen.

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes

Aufgrund der zunehmenden Adipositasprävalenz ist die Anzahl an Frauen mit manifestem Typ-2-Diabetes in den letzten Jahren deutlich angestiegen, sodass nun in dieser Leitlinie sowohl auf Frauen mit T1DM als auch T2DM in der Schwangerschaft eingegangen wird. Der Schwangerschaftsplanung kommt hierbei eine entscheidende Rolle zu, um die diabetische Embryopathie als Folge der Hyperglykämie im ersten Trimester zu verhindern. Ein präkonzeptionelles HbA1c <6,5% (zumindest <7%) ist anzustreben.

Sowohl die Basis-Bolus-Therapie als auch die Insulinpumpentherapie werden als weitgehend gleichwertig angesehen, wobei auf komplexere Therapiekonzepte bereits bei Kinderwunsch und nicht erst in der Schwangerschaft umgestellt werden soll. Seit der CONCEPT-Studie ist nachgewiesen, dass der Einsatz der kontinuierlichen Glukosemessung mittels CGMS im Vergleich zur kapillären Messungen mit einem besseren neonatalen Outcome assoziiert ist und somit absolut zu empfehlen ist.

Die Empfehlungen zu den verschiedenen Insulinen sowie einer Metformintherapie bei übergewichtigen Frauen entsprechen jenen in der Leitlinie Gestationsdiabetes, siehe oben.

Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes

Aufgrund der technischen Innovationen auf dem Gebiet der Diabetestherapie sollen Programme zum Umgang mit technischen Neuerungen wie Glukosesensoren-Systemen und Insulinpumpen zunehmend Einsatz finden.

Auch Diabetes-Apps (z. B. MySugr) und Diabetes-Portale (z. B. Diabetes-Patientenfuchs) können Unterstützung bieten.

Spezifisch ethnisch-kulturelle Aspekte sollten in der Schulung berücksichtigt werden, um eine nachhaltige Verbesserung der Stoffwechsellage zu erreichen. Disease Management Programme (DMP, „Therapie aktiv“) sind in der Diabetesbetreuung effektiv.

Blutzuckerselbstkontrolle

Diese Leitlinie wurde um Empfehlungen zum Einsatz von CGMS und Flash-Glukosemessung erweitert.

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus

Aufgrund rezenter technischer Innovationen und der Verfügbarkeit zahlreicher CGM-Systeme wurde diese Leitlinie entsprechend aktualisiert. Vor- und Nachteile der intermittently scanned CGM (*isCGM* oder Flash Glukosemessung FGM) und der real-time CGM (*rt-CGM*) werden diskutiert und alle derzeit verfügbaren Systeme aufgelistet. In vielen Studien konnte mittlerweile der positive Effekt der CGM auf die Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Senkung) nachgewiesen werden. Indikationen werden aufgelistet, die beim Ansuchen auf Erstattung helfen sollen.

Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Der Ziel-Blutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus soll aufgrund der aktuellen Datenlage (Ergebnisse der großen prospektiven, randomisierten Studien) individuell aufgrund des Patientenalters und der Komorbiditäten (vor allem kardiovaskuläre Ereignisse) festgelegt werden und entsprechende Richtwerte werden tabellarisch genannt. Ein Zielblutdruck um 130/80 mmHg dürfte nach derzeitiger Evidenz jener sein, der mit der relativ besten Prävention von vaskulären Komplikationen und mit der größten Sicherheit einhergeht. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie sollen neben Antihypertensiva auch antihyperglykämische Substanzen mit nachgewiesener blutdrucksenkender Wirkung zum Einsatz kommen. Dazu zählen SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Rezeptoragonisten und Pioglitazon.

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus

In Anlehnung an die ESC- und AACE/ACE-Leitlinien werden die LDL- bzw. Non-HDL-Cholesterin-Zielwerte je nach kardiovaskulärem Risiko (lt. ESC-Definition) empfohlen. Die medikamentöse Therapie folgt einem sequentiellen Schema, beginnend mit einer Statin-Therapie, bei Nicht-Erreichen sollen Ezetimib und im Weiteren PCSK9-Hemmer zum Einsatz kommen. Dass Letztere auch bei Patienten mit Diabetes mellitus einen kardiovaskulären Benefit aufweisen, konnten die kardiovaskulären Outcome-Studien, FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES, nachweisen.

Thrombozytenaggregationshemmer

Mit Bezug auf die 2018 publizierte Studie mit über 15.000 Teilnehmern zum Einsatz der Acetylsalicylsäure

re (ASS) sollte diese in der Primärprävention nur nach entsprechender Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden (die erreichte Senkung der kardiovaskulären Ereignisse entspricht etwa dem Anstieg der gastrointestinalen Blutungen). Eine klare Indikation zur Thrombozyten-Aggregationshemmung besteht bei Patienten mit Diabetes in der Sekundärprävention (62–162 mg/Tag).

Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß

Die LL „Diabetische Neuropathie“ und „Diabetischer Fuß“ wurden zu einer gemeinsamen Leitlinie zusammengefasst.

Diabetische Nierenerkrankung

In dieser Leitlinie wurden aktuelle epidemiologische Daten ergänzt. Zur Bestimmung der Nierenfunktion wird empfohlen, eine Schätzformel (MDRD, CKD-EPI) zur Berechnung der eGFR heranzuziehen. Renale Effekte der blutzuckersenkenden Medikamente werden beschrieben sowie die sichere Anwendung und Dosierung blutzuckersenkender Medikamente bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Hinsichtlich der Therapie-Zielwerte bleiben HbA_{1c}- und Blutdruckziel gleich; LDL-Cholesterin-Zielwerte werden nun angeführt. Die Reduktion der Salzzufuhr unter 5–6 g/Tag kann nicht mehr generell empfohlen werden.

Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung

Die OCT-Angiographie wurde als diagnostische Methode zur Lokalisierung von avaskulären Arealen sowie als Nachweis von vaskulären Alterationen inkl. Neovaskularisationen ergänzt. Zur Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie sind neben der panretinalen Laserkoagulation und der Glaskörper-/Netzhautchirurgie nun auch antiVEGF-IVOM (in Kombination) zugelassen.

Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

In der Diagnostik der Herzinsuffizienz kommt dem NT-proBNP eine immer größere Rolle zu (Rule-Out bei proBNP <125 pg/ml) und kann in Verbindung mit der Klinik und Echokardiographie auch der Diagnose der HFpEF dienen.

Die CT-Angiographie zum Nachweis bzw. Ausschluss einer KHK kann auch bei asymptomatischen Patienten in Erwägung gezogen werden, da sie bei Patienten mit Diabetes mellitus derzeit die beste Sensitivität unter den nicht invasiven Untersuchungen hat.

In Analogie zur Leitlinie „Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ werden die Empfehlungen zur glukosesenkenden Therapie bei

KHK und/oder Herzinsuffizienz durch die kardiovaskulären Endpunktstudien geprägt, wobei positive Effekte derzeit für Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin und Iraglutid nachgewiesen sind.

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus

Diese neue Leitlinie wurde gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel erarbeitet und bietet Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit Diabetes. Des Weiteren werden die Effekte der antihyperglykämischen Medikamente auf den Knochen zusammengefasst.

Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus

Der Zusammenhang zwischen Diabetes und psychischen Erkrankungen sowie die Stoffwechseleffekte psychopharmakologischer Therapien werden ausführlich dargestellt und durch aktuelle Literatur belegt. Die Ursachen und Auswirkungen von „diabetes distress“ werden beschrieben. In Analogie zur Forderung der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft sollte auch in Österreich eine umfassende psychosoziale Betreuung in die Diabetesbehandlung integriert und für alle Diabetiker zugänglich gemacht werden.

Therapie der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisungen bei Erwachsenen

Diese neue Leitlinie gibt Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der ketoazidotischen (DKA) und hyperglykämisch-hyperosmolaren (HHS) Stoffwechselentgleisung, beides lebensbedrohliche Komplikationen bei Patienten mit Diabetes.

Diabetesmanagement im Krankenhaus

Diese neue Leitlinie enthält Empfehlung zum Management stationärer Patienten mit Diabetes mellitus hinsichtlich Blutzuckerzielbereiche, orale antihyperglykämische Therapie und Insulintherapie sowie Spezialsituationen wie Glukokortikoidtherapie und der Anwendung der Diabetestechnologie im stationären Setting.

Operation und Diabetes mellitus

Dieses Positionspapier wurde speziell für die perioperative Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus erarbeitet. Die präoperative Evaluierung und Notwendigkeit der optimalen Stoffwechselkontrolle werden ausführlich beschrieben. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie ist hervorzuheben, dass Metformin und SGLT-2-Hemmer präoperativ pausiert (24 h bei elektivem Standardeingriff und 48 h bei großem Eingriff) und postoperativ erst nach Stabilisierung der

klinischen Situation wiederbegonnen werden sollen. Bei komplexen Therapieregimen und/oder diabetischen Spätkomplikationen soll das Hinzuziehen eines Diabetologen angedacht werden.

Therapie bei kritisch kranken Patienten

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

Migration und Diabetes

Diese Leitlinie wurde um aktuelle epidemiologische Daten und Empfehlungen zur Ernährung allgemein sowie zum Fasten (Ramadan) erweitert. Für letzteres gibt es auch Empfehlungen zur Anpassung der antihyperglykämischen Therapie (orale Antidiabetika und Insulin).

Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen

Die aktuelle Leitlinie enthält neue epidemiologische Daten zu den verschiedenen Diabetesformen inkl. Prädiabetes. Problematik und mögliche Therapieansätze der sexuellen Dysfunktion bei Frauen werden diskutiert. Obwohl sich die blutzuckersenkenden Effekte der antihyperglykämischen Substanzen nicht wesentlich unterscheiden, werden unterschiedliche

Nebenwirkungen bei Männern und Frauen beobachtet und diese tabellarisch zusammengefasst.

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus

Da Begleiterscheinungen wie Frailty („Gebrechlichkeit“), Sarkopenie, kognitive Beeinträchtigung und Demenz den Therapieverlauf bei geriatrischen Patienten mit Diabetes mellitus wesentlich beeinflussen, wird ein Screening mittels Fragebögen empfohlen.

Tab. 3 liefert Ziel-Korridore (HbA1c, RR, Lipide) für ältere Patienten in Abhängigkeit ihrer funktionellen Beeinträchtigung. Therapieziele (Blutdruck) wurden anhand neuer Evidenz aktualisiert. Die Insulintherapie sowohl bei Typ-2- als auch Typ-1-Diabetes im höheren Alter wird nun ausführlicher diskutiert.

Interessenkonflikt Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Firmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi. M. Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier. 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, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

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

Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019)

Jürgen Harreiter · Michael Roden

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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 gegenübergestellt. Darüber hinaus werden die Kriterien für die korrekte biochemische Diagnose unter Nüchternbedingungen und im oralen Glukosetoleranztest sowie die Anwendung des Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 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 Hyperglykämie · Glukoseintoleranz · Abnorme Nüchternglukose · Prädiabetes · Adipositas

Diabetes mellitus – Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)

Summary Diabetes mellitus comprises 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 A_{1c} (HbA_{1c}) 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 Hyperglycemia · Glucose intolerance · Impaired fasting glucose · Prediabetes · Obesity

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

Univ. Prof. Dr. DDR. h.c. M. Roden (✉)
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische
Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf,
Deutschland
michael.roden@ddz.de

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

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

Im Jahr 2017 wurde die weltweite Prävalenz von Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr auf 425 Mio., v. a. bedingt durch Typ-2-Diabetes mellitus, geschätzt [1]. Bis zum Jahr 2045 soll diese Zahl um 48 % auf 629 Mio. zunehmen, wobei strukturärmere Regionen den relativ gesehen höchsten Anstieg an diagnostizierten, aber auch an nicht diagnostizierten Diabetesfällen erfahren sollen (37–77 %) [1]. Die in Österreich aufgrund fehlender nationaler Register nur geschätzte Diabetesprävalenz beträgt gemäß dem Österreichischen Diabetesbericht von 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, anders unerklärbarer Gewichtsverlust über Sehstörungen und Infektanfälligkeit bis hin zu Ketoazidose oder nichtketoazidotischem, hyperosmolarem Syndrom mit Gefahr des Komas. Chronische Hyperglykämie bewirkt des Weiteren Störungen der Sekretion und/oder Wirkung von Insulin und ist mit Langzeitschäden und Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße) assoziiert.

Klassifikation

Insulinabhängigkeit stellt keine Klassifikation dar. Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen [4, 5].

Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist eine 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 T1DM. Dabei scheinen Alter bei Feststellung, Titerhöhe sowie Anzahl und Spezifität der Autoanti-

körper mit der Progression des T1DM assoziiert zu sein [4].

Typ-2-Diabetes

Typ-2-Diabetes ist eine Verminderung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit fortschreitendem Verlust der Betazellfunktion, bei zunächst häufig relativem Insulinmangel und typischerweise Störung der Glukose-abhängigen 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. Die Tab. 1 listet Hinweise zur klinischen Differenzialdiagnose zum Typ-1-Diabetes auf.

Eine neue Studie schlägt die Subklassifizierung des Typ-2-Diabetes in 5 „Cluster“ vor, die Unterschiede im Ausmaß der Insulinresistenz und Betazellfunktion sowie Risiken für Diabetes-bedingte Komplikationen aufweisen sollen [6]. Eine solche Subklassifikation könnte zukünftig als Basis einer neuen Klassifizierung dienen und die Stratifizierung bzw. Präzisierung der Diabetesbehandlung ermöglichen. Dies erfordert allerdings umfangreiche Validierung der Ergebnisse in anderen Populationen, sodass derzeit eine Subklassifizierung noch nicht empfohlen werden kann.

Gestationsdiabetes (GDM)

Gestationsdiabetes ist eine erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene/diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Bei Auftreten vor der 20. Gestationswoche besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein bereits präkonzeptionell manifestierter Diabetes mellitus (s. auch: ÖDG-Leitlinie „Gestationsdiabetes“).

Andere spezifische Diabetesformen

Zu diesen Diabetesformen zählen Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, Traumen, Operationen, Tumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), endokriner Organe (z. B. Cushing-Syndrom,

Tab. 1 Differenzialdiagnostische 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 Diabetesfälle	Häufig, >90% der Diabetesfälle
Manifestationsalter	Meist Jüngere, <40 a (Ausnahme: LADA)	Meist Ältere, >40 a, zunehmend frühere Manifestation
Körpergewicht	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig oder adipös
Symptome	Häufig	Seltener
Neigung zur diabetischen Ketoazidose (DKA)	Ausgeprägt	Fehlend oder nur gering
Familiäre Häufung	Gering	Häufig
Plasma C-Peptid	Meist niedrig bis fehlend	Meist normal bis erhöht
Diabetes-assoziierte Antikörper	85–95%+ (GAD, ICA, IA-2, IAA)	–
HLA-Assoziation	+ (HLA-DR/DQ)	–
Insulintherapie	Sofort erforderlich	Oft erst nach längerem Verlauf

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

Akromegalie), medikamentös-chemisch (z.B. Glukokortikoide, α -Interferon, Posttransplantationsdiabetes, 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), andere genetische Syndrome (z.B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrome), Infektionen (z.B. kongenitale Röteln) und seltene Formen des autoimmun vermittelten Diabetes (z.B. „Stiff-man“-Syndrom). Weitere Details finden sich in der ÖDG-Leitlinie „Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz“.

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.

Diagnose

Die Diagnose des Diabetes erfolgt anhand von Nüchtern-glukose, oralem Glukosetoleranztest (OGTT) oder Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). Die Hyperglykämie entwickelt sich kontinuierlich, und die Störungen von Nüchtern- und postprandialer Glykämie weisen unterschiedliche Zeitverläufe auf. Die etablierten Grenzwerte sind daher nicht in kompletter Übereinstimmung in der Identifizierung von Patienten mit Diabetes, des Weiteren unterliegen alle Tests einer Variabilität, sodass Testwiederholung oder Bestätigung eines Testresultates durch einen anderen Test – außer bei Vorliegen klassischer klinischer Symptome – immer erforderlich sind.

Nüchtern-glukose und OGTT

Die Diagnose wird unabhängig von Alter und Geschlecht durch Messung mehrfach erhöhter Blut-glukosewerte an mindestens 2 verschiedenen Tagen gestellt (Tab. 2). Bei klinischem Verdacht und widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose mittels

OGTT gestellt. Als „normal“ gelten derzeit Nüchtern-glukosewerte im venösen Plasma von <100 mg/dl (<5,6 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 Blutglukosewerten (nüchtern und 2 h nach oraler Glukosebelastung) und der Zunahme des Risikos für Folgeschäden.

Voraussetzungen zur Glukosebestimmung sind:

- ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen oder Tests;
- vorzugsweise Bestimmung im venösen Plasma (Zusatz von Lithiumheparin oder besser EDTA + Natriumfluorid). 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 Medikamenteneinnahme (z.B. Glukokortikoide) zu achten;
- für die Diagnose des GDM gelten andere als die in Tab. 2 gelisteten Kriterien (s. ÖDG-Leitlinie „Gestationsdiabetes“);
- bei Situationen/Erkrankungen mit erhöhtem Erythrozytenumsatz (z.B. Schwangerschaft, Hämodialyse, Bluttransfusion, großer Blutverlust, Sichelzellanämie, Thalassämie, hereditäre Sphärozytose) sollte nur die Plasmaglukosekonzentration zur Diagnose des Diabetes mellitus herangezogen werden, da der HbA_{1c}-Wert in diesen Fällen falsch niedrig sein kann.

Tab. 2 Standarddiagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Diabetesrisikos

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetesrisiko (Prädiabetes) ^a
Nicht-Nüchtern („Random-Glucose“, venös oder kapillär)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) an 2 Tagen ^b ODER ≥ 200 mg/dl + 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 ≤ 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (abnorme Nüchtern-glukose, „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 ≤ 199 mg/dl (11,0 mmol/l) (gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance“ [IGT])
HbA _{1c}	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) an 2 Tagen ^b	$\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol), aber $\leq 6,4\%$ (46 mmol/mol) ^d

^aEin erhöhtes Diabetesrisiko kann auch ohne Nachweis von Störungen der Glykämie bestehen und lässt sich mittels definierter Risikotests erheben (s. unter: Prävention)
^bSind 2 unterschiedliche Tests positiv, ist die Diagnose Diabetes gegeben, sodass auf die Testwiederholung verzichtet werden kann. Ergeben unterschiedliche Tests unterschiedliche Ergebnisse, dann ist der Test mit erhöhtem Ergebnis zu wiederholen
^cBei Vorliegen von Hyperglykämie und klassischen Symptomen ist die Diagnose ohne Testwiederholung gegeben, da z.B. bei Erstmanifestation des Typ-1-Diabetes das HbA_{1c} normal sein kann
^dWeiterführende Diagnostik mittels Nüchtern-glukose oder OGTT ist erforderlich

HbA_{1c}

Mit den ÖDG-Leitlinien 2012 wurden auch erhöhte HbA_{1c}-Werte in die Standardkriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus übernommen [7, 8]. Demgemäß kann ein Diabetes mellitus anhand der HbA_{1c}-Grenzwerte $\geq 6,5\%$ diagnostiziert werden (Tab. 2). Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA_{1c}-Werten von $>6,5\%$ [8, 9]. Für HbA_{1c}-Werte von $5,7\%$ bis einschließlich $6,4\%$ ist ein erhöhtes Diabetesrisiko anzunehmen, sodass in diesem Fall eine Abklärung mittels Nüchtern glukose und OGTT empfohlen wird. Vergleichbare HbA_{1c}-Schwellenwerte für andere mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Diabetesfolgen sind bisher nicht etabliert [9]. So ist ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus auch bei niedrigeren HbA_{1c}-Werten nicht ausgeschlossen. Auf Basis eines HbA_{1c}-Wertes sollte Diabetes mellitus nur bei erwachsenen Personen diagnostiziert werden, nicht jedoch bei Kindern oder Jugendlichen, da es für die Verwendung in diesen Altersgruppen keine Evidenz für oben genannte Referenzwerte gibt [4]. Die Vorteile der Messung des HbA_{1c}-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 HbA_{1c} und durchschnittlichen Blutglukosewerten. Die Bestimmung des HbA_{1c} 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 HbA_{1c}-Wertes unter den folgenden Umständen, die den Einsatz des HbA_{1c} 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 Erythrozytenlebensdauer (Turnover): z. B. verlangsamter Turnover bei Eisenmangel- und Vitamin-B₁₂-Mangel-Anämien oder Niereninsuffizienz erhöht das HbA_{1c}; beschleunigter Turnover bei hämolytischen Anämien oder chronischen Lebererkrankungen senkt das HbA_{1c};
- Hemmung der Glykierung: z. B. Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E;
- Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester;
- Alter: bei identen Glukosewerten nimmt das HbA_{1c} mit dem Alter zu;
- Ethnizität: z. B. höhere HbA_{1c}-Werte bei Afroamerikanern und Südasiaten als bei nicht-hispanischen Weißen;
- labortechnische Probleme: Unerklärliche Abweichungen zwischen HbA_{1c} und Plasmaglukose soll-

ten an labortechnische Problemen bei der HbA_{1c}-Bestimmung denken lassen (z. B. Assayinterferenz). Nähere Informationen zu Faktoren, die mit HbA_{1c}-Ergebnissen interferieren können und Assayinterferenzen 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 HbA_{1c} sollen ausschließlich Methoden verwendet werden, die nach dem neuen Standard der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) referenziert sind [7, 10]. Diese Werte sollen, um Verwechslungen zu vermeiden, nach dem IFCC-Standard in den HbA_{1c}-Wert in Prozent nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) bzw. dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ist wie folgt:

- $\text{HbA}_{1c} \text{ in Prozent} = (0,09148 \cdot \text{HbA}_{1c} \text{ in mmol/mol}) + 2,152$

Ein DCCT-HbA_{1c}-Wert von $6,5\%$ entspricht somit einem IFCC-HbA_{1c} von 48 mmol/mol .

Oraler Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien

Indikationen

- Risikogruppen (s. unten), ältere Patienten (aber nicht routinemäßig), gestörte Nüchtern glukose, Schwangerschaft in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche (s. auch: ÖDG-Leitlinie „Gestationsdiabetes“)

Durchführung

- ≥ 3 Tage kohlenhydratreiche ($\geq 150 \text{ g/Tag}$) Ernährung, 10–16 h Nahrungs- und Alkoholkarenz 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: $1,75 \text{ g/kg}$ bis maximal 75 g Glukose) innerhalb 5 min
- Glukosebestimmung (Zeitpunkt 60 min nach Glukoseaufnahme): nur bei Abklärung von GDM notwendig
- Glukosebestimmung (Zeitpunkt 120 min nach Glukoseaufnahme)

Kontraindikationen

- Interkurrente Erkrankungen, St. p. Magen-Darm-Resektion/bariatrische Operation, Resorptionsstörungen, nachgewiesener Diabetes mellitus

Einflussfaktoren

Längeres Fasten, Kohlenhydratmangelernährung 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 v. a. 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, nichtalkoholische Fettlebererkrankungen („nonalcoholic fatty liver diseases“ [NAFLD]) [11] bilden (Tab. 3). Weitere Risikofaktoren stellen eine genetische Prädisposition bzw. positive Familienanamnese, eine gewisse ethnische Herkunft, zunehmendes Lebensalter sowie Sexualhormonstörungen [12] dar. 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 Type 2 Diabetes Risk Test). 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-assoziiierter 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 v. a. 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 Patienten zur Abschätzung der Signifikanz der Mutation, zur fachgerechten genetischen Beratung und Therapieplanung einbezogen werden [4]. Die Aufklärung des Patienten und ein genetisches Beratungsgespräch müssen entsprechend den Richtlinien des Gentechnikgesetzes erfolgen (s. auch ÖDG-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. Bei zystischer Fibrose

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

1. Ein Hyperglykämiescreening sollte bei Vorliegen folgender Risikofaktoren erfolgen:
 Body-Mass-Index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (bei asiatischer Herkunft 23 kg/m^2)
 Positive Familienanamnese bei erstgradigen Verwandten
 Ethnizität mit erhöhtem Diabetesrisiko (asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft)
 Vaskuläre Erkrankungen
 Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90 \text{ mm Hg}$ oder antihypertensive Therapie)
 HDL-Cholesterin (Männer $< 35 \text{ mg/dl}$ und/oder Triglyzeride $> 250 \text{ mg/dl}$)
 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^c sollte alle 3 Jahre ein Screening erfolgen

4. Bei allen anderen PatientInnen sollte ein Screening ab einem Alter von 45 Jahren erfolgen

5. Bei unauffälligen Screeningresultaten sollte ein weiteres Screening alle 3 Jahre erfolgen. Engmaschigere Kontrollen sollten den Screeningergebnissen und Risikofaktoren entsprechend geplant werden

^aUmfasst einfache Fettleber (Steatosis hepatis oder nichtalkoholische Fettleber [NAFL]), nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), „kryptogene“ Formen der Leberfibrose, -zirrhose und des hepatozellulären Karzinoms [11]

^bChronischer Tabakkonsum ist mit erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert [13]

^cSpezielle Risikofaktoren und Screening für GDM (siehe ÖDG-Leitlinie „Gestationsdiabetes“)

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-Diabetes-Screening erfolgen, wenn eine Adipositas (BMI >95. Perzentile, geschlechts- und altersadjustiert) oder ein Übergewicht (BMI >85. Perzentile) und zusätzlich ein oder mehrere Risikofaktoren wie mütterliche 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].

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; [14, 15]). Mittels Lebensstilmodifikation konnte das Diabetesrisiko um 39% und mit medikamentösen Interventionen um 36% reduziert werden, jedoch konnte eine langfristige Risikoreduktion (28%, durchschnittliche Beobach-

tungszeit 7,2 Jahre) nur mit Lebensstilveränderung beobachtet werden [14, 15]. Nach medikamentöser Intervention war keine nachhaltige Reduktion des Diabetesrisikos zu erkennen [14]. 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 PatientInnen mit IFG, IGT oder erhöhtem HbA_{1c} (Prädiabetes) kosteneffektiv [16]. Bislang zeigte nur die chinesische DaQing-Studie eine Reduktion der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität bei Frauen mit IGT [17]. 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.

Bezüglich der bariatrischen Chirurgie ergab eine Metaanalyse von Studien mit insgesamt fast 95.000 Patienten eine Diabetesremission von >70% [18].

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 Übergewicht

(zumindest 2 Jahre) und Ethnizität (Schwerpunkt europäisch/kaukasisch) auf Basis von 2 Metaanalysen. (Nach [14, 15])

Tab. 4 Ausgewählte Studien zur Prävention des Typ-2-Diabetes mittels Lebensstilmodifikation. Die Auswahl erfolgte nach Teilnehmerzahl (zumindest 100), Interventionsdauer

Studie	Studienname	Teilnehmer und Teilnehmerinnen	Beobachtungsdauer in Jahren	Diabetesrisikoreduktion in %	Referenz
DPP	Ernährung + Bewegung Metformin Placebo	3234 mit IFG oder IGT	3	58	[19]
DPS	Ernährung + Bewegung Kontrolle	552 Männer und Frauen mit IGT	Mittelwert 3,2	58	[20]
Da Qing	Ernährung Bewegung Ernährung + Bewegung	577 Männer und Frauen mit IGT	6	Bewegung: 37 Ernährung: 33 Ernährung und Bewegung 32	[21]
IDPP	Ernährung + Bewegung Metformin Ernährung Bewegung + Metformin Kontrolle	531 Männer und Frauen mit IGT	Median 30 Monate	Ernährung und Bewegung: 28,5	[22]
SLIM	Ernährung + Bewegung, Kontrolle	147 Männer und Frauen mit IGT	3	58	[23]
EDIPS	Ernährung + Bewegung Kontrolle	102 Männer und Frauen mit IGT	3,1	55	[24]
Zensharen	Ernährung + Bewegung Kontrolle	641 Männer und Frauen mit IFG	3	44	[25]
JDPP	Ernährung + Bewegung Kontrolle	304 Männer und Frauen mit IGT	3	47	[26]

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 2 Metaanalysen. (Nach [14, 15])

Arzneistoff	Studie	Studienarme	Teilnehmer und Teilnehmerinnen	Beobachtungsdauer in Jahren	Diabetesrisikoreduktion in %	Referenz
Metformin	US DPP	Lebensstil Metformin Placebo	3234 Männer und Frauen mit IFG oder IGT	3	31	[19]
	Indian DPP	Lebensstil Metformin Placebo Metformin und Lebensstil	531 Männer und Frauen mit IGT	3	Metformin: 26,4 Metformin und Lebensstil: 28,2	[22]
Metformin+ Rosiglitazone	CANOE	Metformin und Rosiglitazone Placebo	207 Männer und Frauen mit IGT	Median 3,9	66	[36]
Glimepirid	NANSY	Glimepirid Placebo	274 Männer und Frauen mit IGT	3,71	Nicht signifikant	[37]
Pioglitazon	ACT NOW	Pioglitazon Placebo	602 Männer und Frauen mit IGT	Median 2,4	72	[38]
Rosiglitazone	DREAM	Rosiglitazon Ramipril Placebo Rosiglitazon und Ramipril	5269 Männer und Frauen mit IFG/IGT	Median 3	60	[39]
Ramipril	DREAM	Rosiglitazon Ramipril Placebo Rosiglitazon und Ramipril	5269 Männer und Frauen mit IFG/IGT	Median 3	Nicht signifikant	[40]
Acarbose	STOP-NIDDM	Acarbose Placebo	714 Männer und Frauen mit IGT	3,3	25	[41]
Voglibose	Kawamori et al	Voglibose Placebo	1780 Frauen und Männern mit IGT	4	54	[42]
Nateglinide	NAVIGATOR	Nateglinid Valsartan Placebo Nateglinid und Valsartan	9306 Männer und Frauen mit IFG und mindestens 1 kardiovaskulärem Risikofaktor	Median 5	Nicht signifikant	[43]
Valsartan	NAVIGATOR	Nateglinid Valsartan Placebo Nateglinid und Valsartan	9306 Männer und Frauen mit IFG und mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor	Median 5	14	[44]
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	28	[45]
Orlistat	XENDOS	Orlistat Placebo	3305 Männer und Frauen mit BMI ≥ 30 kg/m ²	4	37	[46]
Bezafibrat	BIP	Bezafibrat Placebo	339 adipöse Frauen und Männer	Median 6,3	32	[47]

wicht und Adipositas zu langfristiger Reduktion des Körpergewichts um 5–10% führen (s. ÖDG-Leitlinie „Lebensstil: 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 [27]. Eine rezente Metaanalyse ergab, dass durch technologiebasierte Präventionsprogramme signifikant Gewicht reduziert und auch die glykämische Kontrolle verbessert werden kann [28].

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 [27] (s. Leitlinien „Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes“ sowie „Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus“).

Ernährung

Die Ernährung sollte ausgewogen, ballaststoffreich sein und auf gesunder Mischkost basieren [27]. Eine Reduktion der Aufnahme von raffinierten Kohlenhydraten und Nahrungsmittel mit Zusatz von „Zucker“ (überwiegend Saccharose) wird empfohlen [29]. 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 [29]. 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 sollten 500 bis 1000 Kalorien abgezogen werden. Neuere Studien zeigen, dass eher die Qualität der aufgenommenen Lipide wichtig ist und nicht die Gesamtmenge an Fett. Mediterrane Ernährung (reichlich einfach gesättigte Fettsäuren) könnte helfen eine Entstehung eines Typ-2-Diabetes zu verhindern. Spezifische Nahrungsmittel (Nüsse [30, 31], Beeren [32], Joghurt [31, 33], Kaffee [31],; Tee [31]) sind in Beobachtungsstudien mit niedrigerem Diabetesrisiko assoziiert, wohingegen rotes Fleisch und mit Saccharose angereicherte Getränke [31] das Diabetesrisiko erhöhen (für weitere Informationen s. ÖDG-Leitlinie „Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus“).

Körperliche Aktivität

Regelmäßige moderate körperliche Aktivität (mindestens 30 min/Tag, 5-mal/Woche bei moderater Intensität, 2-mal 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 [27] (für weitere Informationen s. ÖDG-Leitlinie „Lebensstil: 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 und Glucagon-like Peptide 1 (GLP1)-Rezeptoragonisten effektiv in der Diabetesprävention (Tab. 5), wenngleich eine Lebensstilintervention langfristig immer noch effektiver war [27]. In 2 Metaanalysen wurden eine Reduktion des Diabetesrisikos durch ACE-Hemmer und Sartane um ca. 25% und eine Steigerung des Risikos durch Statine um etwa 10% beschrieben [34, 35]. Metformin ist das am besten untersuchte Medikament hinsichtlich Effektivität, Langzeitsicherheit und Kosteneffizienz. Bei Prädiabetes oder früherem Gestationsdiabetes, Adipositas mit BMI >35 kg/m² und Alter <60 Jahren sollte eine Verordnung von Metformin zur Senkung des Typ-2-Diabetes-Progressionsrisikos überlegt werden [27]. Aufgrund der Assoziation von längerer Einnahme von Metformin mit Vitamin-B₁₂-Mangel sollte die Serumkonzentration von Vitamin B₁₂ regelmäßig kontrolliert werden [27].

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 eine Diabetesprogression 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 Mikrobiota-induzierte Immunregulation denkbar [48, 49]. Bisherige internationale randomisierte multizentrische Studien zur primären Prävention von Typ-1-Diabetes waren nicht erfolgreich (DENIS, ENDIT, DIAMYD, DPT-1) [50]. Daten aus Finnland weisen darauf hin, dass Kinder mit erhöhtem Risiko für Typ-1-Diabetes, die in den ersten

3 Lebensmonaten mit Kuhmilch ernährt werden, ein erhöhtes Diabetesrisiko aufweisen, wohingegen Stillen in den ersten 4 Lebensmonaten einen protektiven Einfluss haben könnte [51, 52]. Des Weiteren zeigten 2 Studien (DAISY und BABYDIAB) einen Zusammenhang zwischen Diabetes-assoziierten Autoantikörpern und diätetischer Glutenaufnahme, sodass in den ersten 3 Lebensmonaten glutenhaltige Nahrungsmittel nicht gefüttert werden sollten [53, 54].

Eine sekundäre Prävention könnte auf Kombinationstherapien aus immunmodulatorischen, antiinflammatorischen und Glukosestoffwechselverbessernden Medikamenten bestehen [48]. Solange jedoch der Mechanismus der Entstehung von Typ-1-Diabetes nicht ausreichend verstanden ist und das kostspielige Screening mittels Diabetes-assoziiierter Autoantikörper nicht durch günstigere Alternativen abgelöst wird, ist es schwierig, gezielte und langfristig effektive Präventionsstrategien zu entwickeln und etablieren. Derzeitig kann ein allgemeines Screening mittels Autoantikörpern nicht empfohlen werden, da keine zugelassenen Interventionsmöglichkeiten vorliegen [4]. Im Fall eines positiven Nachweises von Autoantikörpern wird allerdings empfohlen, eine Beratung zu den Themen Diabetes, Symptome des Diabetes und diabetische Ketoazidose durchzuführen [4].

Interessenkonflikt J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Novo Nordisk, Takeda. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Poxel, Sanofi-Aventis.

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

Literatur

- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 8th edition. 2017. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>. Zugegriffen: 25. Apr. 2018.
- Schmutterer I, Delcour J, Griebler R, Hrsg. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017.
- 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.
- The American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1):S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
- Müller-Wieland D, Nauck M, Heinemann L, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechsel*. 2016; 11(Suppl 2):S78–S81. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115159>.
- Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: Adata-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(5):361–9.
- Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(3):312–3.
- Roden M. Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2012; 124(Suppl 2):1–3.
- 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.
- 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.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016; 59(6):1121–40.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. The American Diabetes Association (ADA). 5. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51–S4.
 28. 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.
 29. The American Diabetes Association (ADA). 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38–S50.
 30. 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.
 31. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation*. 2016;133(2):187–225.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Investigators DT, 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.
 40. Investigators DT, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–62.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Group NS, 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.
 44. Group NS, 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.
 45. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Insel R, Dunne JL. JDRF’s vision and strategy for prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):87–92.
 49. Hober D, Alidjinou EK. Diabetes: Towards a coxsackievirus B-based vaccine to combat T1DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(3):131–2.
 50. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter – S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.

Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2019)

Susanne Kaser · Yvonne Winhofer-Stöckl · Lili Kazemi-Shirazi · Sabine E. Hofer · Helmut Brath · Harald Sourij · Greisa Vila · Heidemarie Abrahamian · Michaela Riedl · Raimund Weitgasser · Michael Resl · Martin Clodi · Anton Luger

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

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 endokrinen Erkrankungen auftreten (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom), pankreoprive Formen (z. B. postoperativ, Pankreatitis, Pankreastumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), medikamentös induzierte Diabetesformen (z. B. Antipsychotikatherapie, Glukokortikoidtherapie, HAART), genetische Formen (z. B. i. R. eines MODY, neonataler Diabetes, Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom), Infektionen (z. B. kongenitale Rötelninfektion) und seltene autoimmune Formen (z. B. Stiffman-Syndrom). Nicht nur pankreoprive Formen, sondern auch Typ 1 oder langjähriger Typ 2 Diabetes mellitus sind häufig mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert.

Schlüsselwörter Andere spezifische Diabetesformen · Exokrine Pankreasinsuffizienz · Pankreoprive Diabetesformen

Other specific types of diabetes and exocrine pancreatic insufficiency (Update 2019)

Summary The heterogeneous category “specific types of diabetes due to other causes” encompasses disturbances in glucose metabolism due to other endocrine disorders such as acromegaly or hypercortisolism, drug-induced diabetes (e.g. antipsychotic medications, glucocorticoids, immunosuppressive agents, highly active antiretroviral therapy (HAART)), genetic forms of diabetes (e.g. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), neonatal diabetes, Down Syndrome, Klinefelter Syndrome, Turner Syndrome), pancreatic diabetes (e.g. postoperatively, pancreatitis, pancreatic cancer, haemochromatosis, cystic fibro-

S. Kaser (✉)

Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
susanne.kaser@i-med.ac.at

Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

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

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

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

H. Brath
Gesundheitszentrum Wien-Süd, Wien, Österreich

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

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

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

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

sis), 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 types of diabetes · Exocrine pancreatic insufficiency · Pancreatogenic diabetes

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 makro-noduläre adrenale Hyperplasien [1]. 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 Hautveränderungen, insbesondere rote Striae (Striae rubrae), eine Myopathie und auch psychiatrische Auffälligkeiten [1]. 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) [2]. Bezüglich therapeutischer Überlegungen s. medikamentös-induzierte Diabetesformen.

Tab. 1 Endokrinologische Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Glukosetoleranzstörung sowie empfohlene Screeninguntersuchungen bzw. diagnostische Tests. (Adaptiert nach [35])

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	Serum oder Harn Metanephrin/Normetanephrin
Primärer Hyperaldosteronismus	Renin/Aldosteron Ratio
Glukagonom	Plasma Glukagon
Somatostatinom	Plasma Somatostatin
<i>IGF-1</i> Insulin like growth factor-1, <i>OGTT</i> oraler Glukosetoleranztest, <i>TSH</i> 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 Cephalaea, 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 [3]. 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) (GH Nadir <1,0 ug/l bzw. <0,4 ug/l). Bei unklaren diagnostischen Konstellationen kann bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage ein dynamischer Test mit Galanin oder Thyreotropin-Releasing-Hormone erwogen werden [4].

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.

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.

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).

Tab. 2 Medikamente, für die in unterschiedlicher Ausprägung eine Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels beschrieben wurde [13–15, 35, 96–102]

Antiinfektiva	Fluoroquinolone (Moxifloxacin)
	Antiretrovirale HIV-Therapie (Proteaseinhibitoren, NRTIs)
	Pentamidin
Antipsychotika	Erstgenerationsantipsychotika (Chlorpromazin, Perphenazin, andere Phenothiazine)
	Zweitgenerationsantipsychotika (Clozapin, Iloperidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon)
Anihypertensiva	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

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) [5].

Jegliche systemische Glukokortikoidtherapie ist mit einer erhöhten Diabetesinzidenz verbunden. Das Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie ist vor allem bei >65-jährigen Patienten, zugrundeliegender Glukosestoffwechselstörung, reduzierter Nierenfunktion und rheumatologischen bzw. nephrologischen Patienten in Abhängigkeit von der Glukokortikoiddosis und Therapiedauer signifikant erhöht [6, 7]. 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 [8]. 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 [9]. Die Behandlung unterscheidet sich nicht von der eines Diabetes mellitus Typ 2. Sie richtet sich nach Pharmakokinetik des ver-

wendeten Glukokortikoidpräparates und dem daraus resultierenden Blutzuckertagesprofil sowie den Komorbiditäten des Patienten. 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 [10, 11]. Neben Glukokortikoiden weisen vor allem Calcineurin Inhibitoren (insbesondere Tacrolimus) ein diabetogenes Potential 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 Patienten mit chronischer HIV-Infektion, dass 50 % der im Schnitt 42-jährigen Teilnehmer insulinresistent waren [12]. Die Wahl metabolisch neutraler antiretroviraler Medikation, regelmäßige Kontrollen metabolischer Parameter und ggf. frühzeitige Therapie scheinen ratsam.

Antikörper wie Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab, eingesetzt in der Tumorthherapie, können zu einer β -Zell-Zerstörung in Form eines Autoimmundiabetes führen [13–15].

In der Gruppe der Anihypertensiva weisen vor allem Thiaziddiuretika und nicht-vasodilatierend wirkende Betablocker ein mildes diabetogenes Potential auf [16]. Eine Statintherapie ist vor allem bei Hochrisikopatienten mit einer erhöhten Diabetesinzidenz ver-

Tab. 3 Übersicht über genetische Diabetesformen. (Adaptiert von [35])

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

bunden, wobei der kardiovaskuläre Benefit dem metabolischen Risiko um ein Vielfaches überlegen ist [17].

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. Selten sind genetische Störungen der Insulinwirkung (Tab. 3).

MODY

Beim Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) handelt es sich um eine monogenetische Diabetesform mit unterschiedlicher Ausprägung einer Betazellfunktion, aber erhaltener Insulinsensitivität, die bis zu 2% aller Menschen mit Diabetes betrifft. Der genetische Defekt ist heterogen und beeinflusst die Therapienotwendigkeit und -form. MODY Formen werden autosomal dominant vererbt, am häufigsten sind in unseren Breiten Mutationen der Transkriptionsfaktoren HNF1 α und HNF4 α und des Glucokinasegens (GCK), die zusammen mehr als 80% aller MODY Fälle ausmachen. Ein Screening sollte bei Patienten unter 25 Jahren mit positiver Familienanamnese und negativem Autoantikörperstatus erfolgen [18–21]. Aufgrund der therapeutischen und prognostischen Relevanz sollte die Diagnose mittels genetischer Ana-

lyse gesichert werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer monogenetischen Diabetesform kann online ermittelt werden: <https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/>.

Glucokinase (MODY 2)

Die bei uns zweithäufigste MODY-Form erklärt sich durch eine erhöhte Glukoseschwelle für die Insulinsekretion infolge einer Mutation im Glucokinase-Gen. Folge ist eine über viele Jahre asymptotische, meist mild bis moderate Erhöhung des Nüchternblutzuckers. Charakteristisch ist neben der erhöhten Fastenglukose ein nur milder Blutzuckeranstieg im oralen Glukosetoleranztest [22]. Entsprechend ist der HbA1c Wert meist über Jahre stabil und nur leicht bis max. 8% (64 mmol/mol) erhöht [23]. Die Patienten sind überwiegend asymptotisch und fallen durchwegs im Rahmen von Screening Untersuchungen auf [24]. Eine medikamentöse Therapie ist – sofern keine Schwangerschaft vorliegt – meist nicht notwendig [25], da das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen in Beobachtungsstudien nicht erhöht scheint [23, 26]. Einen besonderen Stellenwert hat die genetische Diagnosesicherung einer Glucokinase-Mutation in der Schwangerschaft: Weist der Fetus einer Glucokinase-Mutationsträgerin selbst keine Mutation auf, besteht aufgrund der als Folge der maternalen Hyperglykämie vermehrten Insulinsekretion ein erhöhtes Risiko für eine Makrosomie. Im Gegensatz dazu weisen Kinder von Vätern mit einer Glucokinase-Mutation bei negativem Carrierstatus der Mutter ein vermindertes Geburtsgewicht auf [27, 28].

HNF1 α (MODY 3)

Die häufigste MODY Form manifestiert sich in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation zum Großteil vor dem 25. Lebensjahr [24]. Zugrunde liegt eine Betazell-Dysfunktion, die konsekutiv zu Betazellversagen und einer Hyperglykämie führt. Laborchemische Besonderheiten bei dieser Diabetesform sind eine verminderte Glukose-Nierenschwelle, einhergehend mit Glukosurie auch bei noch nicht erkrankten Mutationsträgern und ein sehr niedriges high sensitive (hs) CRP sowie deutlich erhöhte postprandiale Werte im oralen Glukosetoleranztest [21, 29]. Charakteristisch ist ein sehr sensibles Ansprechen dieser Patienten auf eine Sulfonylharnstofftherapie [30].

HNF4 α (MODY 1)

Die pathophysiologische und klinische Präsentation dieser selteneren MODY Form (4% aller monogenetischen Diabetesformen) ist einem HNF1 α Mutationen bedingten Diabetes ähnlich. Die Manifestation erfolgt durch β -Zell-Defizienz meist vor dem 25. Lebensjahr, auch diese Betroffenen sprechen meist sehr gut auf eine Sulfonylharnstofftherapie an [24, 31]. Charakteristischerweise ist das Geburtsgewicht von Mutationsträgern hoch [32].

HNF1 β (MODY 5)

Neben einer progredienten Betazell-dysfunktion ist eine HNF1 β -Mutation durch Malformationen im Urogenitaltrakt (z. B. Nierendysplasie, Nierenzysten, hypoplastische glomerulozystische Nierenerkrankung) und ein atrophes Pankreas gekennzeichnet, zudem besteht häufig ein niedriges Geburtsgewicht [33]. Spontanmutationen sind bei dieser monogenetischen Diabetesform häufig [24]. Meist ist eine Insulintherapie erforderlich [34].

Andere seltene MODY Formen

Die seltene IPF-1 Mutation (MODY 4) geht mit Pankreasagenese und neonatalem Diabetes einher und erfordert entsprechend eine Insulintherapie [34]. Weitere MODY Mutationen wurden unter anderem im Carboxylester-Lipase-Gen (MODY 7) oder NeuroD1-Gen (MODY 6) beschrieben [35, 36].

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 DPV-Register machen diese Formen weniger als 1 % aller Diabetesfälle im Erwachsenenalter aus [37]. 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 [38], vermutlich aufgrund der verschieden ausgeprägten Heteroplasmie kommt es jedoch zu unterschiedlicher Symptomatik [39]. 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 [40].

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 [41]. In Österreich beläuft sich die Inzidenz auf 1/230.000 für transiente und 1/530.000 für permanente neonatale Diabetesformen [42]. 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, *HNF1 β* ursächlich beschrieben wurden [43]. Neonataler Diabetes kann auch im Rahmen syndromaler Erkrankungen auftreten, wobei IPEX-Syndrom (*FOXP3*), Wolcott-Rallison-Syndrom (*EIF2AK3*), Pankreasagenese (*PDX1*, *PTF1A*) ca. 10 % der neonatalen Diabetesfälle erklären. Die genetische Abklärung ist aufgrund therapeutischer Konsequenzen wichtig. 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 sensorunterstützte 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 [44].

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 [45]. Ätiologisch kommen dafür traumatische oder infektiöse Ursachen ebenso wie Pankreasoperationen, Pankreasagenese, Pankreaskarzinome oder Pankreatitiden in Frage. Letztere sind für etwa $\frac{3}{4}$ aller pankreopriven Diabetesformen verantwortlich [46]. Pankreaskarzinome stellen insofern eine Ausnahme dar, als sie auch bei lokalisierter Vorliegen ohne diffuse Zerstörung des Pankreasgewebes zu einer diabetogenen Stoffwechsellaage führen können, der Grund dafür ist bisher nicht klar [47]. 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 [35, 36].

Bei postoperativen Patienten ist das Risiko für die Entwicklung eines pankreopriven Diabetes abhängig von der Art der Operation. Naturgemäß beträgt das Risiko 100 % bei total pankreatektomierten Patienten, bei Patienten mit Whipple Operation (partielle Pankreatikoduodenektomie) wird das Risiko in älteren Studien mit 26 % beziffert, wobei ein beträchtlicher Teil der damals untersuchten Patienten schon präoperativ an einem Diabetes erkrankt war [48].

Diagnostische Kriterien eines pankreopriven Diabetes umfassen eine Betazell-dysfunktion, das Fehlen von Autoimmunantikörper und das Vorliegen einer Erkrankung des exokrinen Pankreas (Diagnostik s. unten) [49]. Die betroffenen Patienten weisen typischerweise eine hohe Insulinsensitivität auf, vorausgesetzt, dass dem pankreoprivem Diabetes kein Diabetes mel-

litus 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 Patienten mit alkoholischer Pankreatitis kommen [49].

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 Patientenkollektiv 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 [50]. Inkretin-basierte Therapien sollten aufgrund eines potentiell 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 Patienten 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 Patienten 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 Patienten mit zystischer Fibrose dar. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Patientenalter und liegt bei Erwachsenen 40–50 % [51], bei Patienten nach Organtransplantation (Lungen- oder Lebertransplantation) vermutlich noch höher.

Pathophysiologisch steht vor allem die verminderte Insulinsekretion durch die krankheitsspezifische Pankreasfibrose im Vordergrund. Einige Autoren beschreiben zudem eine variable Insulinresistenz durch rezidivierende Infekte und wiederholte Glukokortikoidtherapie im Rahmen von Infektexazerbationen [52,

53]. Der CFRD ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, des Ernährungsstatus sowie letztendlich des Überlebens [54, 55].

Als Screening-Methode wird die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests jährlich ab dem 10. Lebensjahr unter stabilen klinischen Bedingungen empfohlen [56]. 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 13. 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 Patienten mit dieser Form der Glukosetoleranz (indeterminate glucose tolerance (INDET)) in Situationen klinischer Verschlechterung eine vorübergehende Insulintherapie in Erwägung gezogen werden sollte.

HbA1C und Nüchternglukose sind wiederholt als nicht geeignet für die Diagnose des CFRD beschrieben worden [53]. Der Einsatz der kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS) wurde in einigen Studien empfohlen, ist aber als generelle Screening-Methode noch nicht etabliert. Sie sollte jedoch bei Patienten 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 Patienten mit Typ 1 Diabetes und wird mit 0,38 IE/kg/Tag bei Jugendlichen, 0,46 IE/kg/Tag bei Erwachsenen und 0,58 IE/kg/Tag bei Patienten nach Organtransplantation angegeben [57]. Studien mit oralen Antidiabetika, insbesondere Sulfonylharnstoffen, konnten nur einen vorübergehenden Effekt zeigen und werden derzeit nicht empfohlen. 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 [56]. Lediglich „Softdrinks“ sollen in der Ernährung weggelassen werden, da sie zu teils schwer beherrschbaren Blutzuckeranstiegen führen [58].

Die Verlaufskontrolle unterscheidet sich wesentlich von anderen Diabetesformen. Als primärer Parameter gilt der Gewichtsverlauf. Jeder ungewollte Gewichtsverlust bei Patienten mit CFRD soll Anlass für eine Therapiekontrolle geben. Ergänzend kann das HbA1C herangezogen werden, wobei ein HbA1C 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 Patienten mit Typ 1 Diabetes angegeben [59–63]. Eine schwere EPI, die sich definiert durch eine Elastase-1-Konzentration im Stuhl $<100 \mu\text{g/g}$, wurde dabei bei 10–30 % der Patienten festgestellt. Eine EPI ist bei jedem dritten Patienten mit Typ 2 Diabetes beschrieben, wobei mehr als die Hälfte eine schwere Form aufweist [59, 60, 63–65]. Ursächlich findet sich bei DM1 eine verminderte Dichte an parasymphatischen Axonen im exokrinen Pankreas [66], 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 [67–69].

Die chronische Pankreatitis ist die häufigste Ursache der EPI bei Erwachsenen [70, 71]. EPI ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei chronischer Pankreatitis [72]. Etwa 85 % der Neugeborenen mit cystischer Fibrose (CF) sind pankreatisch insuffizient (PI) [73]. Neben Pankreasresektionen [74] können auch Magen- oder Dünndarmresektionen durch den Verlust der Sekretin- und Cholecystokinin Synthese bzw. rascher Magenentleerung mit EPI assoziiert sein, woran auch bei Patienten nach bariatrischer Chirurgie gedacht werden sollte [75]. Eine altersbedingte Pankreasatrophie (5 % ab >70 Jahren, 10 % >80 Jahren) kann ebenfalls mit EPI einhergehen [76].

Klinische Manifestationen bei EPI

Patienten 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 Knochenkrankung oder gestörter Nachtsicht selten sind, sollte ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) ausgeschlossen werden [71, 77–79]. Seltener liegt ein Vitamin B12 Mangel vor (reduzierter intestinaler pH).

Screening und Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Wegweisend ist hierzu die Anamnese. EPI sollte bei Patienten mit chronischer Diarrhoe/Steatorrhoe und chronischen Abdominalschmerzen, aber auch bei Patienten mit milderer Symptomatik wie Blähungen und typischer Bildgebung für chronische Pankreatitis (z. B. Kalzifikationen und/oder Pankreasgangdilatationen und/oder Pseudozysten im Ultraschall, CT oder MRT) oder Pankreasatrophie suspekt 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 [80]. Eine fäkale Elastase-1 $<200 \mu\text{g/g}$ gilt als pathologisch, eine fäkale Elastase-1 $<100 \mu\text{g/g}$ gilt als schwere EPI.

Aufgrund der relativ hohen Prävalenz der EPI ist bei gastrointestinaler Beschwerdesymptomatik ein Screening bei Patienten mit Diabetes sinnvoll [81–85].

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 Diabetikern vorliegende

bakterielle Fehlbesiedlung im Dünndarm in Betracht [86].

Speziell bei Typ I Diabetikern 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 [87–89].

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 Patienten mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit. Eine Ernährungsberatung zum möglichst guten Einschätzen der Fettmenge in der Nahrung und zur Vorbeugung von Mangelzuständen sollte zusätzlich erfolgen. Die Evidenz für die Behandlung der Malabsorption durch mangelnde Pankreasenzymsekretion ist sehr gut [78, 79, 82, 89–94]. Fettlösliche Vitamine sollten zusammen mit Pankreasenzymen eingenommen werden. Von Nikotinkonsum sollte unbedingt abgeraten werden, da Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für EPI sogar bei Patienten ohne vorhergehende Pankreaserkrankung zu sein scheint [95].

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

Interessenkonflikt S. Kaser 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, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Sanofi Aventis, AstraZeneca, Novartis, Eli Lilly. L. Kazemi-Shirazi hat Honorare von MSD, AbbVie, Ferring, MerckSerono/Dr Falk, Chiesi, Novartis, Roche, Abbott, Phadia Austria/Thermo Fisher Scientific und CSL-Behring sowie nicht-finanzielle Unterstützung von Mylan, Abbott, MSD, Gilead, MerckSerono/Dr Falk, Pfizer und Novartis erhalten. S. E. Hofer hat von folgendem Unternehmen, das auch förderndes Mitglied der ÖDG ist, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly. 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, Sanofi,

Servier. 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. G. Vila und H. Abrahamian geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. M. Riedl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Medtronic, sanofi-aventis und Takeda sowie vom Bürgermeisterfond der Stadt Wien Proj.Nr.: 9073. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. M. Resl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, 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, Servier, Takeda. A. Luger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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

Literatur

1. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–40.
2. Nieman LK, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–31.
3. Katznelson L, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51.
4. Frara S, et al. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(7):470–83.
5. Abrahamian, H. et al. (2016) [Mental disorders and diabetes mellitus]. *Wien Klin Wochenschr* 128 [Suppl2]:S170–S178.
6. Breakey S, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(12):1274–8.
7. Katsuyama T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(2):273–9.
8. Penfornis, A. and Kury-Paulin, S. (2006) Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 32 (5 Pt 2), 539–46.

9. van Raalte DH, et al. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*. 2009;39(2):81–93.
10. Hecking M, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2763–71.
11. Kuo HT, et al. 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.
12. Schulte-Hermann K, et al. Impaired lipid profile and insulin resistance in a cohort of Austrian HIV patients. *J Infect Chemother*. 2016;22(4):248–53.
13. Cheema A, et al. Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports. *World J Oncol*. 2018;9(1):1–4.
14. Tsiogka A, et al. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2017;27(5):524–5.
15. Lee S, et al. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018. <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0021>.
16. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–7.
17. Sattar N, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–42.
18. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974;43(170):339–57.
19. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44–53.
20. Ellard S, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546–53.
21. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 50. Pt, Bd. 5. 2013. S. 403–15.
22. Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med*. 2002;34(3):207–16.
23. Martin D, et al. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1321–3.
24. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101–8.
25. Feigerlova E, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165(7):446–52.
26. Velho G, 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.
27. Spyer G, et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):240–1.
28. Hattersley AT, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19(3):268–70.
29. Stride A, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–6.
30. Pearson ER, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–81.
31. Pearson ER, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48(5):878–85.
32. Pearson ER, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *Plos Med*. 2007;4(4):e118.
33. Edghill EL, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med*. 2006;23(12):1301–6.
34. Fajans SS, et al. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971–80.
35. American Diabetes, A. (2014) Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 37 Suppl 1, S14–80.
36. American Diabetes, A. (2018) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41 (Suppl 1), S13–S27.
37. Reinauer C, et al. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry. *Eur J Pediatr*. 2016;175(5):613–22.
38. de Wit HM, et al. 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.
39. Tuomi T, et al. Atypical Forms of. *Diabetes Endotext* (de Groot LJ et al Eds). 2000. PMID:25905351.
40. El-Hattab, A.W. et al. (2015) MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 116 (1-2), 4–12.
41. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):199–204.
42. Wiedemann B, et al. Incidence of neonatal diabetes in Austria-calculation based on the Austrian Diabetes Register. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):18–23.
43. Greeley SA, et al. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):519–32.
44. Babenko AP, et al. Activating mutations in the AB-CC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355(5):456–66.
45. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol*. 2011;11(3):279–94.
46. Ewald N, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42.
47. Andersen DK, et al. Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103–10.
48. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg*. 2001;25(4):452–60.
49. 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.
50. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276–81.
51. Moran A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626–31.
52. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318–31.

53. Boudreau V, et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: What is the potential contribution of insulin sensitivity? *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):839–45.
54. Milla CE, et al. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2141–4.
55. Lewis C, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(2):194–200.
56. Moran A, 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.
57. Sunni M, et al. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(4):295–8.
58. Balzer BW, 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.
59. Hardt PD, et al. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatol.* 2002;2(1):30–3.
60. Hardt PD, 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.
61. Icks A, et al. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol.* 2001;39(10):823–30.
62. Lankisch PG, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion.* 1982;25(3):211–6.
63. Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:595649.
64. Bretzke G. Diabetes mellitus and exocrine pancreas function. *Z Gesamte Inn Med.* 1984;39(16):388–90.
65. Rathmann W, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(10):1056–61.
66. Lundberg M, et al. 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.
67. Apte M, et al. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(10):2711–22.
68. Hayden MR, et al. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. *J Cardio-metab Syndr.* 2008;3(4):234–43.
69. Wu D, et al. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(7):1006–11.
70. Bellin MD, 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.
71. Lohr JM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–99.
72. Iglesia-Garcia D de la, et al. 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>.
73. Van de Vijver E, 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.
74. Roeyen G, et al. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. *Pancreatol.* 2017;17(6):974–82.
75. Vujasinovic M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency after Bariatric Surgery. *Nutrients.* 2017. <https://doi.org/10.3390/nu9111241>.
76. Lohr JM, et al. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med.* 2018;283(5):446–60.
77. Moran CE, et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):867–71.
78. Sikkens EC, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(3):238–42.
79. Toouli J, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust.* 2010;193(8):461–7.
80. Loser C, et al. 13C-starch breath test—comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. *Z Gastroenterol.* 1997;35(3):187–94.
81. Cavalot F, et al. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes Care.* 2006;29(3):719–21.
82. 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.
83. Ewald, N. et al. (2009) Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 14 (3), 118–22.
84. Hardt PD, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol.* 2003;3(5):395–402.
85. Nunes AC, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2672–5.
86. Ni Chonchubhair HM, et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2018;18(4):379–385. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.02.010>.
87. Keller, J. et al. (1997) Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 272 (3 Pt 1), G632–7.
88. Layer P, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;112(5):1624–34.
89. Leeds JS, et al. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):405–15.
90. 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.
91. Dominguez-Munoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):541–6.
92. Gubergrits, N. et al. (2011) A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in pa-

- tients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 33 (10), 1152–61.
93. Sikkens EC, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):337–47.
 94. de la Iglesia-Garcia D, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354–5.
 95. Raphael KL, et al. Pancreatic Insufficiency Secondary to Tobacco Exposure: A Controlled Cross-Sectional Evaluation. *Pancreas*. 2017;46(2):237–43.
 96. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM*. 2006;99(7):431–6.
 97. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286(16):1945–8.
 98. Thomas, Z. et al. (2010) Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38 (6 Suppl), S219–30.
 99. Fuhrmann A, 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.
 100. Verges B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. *Diabetes Metab*. 2017;43(5):411–5.
 101. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53(1):199–206.
 102. De Hert M, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114–26.

Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019

© Der/die Autor(en) 2019

M. Clodi (✉) · M. Resl

ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
 Johannes Kepler Universität Linz, 4040 Linz, Österreich

Abteilung für Innere Medizin mit Diabetologie,
 Gastroenterologie und Hepatologie, Rheumatologie und
 Intensivmedizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder
 Linz, Seilerstätte 2, 4021 Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

H. Abrahamian

Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe,
 Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich

H. Brath

Diabetes Ambulanz, Gesundheitszentrum Wien-Süd, Wien,
 Österreich

J. Brix · B. Ludvik · G. Schernthaner

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

H. Drexel

Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and
 Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

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

Abteilung für Angiologie, Universitätsspital Bern, Bern,
 Schweiz

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein,
 Liechtenstein, Liechtenstein

P. Fasching

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

B. Föger

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz,
 Österreich

AKS Gesundheit, Bregenz, Österreich

C. Francesconi

Sonderkrankeanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
 Alland, Österreich

E. Fröhlich-Reiterer

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

J. Harreiter · A. Luger · M. Riedl · Y. Winhofer-Stöckl

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

Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität
 Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische
 Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

A. Kautzky-Willer

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

M. Lechleitner

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters,
 Hochzirl, Österreich

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 mit Stoffwechselerkrankungen
 und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing Wien, Wien,
 Österreich

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

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

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

H. Stingl
 Abteilung für Innere Medizin, Landesklinikum Melk, Melk,
 Österreich

T. C. Wascher
 1. Medizinische Abteilung, 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

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 2019)

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 Patienten trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei und ist Cofaktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen.

Das primäre Ziel einer antihyperglykämischen Therapie ist daher das Vermeiden von akuten und chronischen Komplikationen der Hyperglykämie auf Basis der Verhinderung von Veränderungen im Zellstoffwechsel.

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.

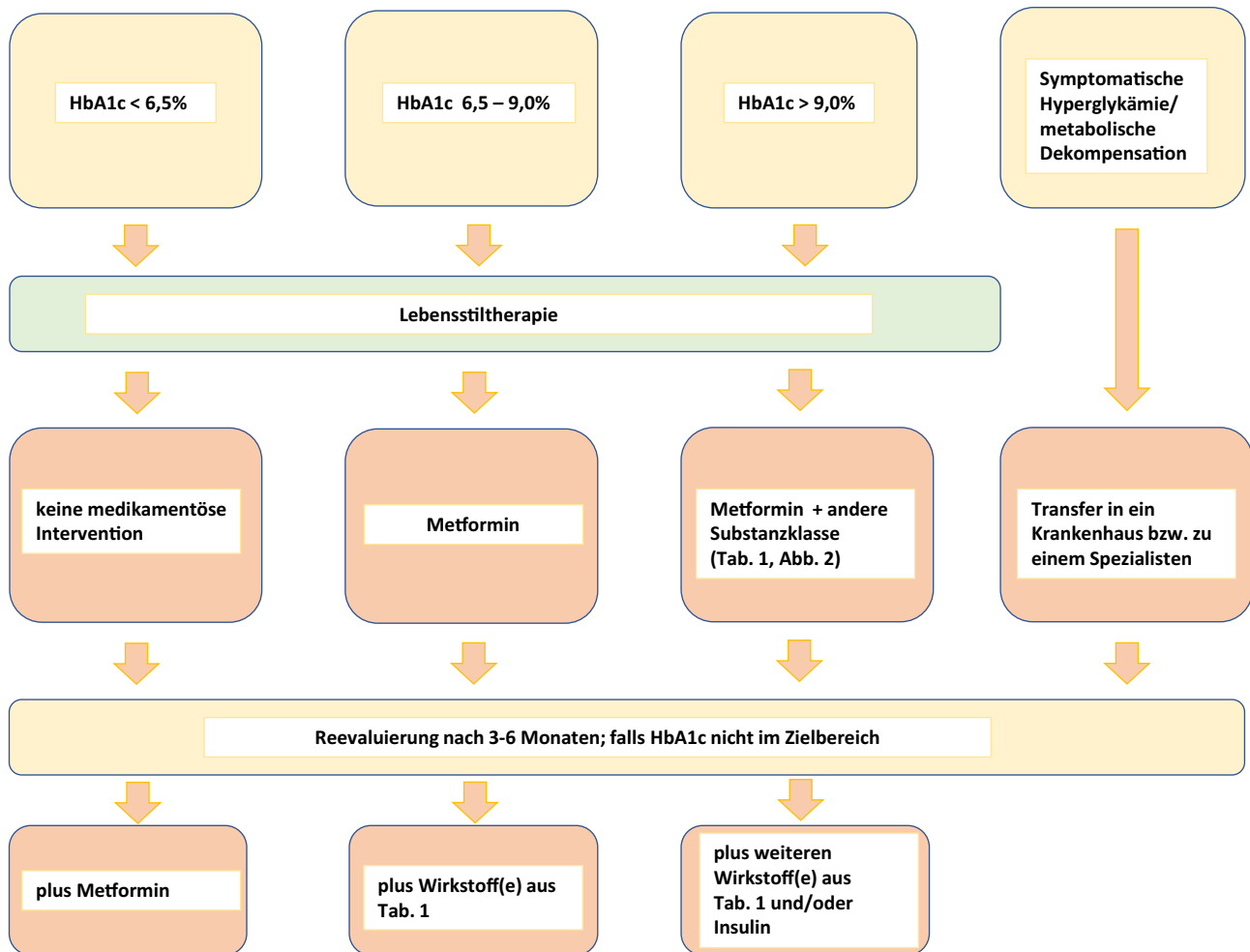


Abb. 1 Therapie nach rezenter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2

Therapieziele

Zu den allgemeinen Zielen der Therapie zählen:

- Vermeiden von Akutkomplikationen,
- Vermeiden von Folgekomplikationen,
- Symptombefreiheit sowie Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität.

Bei *Prädiabetes* wird basierend auf der aktuell verfügbaren Datenlage die Umsetzung lebensstilmodifizierender Maßnahmen mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion, Verbesserung der Ernährungsqualität und Steigerung der körperlichen Fitness empfohlen. Eine medikamentöse Therapie mit Metformin kann insbesondere bei Menschen unter 60 Jahren, bei einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, bei positiver Familienanamnese, bei hohen Triglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin und Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes in Erwägung gezogen werden.

Für die antihyperglykämische Therapie gelten unten angeführte Zielwerte. Als Mittel der ersten Wahl soll Metformin eingesetzt werden. 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 den Abb. 1 und 2 zum Teil in Analogie zu den aktuell gültigen Leitlinien der Amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaft dargestellt [1]. Weiterhin existieren nur wenige Daten zur Auswahl der Medikamente bei Triplekombinationen.

Große, randomisiert kontrollierte Studien der letzten Jahre konnten substanzspezifische kardiovaskuläre und renale Effekte unterschiedlichen Ausmaßes bei Gliflozinen (Empagliflozin > Canagliflozin > Dapagliflozin) wie auch bei GLP-1 Analoga (Liraglutid > Semaglutid) dokumentieren.

Wird unter Metformin der individuell festgelegte HbA1c-Zielwert nicht erreicht, so wird bei der erforderlichen Therapieeskalation die Berücksichtigung kardiovaskulärer Komorbiditäten empfohlen. Letztlich sollte bei bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein Präparat mit substanzspezifischen,

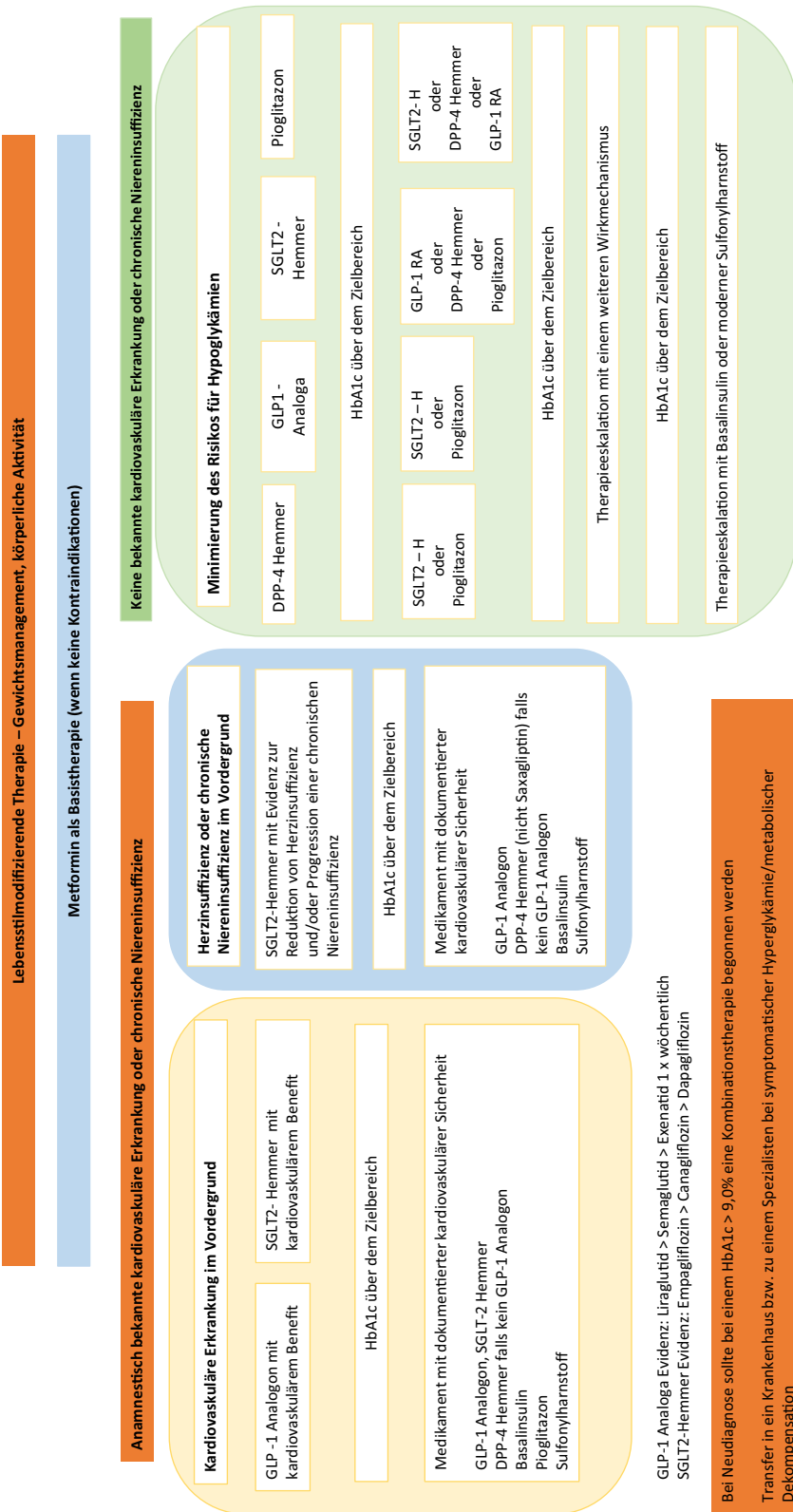


Abb. 2 Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

positiven kardiovaskulären Effekten als Erweiterung der Metformintherapie ausgewählt werden.

Das HbA1c 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 HbA1c-Zielwert < 6,5% empfohlen, sofern das ohne relevante Nebenwirkungen der Therapie erreicht werden kann.
- Ein HbA1c-Ziel kleiner 7,0% ist für einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz notwendig.
- Metformin nimmt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Behandlung ein.
- Derzeit gibt es für Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid, Semaglutid und Pioglitazon (sekundärer Endpunkt) publizierte, positive, substanzspezifische kardiovaskuläre Daten aus placebokontrollierten, randomisierten prospektiven Studien (RCT).

Generell ist für die meisten Patienten ein HbA1c < 7,0% für einen ausreichenden mikrovaskulären, makrovaskulären und zellulären Schutz notwendig.

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

Bei Patienten mit mehreren, schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie multiplen Spätkomplikationen kann ein HbA1c-Zielwert bis zu 8,0% als ausreichend erachtet werden.

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

Antidiabetika im Überblick

Metformin

Metformin (Tab. 1) wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)-Glukoseproduktion, nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität ein. In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA1c-Reduktion von ca. 1,5% bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit zweimal 500 mg pro Tag begonnen und sollte langsam (1–2 wöchentlich) bis zu 2000 mg gesteigert werden. Ge-

nerell ist auch bei übergewichtigen, geriatrischen Patienten eine initiale Therapie mit Metformin zu empfehlen. Der appetithemmende und damit gewichtsreduzierende Effekt (bis zu –2 kg über mehrere Jahre) von Metformin kann aber gerade beim geriatrischen Patienten aufgrund der Gefahr einer Malnutrition unerwünscht sein (siehe Geriatrie-Leitlinie). 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 Patienten/Patientinnen mit eGFR-Werten zwischen 30–45 ml/min/1,73 m² 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 (zum Beispiel CKD-EPI oder MDRD) evaluiert zumindest alle 3–6 Monate kontrolliert werden. Falls die eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² abfällt, muss Metformin abgesetzt werden. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie auch bei Diarrhoe und Exsikkose und der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln soll Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden. Da es unter einer Langzeittherapie mit Metformin zu einem Vitamin B12-Mangel kommen kann, wird empfohlen, die Vitamin B12-Spiegel in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, vor allem wenn eine Anämie oder eine periphere Neuropathie vorliegt.

SGLT2-Inhibitoren

Der Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glukose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Die SGLT2-Inhibitoren bewirken daher eine kontrollierte Glukosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Die Wirkung der SGLT-2-Hemmer ist unabhängig von Insulin. Die aktuell verfügbaren Substanzen sind Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin. Prinzipiell können SGLT-2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden. Neben der Blutzuckersenkung (das HbA1c sinkt um 0,5–1%) kommt es zu einer Senkung des Blutdruckes (2–4/1–2 mm Hg) und zu einer Gewichtsabnahme (–2–3 kg), wobei das LDL-Cholesterin gering ansteigt (etwa 5%). Aufgrund der glukosurischen Wirkung dieser Medikamentenklasse ergibt sich auch ein diuretischer Effekt. Unter Therapie mit Gliflozinen wurde vereinzelt das Auftreten von euglykämischen Ketoazidosen berichtet [2]. Laut einer FDA-Warnung vom Dezember 2015 gibt es dafür potenzielle Risikofaktoren: Infektionen, „Low-Carbohydrate Diet“, Reduktion/Absetzen einer laufenden Insulintherapie, Absetzen von oralen Insulinsekretagoga, Diabetes mellitus Typ 1 und Alkohol-

Tab. 1 Bewertung oraler Antidiabetika und von Insulin

Klasse	HbA1c (in %)	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2	Nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist				
SGLT-2-Hemmer	0,5–1	Nein	Empagliflozin und Canagliflozin reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse, Reduktion der Mortalität durch Empagliflozin; Dapagliflozin reduziert den kombinierten Endpunkt (Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz); 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 und Semaglutid; Mortalitätsreduktion unter Liraglutid	Nausea, subkutane Injektion
Pioglitazon	1–2	Nein	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Herzinsuffizienz, Frakturen bei Frauen
DPP-4-Hemmer	0,5–1	Nein	Gewichtsneutral	Gefahr der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Saxagliptin)
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	0,5–1,0	Nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen, mäßige Wirksamkeit
Insulin	2	Ja	Keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme, Hypoglykämie

missbrauch. Sollte sich eine Ketoazidose bestätigen, müssen die SGLT-2-Hemmer sofort abgesetzt und eine stationäre Therapie eingeleitet werden. Generell sollen Gliflozine bei Operationen und/oder schweren Erkrankungen pausiert werden.

Ertugliflozin ist durch die Behörden bereits zugelassen worden, die entsprechenden, kardiovaskulären Endpunktstudien werden derzeit gerade durchgeführt.

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 (Exenatid LAR, Dulaglutid, Semaglutid) je nach Substanz verabreicht werden. Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieeigung und eine, in Studien beobachtete, Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo.

Pioglitazon

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR- γ , über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adi-

pozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu. In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA1c-Wert um etwa 1,5%. Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz (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.

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 Hypoglykämieeigung und sind gewichtsneutral. Aufgrund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär), anderen OADs oder aber in Tripelkombination eingesetzt. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeneigene HbA1c-Senkung von ca. 0,8% beobachtet.

In den RCTs fand sich eine numerisch erhöhte Inzidenz für Pankreatitis im Promillebereich, diese erreichte jedoch in den Einzelstudien keine statistische Signifikanz.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA1c-Reduktion um 1,5%. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählt das erhöhte Hypoglykämierisiko. Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen. In den letzten Jahren wurden Sulfonylharnstoffe in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht, welches in Metaanalysen für die angeführten Sulfonylharnstoffe nicht bestätigt werden konnte.

Glinide

Glinide (Repaglinid) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzer dauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Analog zu den Sulfonylharnstoffen besteht jedoch auch ein Hypoglykämierisiko. Die HbA1c-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0%. Diese Präparate sind unmittelbar präprandial einzunehmen. Positive, kardiovaskuläre Endpunktstudien liegen für die Glinide nicht vor.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Diese Substanzklasse, deren wichtigster Vertreter Acarbose ist, bewirkt über eine Hemmung der intestinalen Kohlenhydratverdauung eine Reduktion vor allem der postprandialen Blutzuckerwerte um 50–60 mg/dl und des HbA1c-Werts um 0,7%. Acarbose kann sowohl als Monotherapie als auch als Therapieergänzung eingesetzt werden. Nebenwirkungen dieser Therapie (Blähungen und Bauchschmerzen) können durch eine schrittweise Dosissteigerung und individuelle Anpassung verringert werden.

Insuline

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

Evidenzlage

Blutzuckersenkung

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Auftreten mikro-

und makrovaskulärer sowie zellulärer Komplikationen ist 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 HbA1c um 0,9% erreicht wurde [3].

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als Therapie der 1. Wahl bei Übergewichtigen Patienten dar. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt [4]. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population legt nahe, dass durch intensivierte Therapie langfristig die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [5]. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe.

UKPDS [5], ADVANCE [6], ACCORD und VADT [7, 8] 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 [9]. In diesen Studien hatten die Patientengruppen mit den tiefsten HbA1c-Werten auch die niedrigste Mortalitätsrate pro Jahr.

Substanzspezifische, kardiovaskuläre Effekte

SGLT-2-Hemmer

Die EMPA-REG Outcome-Studie [10] 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; CI 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 0,65; CI 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. Besonders bemerkenswert ist, dass die Effekte trotz Vorbehandlung (75% Metformin, 48% Insulin, 75% Statine, 80% ACE/ARB, 90% Plättchen-Inhibitoren; 25% CABG) nachweisbar waren und zeitlich bereits sehr frühzeitig (nach 3–6 Monaten) auftraten. In weiterführenden Analysen konnte letztlich auch eine Reduktion renaler Endpunkte (Progression zu Ma-

kroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins in Verbindung mit einer $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Neubeginn einer Nierenersatztherapie oder renaler Tod) (HR 0,61; CI 0,53–0,70; $p < 0,001$) dokumentiert werden [11]. Beinahe analog zu Empagliflozin zeigte auch Canagliflozin eine signifikante Reduktion des präspezifizierten Endpunktes (HR 0,86; CI 0,75–0,97, $p = 0,02$). Im Vergleich zu EMPA-REG Outcome betrug die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankung in CANVAS 65,6% [12].

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 des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; CI 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 [13].

GLP1-Analoga

Auch für Liraglutid liegen 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; CI 0,78–0,97; $p = 0,01$ für superiority). Des Weiteren konnte ein präspezifizierter, kombinierter renaler Endpunkt ebenso signifikant reduziert werden. Am Beginn der Studie hatten 81% der Patienten eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung [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; CI 0,58–0,95 $p < 0,001$ für Non-Inferiority), wobei nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutidgruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; CI 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; CI 1,11–2,78, $p = 0,02$) [15].

PPAR-Gamma-Agonisten

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention ebenso positiv. Für Pioglitazon existiert mit PROACTIVE eine

positive Endpunktstudie [16], die hinsichtlich des sekundären Endpunktes schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und besonders für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt [17] oder Schlaganfall [18] 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 [19]. Die TOSCA.IT-Studie verglich Pioglitazon mit Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Gliclazid) zusätzlich zu einer bereits etablierten Metformintherapie hinsichtlich eines kombinierten, kardiovaskulären Endpunktes (Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, dringliche Revaskularisation eines Koronargefäßes). Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien (HR 0,96; 95% CI 0,74–1,26, $p = 0,79$) dokumentiert werden [20]. In der IRIS-Studie, welche bei Patienten 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; CI 0,62–0,93; $p = 0,007$) [21].

Gliptine

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 höhere Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet. Dieses Resultat bestätigte sich jedoch in den Studien für Sita- und Alogliptin nicht [22–24].

Acarbose

Im Rahmen der ACE-Studie konnte kein direkter, substanzspezifischer, kardiovaskulärer Zusatznutzen nachgewiesen werden [25].

Basalinsulinanaloga

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. Unter Glargin kam es aber auch zu keiner Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse. Insulin Glargin kann somit als kardiovaskulär sicher angesehen werden. Interessanterweise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme

**Primärer Endpunkt
(CVOT), substanzspezifische Effekte
Studienname, Substanz**

sekundärer Endpunkt^a

Prim. Endpunkt	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte	Retinopathie
Savor TIMI, Saxagliptin = (3-MACE)	=	=	=	=	↑	=	=
Examine; Alogliptin = (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin = (4-MACE) ^b	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin = (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid = (4-MACE) ^b	=	=	=	=	=	=	=
EXCSEL, Exenatid = (3-MACE)	↓	=	=	=	=	=	=
LEADER, Liraglutid ↓ (3-MACE)	↓	↓	=	=	=	↓	=
Sustain-6, Semaglutid ↓ (3-MACE)	=	=	=	↓	=	↓	↑
EMPAREG, Empagliflozin ↓ (3-MACE)	↓	↓	=	=	↓	↓	=
CANVAS, Canagliflozin ↓ (3-MACE)	=	=	=	=	↓	↓	=
DECLARE, Dapagliflozin ↓ (3-MACE neutral / sign. Red. von kardiovaskulärem Tod und HHI)	=	=	=	=	↓	↓	=
UKPDS, Metformin Studie Follow Up ↓ (MI und Gesamtsterblichkeit + ADRE)	↓	=	↓	=	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon ↓ (sek. Endpkt.: 3-MACE)	=	=	↓	↓	↑	=	↓
ORIGIN, Glargin = (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec = (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

Auf Glukosesenkung ausgelegte Studie

UKPDS, intensive gluce-mic contr. 1998-2009, Follow up ↓ (MI und Gesamtsterblichkeit + ADRE)	↓	=	↓	=	=	↓	↓
---	---	---	---	---	---	---	---

Abb. 3 Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien* Hypothesenerienend; sekundärer Endpunkt; hierarchische Testung, Nachbeobachtung. (= neutral oder nicht bestimmt, ↓ Reduktion der Ereignisse, MACE Major Adverse Cardiovascular Event, 3-MACE CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Insult, **4-MACE in TECOS und ELIXA: CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Insult und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, HHI Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, CVOT Cardiovascular Outcome Trial, ADRE Any Diabetes Related Endpoint, Devote Trial „Non inferiority“ gegenüber Origin Trial)

zwar signifikant erhöht, aber nur gering ausgeprägt [26]. Im Vergleich zu Glargin konnte auch für Insulin Degludec die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt werden [27].

Studiendaten zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteile antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien sind in Abb. 3 angeführt.

Funding Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Interessenkonflikt Abrahamian Heidemarie hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, MSD. Helmut Brath erhielt Vortragshonorare und Honorare von folgenden Firmen: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, Eli Lilly, MSD, Takeda, Gebro, Genericon, Abbott. Johanna Brix hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk. Martin Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier. Heinz Drexel hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Bayer Austria, Boehringer Ingelheim, Meda Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier. Peter Fasching hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Takeda, Servier, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. Bernhard Föger hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MEDA, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis. Claudia Francesconi hat Vortragshonorare und Honorar für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, MSD, Takeda, Dexcom. Elke Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, Roche. Jürgen Harreiter erhielt Forschungsförderungen oder Honorare von folgenden Firmen: AstraZeneca, Novo Nordisk, Takeda. Sabine Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, sanofi. Friedrich Hoppichler hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. Joakim 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, AstraZeneca, sanofi-aventis, Merck Sharp & Dohme, Roche, Daiichi-Sankyo, Takeda. Zusätzlich gibt J. Huber an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Susanne Kaser 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, Roche, sanofi-aventis,

Servier, Takeda. Alexandra 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, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Monika Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Advisory Boards erhalten: Boehringer, Novo, Sanofi. Bernhard Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Austria, Aengus, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Anton Luger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. Julia Mader erhielt Honorare von: NovoNordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care. Forschungsgelder: A. Menarini Diagnostics, BBraun, Metronom Health, NovoNordisk, Roche Diabetes Care, sanofi-aventis. Bernhard Paulweber hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genzyme, GlaxoSmith-Kline Pharma, Medtronic, Merck, Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda, Unilever. Thomas 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. Rudolf Prager hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck-Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. Birgit Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Menarini, Roche. Michael Resl hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis, Novo Nordisk. Michaela Riedl hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis. Michael Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Poxel, sanofi-aventis. Christoph H. Saely hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Christian Schelkshorn hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Germaia, GlaxoSmithKline Pharma, Medtronic, Merck, Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Ypsomed. Guntram Schernthaner hat Lectures gehalten für: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma,

Novo Nordisk, Servier, Takeda. Sourij Harald 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. Lars Stechemesser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis. Harald 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, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gebro, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Hermann Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gebro, Eli Lilly, Milan, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. Thomas Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. Raimund Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. Yvonne Winhofer-Stöckl hat von folgenden Firmen, die auch teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Sanofi. Sandra Zlamal-Fortunat hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers, Eli Lilly, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Hipp.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

- Davies MJ, 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;61(12):2461–98.
- Peters AL, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687–93.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998.352(9131):p.837–53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998.352(9131):p.854–65.
- 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.
- 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.
- 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):p.2545–59.
- Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–96.
- Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099.
- Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
- Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vaccaro O, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–97.
- Kernan WN, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–31.
- Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
- Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26.

24. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
25. 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.
26. Investigators OT, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
27. Marso SP, Buse JB. Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1995–6.

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

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

M. Lechleitner (✉)

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters,
 Hochzirl, 6170 Zirl, Österreich
monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

M. Clodi

ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
 Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich

M. Clodi · M. Resl

Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der
 Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

H. Abrahamian

Internistisches Zentrum Baumgartner Höhe,
 Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich

H. Brath

Diabetes Ambulanz, Gesundheitszentrum Wien-Süd, Wien,
 Österreich

J. Brix · B. Ludvik

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

H. Drexel

Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and
 Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen,
 Liechtenstein

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Abteilung für Angiologie, Universitätsspital Bern, Bern,
 Schweiz

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

P. Fasching

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

B. Föger

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz,
 Österreich

AKS Gesundheit, Bregenz, Österreich

C. Francesconi

Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
 Alland, Österreich

E. Fröhlich-Reiterer

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

J. Harreiter · A. Luger · M. Riedl · Y. Winhofer-Stöckl

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

Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität
 Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische
 Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

A. Kautzky-Willer

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

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 mit Stoffwechselerkrankungen
und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich

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

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

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

G. Schemthaner
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Department für Nephrologie, Krankenanstalt
Rudolfstiftung, Wien, Österreich

H. Stingl
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Melk, Melk,
Österreich

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, 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

Zusammenfassung Die vorliegende Leitlinie nimmt Bezug auf die Indikation und praktische Umsetzung der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes, insbesondere auch im Hinblick auf die unterschiedlichen Formen der Insulintherapie.

Schlüsselwörter Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)

Summary The present article is a recommendation of the Austrian Diabetes Association for the practical use of insulin in type 2 diabetes, including the various insulin regimens.

Keywords Insulin therapy and type 2 diabetes mellitus

Indikation zur Insulintherapie und Therapieziele

Eine *Indikation* zur Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes besteht, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika bzw. GLP-1 Analoga das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika oder GLP-1 Analoga bestehen (siehe Leitlinie „Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“). Eine vorübergehende Insulintherapie kann bei Typ 2 Diabetes darüber hinaus bei akuten Erkrankungen oder perioperativ angezeigt sein [1, 2]. Die Insulintherapie führt zu einer effektiven Verbesserung der Glukosewerte und damit HbA1c-Reduktion, als Hauptnebenwirkungen gelten ein erhöhtes Hypoglykämierisiko und eine Gewichtszunahme. Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung der Insulintherapie ist eine entsprechende Schulung der Patienten.

Da derzeit keine Endpunktstudien über den Vorteil einer bestimmten Form der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes vorliegen, bezieht sich die Therapiewahl auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten [1, 2]. Die günstigen Effekte einer Optimierung der glykämischen Kontrolle konnten für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in einer Reihe von Studien aufgezeigt werden. In Bezug auf die Festlegung des *HbA1c-Zielwertes* kommt allerdings auch dem Hypoglykämierisiko – vor allem bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung – ein wichtiger Stellenwert zu [1, 2].

In der UKPDS fand sich bei einer HbA1c-Senkung um 0,9% in der intensiv behandelten Gruppe gegenüber der Standardtherapie eine Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte [3], sowie in den Langzeitauswertungen auch eine Reduktion der Myokardinfarktrate und der Gesamtmortalität [4]. Im Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) war eine striktere glykämische Kontrolle mit einem HbA1c-Wert von 6,9% gegenüber der Standardtherapie mit einem HbA1c-Wert von 8,4% vor allem von einer Verminderung der Progression der Albuminurie gefolgt [5]. Übereinstim-

mende Ergebnisse finden sich in der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie mit einer Reduktion der Albuminurie, nicht jedoch der Neuropathie oder Retinopathie, im intensiv behandelten Arm (HbA1c-Ziel 6,5%) gegenüber der Standardtherapiegruppe (HbA1c-Wert 7,3%) [6]. Auch in der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Studie war die Rate und Progression mikrovaskulärer Komplikationen bei strikteren glykämischen Zielwerten vermindert [7]. Zu Diskussionen führte dabei jedoch die Beschreibung einer Zunahme der kardiovaskulären Mortalität im strikt antihyperglykämischen behandelten Studienarm. Folgeanalysen der ACCORD-Studie konnten dabei aufzeigen, dass die höchste Mortalität für Patienten im intensiv behandelten Arm dann zu beobachten war, wenn hohe HbA1c-Werte weiter bestanden und damit ein Nicht-Erreichen der Zielwerte vorlag [1]. Unter strikter glykämischer Kontrolle, wie auch unter Standardtherapie, zeigte das Mortalitätsrisiko vor allem eine Assoziation zum Auftreten schwerer Hypoglykämien. Diese prognostische Aussagekraft schwerer Hypoglykämien in Bezug auf die Mortalität bestätigen auch Datenanalysen der DEVOTE-Studienreihe [8]. In der Gesamtpopulation der DEVOTE-Studie, und damit bei Auswertung der Daten von Patienten mit Typ 2 Diabetes unter Insulin Degludec und in der Vergleichsgruppe unter Insulin Glargin U 100, zeigten schwere Hypoglykämien eine positive Korrelation zur kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität.

Aufgrund dieser Ergebnisse aus klinischen Studien wird eine zu strenge Glukosekontrolle für Patienten mit langer Diabetesdauer (>15 Jahre), höherem Lebensalter (>70 Jahre) sowie manifesten kardiovaskulären Erkrankungen im Hinblick auf das erhöhte Hypoglykämierisiko und damit assoziierter Komplikationen nicht empfohlen [1, 2, 9–11].

Insuline

Zur Insulintherapie stehen in Österreich kurzwirksame und langwirksame Insuline und Insulinanaloga zur Verfügung, sowie Mischinsuline aus NPH-Insulin mit Normalinsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga. Als Basalinsulinanaloga der zweiten Generation werden die ultralangwirksamen Insuline Glargin U 300 und Degludec bezeichnet (siehe Abschnitt Typ 1 Diabetes).

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 [12, 13]. 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 rezenten Entwicklungen auf dem Gebiet der Insulintherapie zählen die sogenannten *Basalinsulinanaloga der zweiten Generation* – Insulin Glargin U 300 und Insulin Degludec [14–16]. Die lange Wirkdauer wird bei Insulin Glargin U 300 durch die höhere Wirkstoffkonzentration und damit verzögerte Freisetzung aus einer im Vergleich zu Insulin Glargin U 100 kleineren subcutanen Präzipitationsoberfläche erklärt. Die lange Wirkdauer von Insulin Degludec beruht auf einer verzögerten Freisetzung des Insulinmoleküls aus einer kettenähnlichen Multihexamerbildung. 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 [17].

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 Insulinanaloga insgesamt eine gegenüber Insulin Glargin U 100 geringere Hypoglykämierate und geringere Variabilität der Blutzuckerschwankungen beschrieben [18, 19]. Für beide ultralangwirksamen Insulinpräparate liegen Studienreihen zum Einsatz bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus vor.

Die Wirkeffektivität von *Insulin Glargin U 300* wurde in der EDITION-Studienreihe untersucht, wobei die Teilstudien 1–3 Patienten mit Typ 2 Diabetes inkludierten. Als klinisch wichtiger Aspekt ist das unter Insulin Glargin U 300 gegenüber Glargin U 100 deutlich niedrigere Hypoglykämierisiko, vor allem für schwere Hypoglykämien, hervorzuheben [20].

Die Wirkeffektivität von *Insulin Degludec* wurde in der BEGIN- und in der DEVOTE-Studienreihe untersucht [21–23]. In der DEVOTE-Studie war bei einer Studienpopulation von kardiovaskulären Hochrisikopatienten die Inzidenz von schweren und nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin Degludec gegenüber Insulin Glargin U 100 deutlich vermindert [23, 24].

Kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Lispro, Glulisin) weisen gegenüber Normalinsulin eine verbesserte Nachbildung des physiologischen Insulinpeaks auf. Aufgrund des raschen Wirkeintritts kann auf einen Spritz-Essabstand verzichtet werden (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus“).

Formen der Insulintherapie

Für die Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes stehen unterschiedliche Behandlungsvarianten zur Verfügung. Die Wahl des Insulinregiments nimmt üblicherweise Bezug auf die tageszeitlichen Glukose-

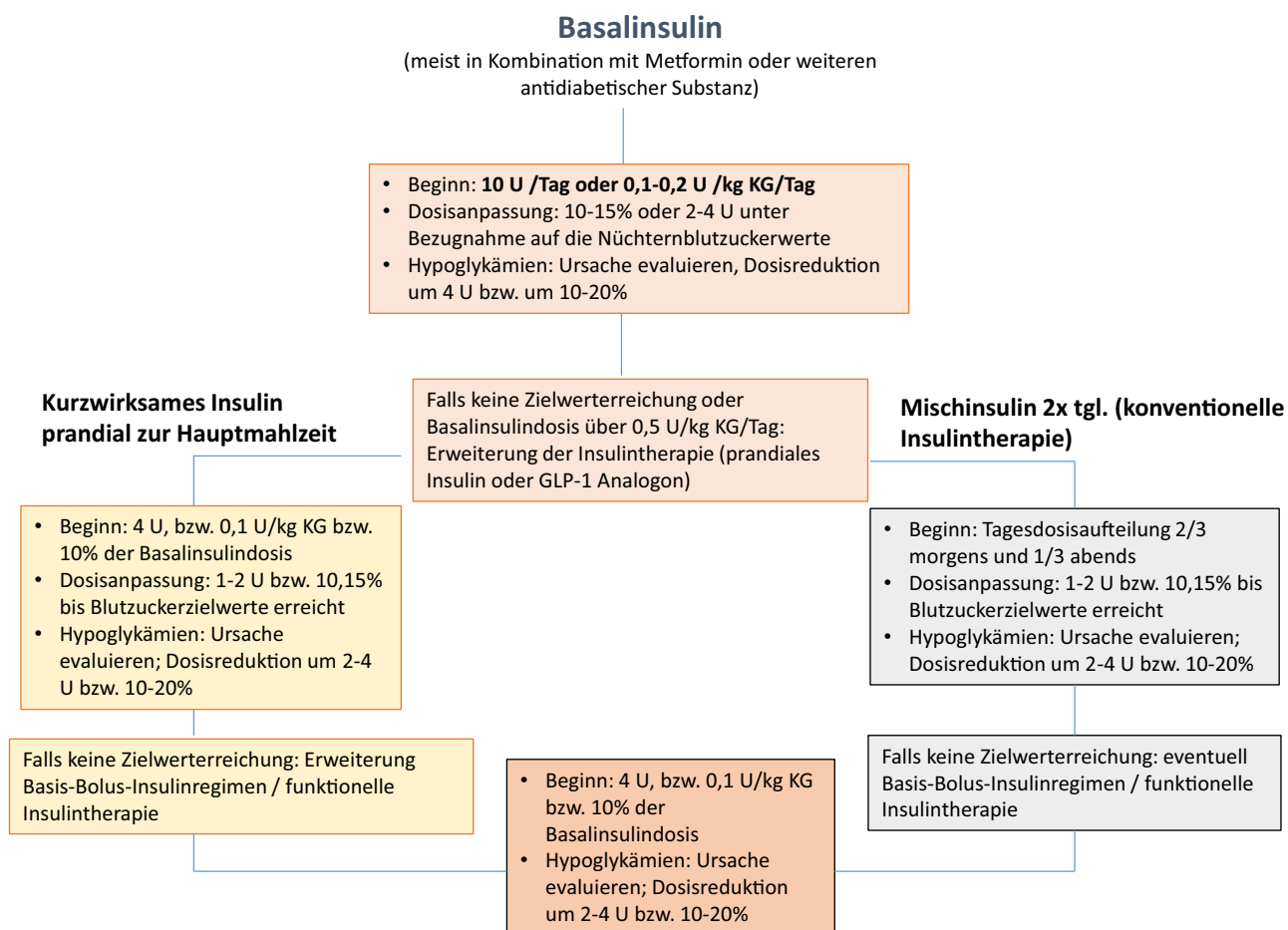


Abb. 1 Insulin-Algorithmus. (Modifiziert nach [1, 10])

schwankungen (Erhöhung des Nüchtern- oder/und Erhöhung der postprandialen Glukosewerte), das Hypoglykämierisiko und die Gewichteffekte, aber auch auf die 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, langwirksames Insulinanalogon der zweiten Generation) gilt als gute Möglichkeit zur initialen Insulinisierung [1]. Als Startdosis werden 0,1 E/kg Körpergewicht bzw. 6–10 E Basalinsulin empfohlen, die Titration der Insulinisierung erfolgt anhand der Nüchternblutzuckerwerte. Eine Variante stellt die *Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT)* mit Gabe eines Mischinsulins am Abend dar. Die Wahl der entsprechenden Therapieform wird durch die tageszeitlichen Glukoseschwankungen (Erhöhung des Nüchtern- oder/und Erhöhung der postprandialen Glukosewerte) und patientenspezifische Faktoren (Mahlzeitenfrequenz) mitbestimmt (Abb. 1; [1]).

Einzelstudien und Meta-Analysen konnten aufzeigen, dass die Kombination von oralen Antidiabetika und Insulin bei Typ 2 Diabetes zu einer bis zu 40 %igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt [25, 26]. Im Sinne der Reduktion der Insulinresistenz und der günstigen Gewichteffekte sollte Metformin bei jeder Form der Insulintherapie, sofern keine Kontraindikationen bestehen, bei Typ 2 Diabetes beibehalten werden [27]. Grundsätzlich stehen zur Kombination mit einem Basalinsulin im Rahmen der BOT-Therapie alle oralen Antidiabetika zur Auswahl, eine weitere Behandlungsoption stellt die Kombination mit einem GLP-1 Analogon dar [1, 2]. Bei Kombination von *Sulfonylharnstoffderivaten* mit Insulin ist das erhöhte Hypoglykämierisiko und ein damit möglicherweise assoziiertes höheres kardiovaskuläres Risiko zu berücksichtigen [28].

Unter Kombination von Insulin mit *SGLT-2 Inhibitoren* und Metformin konnten bei schlecht eingestellten Diabetikern neben einer Verbesserung der Glukosekontrolle günstige Gewichteffekte erhoben werden [29]. In der EMPA-REG-Studie, die für Empagliflozin eine Reihe kardiovaskulärer Vorteile bestätigte, waren rund 40 % der Patienten auch mit Insulin behandelt [30, 31]. Als eine seltene Komplikation der Therapie

mit SGLT-2 Inhibitoren wird, vor allem bei prädisponierenden Faktoren, wie Insulinmangel und akuten Erkrankungen (insbesondere bei Infekten), das mögliche Auftreten einer euglykämischen Ketoazidose beschrieben [32].

Auch für die unterschiedlichen *DPP-4 Hemmer* liegen klinische Studien über die Effektivität und Sicherheit in der Kombination mit Insulin vor [33].

Bei Nichterreichen der Glukosezielwerte unter Basalinsulin-unterstützter oraler Therapie wird eine Therapieerweiterung mit einem prandialen Insulin bzw. eine Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie empfohlen (Abb. 1; [1]).

Eine alternative Therapievariante zur Verbesserung der Kontrolle der prandialen Hyperglykämie unter Basalinsulin stellt die *Kombination mit einem GLP1-Analoga* dar [1, 34, 35]. Von Vorteil ist dabei der gewichtsreduzierende Effekt der GLP-1-Analoga und das gegenüber einer Erweiterung mit prandialen Insulinalgaben niedrigere Hypoglykämierisiko [34, 35]. In der LEADER-Studie, die günstige kardiovaskuläre Effekte für Liraglutid aufzeigen konnte, waren 43 % der Patienten unter Insulintherapie [36].

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 2-mal 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 aktuelle Situation [1, 37, 38].

Ryzodeg® stellt ein Mischinsulin aus 70 % Insulin Degludec und 30 % Insulin Aspart dar. Die Therapie mit Ryzodeg® 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 Wirksamkeit bei geringerem Hypoglykämierisiko hin [39]. Ryzodeg® erhielt 2017 die Zulassung durch die EMA.

Getrennte Verabreichung von Basal- und Bolusinsulin

Eine Therapie mit getrennter Verabreichung von Basal- und Bolusinsulin kommt vor allem bei Patienten mit flexiblem Tagesablauf und Bereitschaft zu häufigeren Glukosekontrollen zum Einsatz. Eine Zwischenvariante stellt die Erweiterung der Basalinsulinthe-

rapie mit zunächst einmaliger Gabe eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons zur Hauptmahlzeit dar („*BOT-plus-Therapievariante*“) (Abb. 1; [1, 40]). Eine Reduktion der oralen Antidiabetika ist ab diesem Zeitpunkt empfehlenswert. Sulfonylharnstoffderivate sollten wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos abgesetzt werden [28].

In der Folge kann die Insulintherapie dann schrittweise durch bedarfsentsprechende Zugabe eines Bolusinsulins zu den weiteren Mahlzeiten intensiviert werden (*Basis-Bolus-Therapie*) [1, 2].

Im Rahmen der *funktionellen Insulintherapie* erfolgt die getrennte Substitution des basalen und prandialen Insulinbedarfs mit einer Anpassung der Insulindosierung entsprechend der Nahrungszufuhr und der aktuellen Blutzuckerwerte durch den Patienten 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 des Patienten zur Übernahme der Entscheidungskompetenz besonders wichtig [41].

Die *Insulinpumpentherapie* stellt eine Variante der funktionellen Insulintherapie dar (siehe Abschnitt Insulinpumpentherapie), die bei Menschen mit Typ 2 Diabetes bei besonderen Gegebenheiten in Erwägung gezogen werden sollte (ausgeprägtes Dawn Phänomen, Schwangerschaft – siehe Leitlinie „Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“) [42].

Interessenkonflikt M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Advisory Boards erhalten: Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi. M. Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier. H. Abrahamian hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, MSD. H. Brath hat Vortragshonorare und Honorare von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, Eli Lilly, MSD, Takeda, Gebro, Genericon, Abbott. J. Brix hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk. H. Drexel hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Bayer Austria, Boehringer Ingelheim, Meda Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier. P. Fasching hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Takeda, Servier, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. B. Föger hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MEDA, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis. C. Francesconi hat Vortragshonorare und Honorar für Beratungstätig-

keit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, MSD, Takeda, DEX Com. E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, Roche. J. Harreiter erhielt Forschungsförderungen oder Honorare von folgenden Firmen: AstraZeneca, Novo Nordisk, Takeda. S.E. Hofer Sabine hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, sanofi-aventis. F. Hoppichler hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. 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, AstraZeneca, sanofi-aventis, Merck Sharp & Dohme, Roche, Daiichi-Sankyo, Takeda. Zusätzlich gibt J. Huber an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. S. Kaser 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, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. 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, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. B. Ludvik Bernhard hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Austria, Aengus, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. A. Luger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. J.K. Mader hat Honorare von Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care und Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, BBraun, Metronom Health, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, sanofi-aventis erhalten. B. Paulweber hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genzyme, Glaxo-Smith-Kline Pharma, Medtronic, Merck, Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda, Unilever. T. Pieber ist Direktor des Institutes für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften (HEALTH) von JOANNEUM RESEARCH und wissenschaftlicher Vorstand von CBmed (Zentrum für Biomarkerforschung). T. Pieber ist Mitglied von Advisory Boards der Firmen Arecor, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Adocia und hat Vortragshonorare der Firma Novo Nordisk erhalten. R. Prager hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck-Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Menarini, Roche. M. Resl hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von

folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis, Novo Nordisk. M. Riedl hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, sanofi-aventis. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Poxel, sanofi-aventis. C.H. Saely hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda. C. Schelkshorn hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Germania, GlaxoSmithKline Pharma, Medtronic, Merck, Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Ypsomed. G. Schernthaler hat Lectures für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Servier, Takeda gehalten. 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. L. Stechemesser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis. H. Stingl legt offen, dass er von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen, Honorare für Vorträge und/oder Beraterstätigkeit, bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen (Einladung zu Kongressen) erhalten hat: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gebro, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gebro, Eli Lilly, Milan, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Firmen, die auch teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Sanofi. S. Zlamal-Fortunat hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers, Eli Lilly, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Hipp.

Literatur

- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment: standard of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73–S85.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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;61:2461–98.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–52.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
- Agrawal L, Azad N, Bahn GD, Ge L, Reaven PD, Hayward RA, Reda DJ, Emanuele NV, VADT Study Group. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2018;61:295–9.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
- Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61:58–65.
- American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55–S64.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429–42.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554–9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. *Drugs*. 2016;76:363–74.
- Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec? *Drugs*. 2012;72:2319–25.
- Lamos EM, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389–400.
- 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 years patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:541–8.
- 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.
- 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.
- Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting 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.
- Garber AJ, King AB, Del Prato S, 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.
- 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, DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of Degludec versus Glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723–32.
- 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.
- Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr Pract*. 2011;17:563–7.
- Donner T, Munoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1405–13.
- 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.
- Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA*. 2014;311:2288–96.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Digenio A, Karve S, Candrilli SD, Dalal M. Prandial insulin versus glucagon-like peptide-1 added to basal insulin: comparative effectiveness in the community practice setting. *Postgrad Med.* 2014;126:49–59.
 36. LEADER Trial Investigators, Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
 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 3a, 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, Waldman 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. Chlup R, Runzis S, Castaneda J, Lee SW, Nguyen X, Cohen O. Complex assessment of metabolic effectiveness of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes beyond HbA1c reduction. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:153–9.

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

Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Update 2019)

Ingrid Schütz-Fuhrmann · Marietta Stadler · Sandra Zlamal-Fortunat · Birgit Rami-Merhar · Elke Fröhlich-Reiterer · Sabine E. Hofer · Julia Mader · Michael Resl · Martin Bischof · Alexandra Kautzky-Willer · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Dieses Positionspapier zur Anwendung der subkutanen Insulinpumpentherapie (CSII) bei Diabetes mellitus basiert auf aktueller Evidenz zu Sicherheit und Vor- und Nachteile der CSII, insbesondere im Hinblick auf glykämische Kontrolle, Hypoglykämie, ketoazidotische Entgleisung, Lebensqualität und Anwendung in der Schwangerschaft. Dieser Artikel beinhaltet die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft für die klinische Anwendung der Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Schlüsselwörter Insulinpumpentherapie · Leitlinie Diabetes mellitus · Kinder und Jugendliche mit Diabetes

Insulin pump therapy in children, adolescents and adults, guidelines (Update 2019)

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

Keywords Insulin pump therapy · Guidelines diabetes mellitus · Children and adolescents with diabetes

I. Schütz-Fuhrmann (✉)
 3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien, Österreich
ingrid.schuetz-fuhrmann@wienkav.at

M. Stadler
 Diabetes Research Group, King's College London, London, Großbritannien

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

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

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. 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

M. Bischof
 Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Österreich

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

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

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

Grundlagen

Bei der subkutanen Insulininfusion mit externen Insulinpumpen oder Insulinpumpentherapie (CSII) wird über eine externe Arzneimittelpumpe schnell wirksames Analog-Insulin über einen Katheter und eine subkutan platzierte Verweilkanüle, welche vom Patienten alle 2–3 Tage gewechselt wird, verabreicht. Die basale Insulinabdeckung (Basalrate) erfolgt durch die frei programmierbare kontinuierliche Abgabe von schnell wirksamem Analog-Insulin, wodurch die Injektion von Verzögerungsinsulin im Rahmen der intensivierten Insulintherapie (IIT) ersetzt wird. Bei Blutzuckerkorrekturen und zu den Mahlzeiten appliziert der Patient die anhand eines individuell berechneten Schemas erforderliche Insulinmenge per Knopfdruck aus dem Insulinreservoir der Pumpe (Bolus). Daher ist eine zusätzliche Insulinapplikation mit einem Insulinpen nur in Notfällen (Ketoazidose, Pumpendefekt) erforderlich. Die derzeit verfügbaren Insulinpumpen können den Blutzucker nicht messen (open-loop), daher sind regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen erforderlich.

Der entscheidende Unterschied zwischen CSII und IIT besteht in der Möglichkeit der genaueren physiologischeren Anpassung der Basalrate an den individuellen und circadianen Insulinbedarf sowie der exakteren Dosierbarkeit der Bolusgaben. Ziel ist es, über den gesamten Tagesverlauf eine möglichst physiologische Insulinsubstitution zu gewährleisten und damit eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle zu erreichen [1]. Rezent sind auch sensorunterstützte Pumpentherapien im Einsatz, welche eine Abschaltung der Insulinzufuhr (Unterbrechung der Basalrate) bei Hypoglykämie oder vor Erreichen des hypoglykämischen Schwellenwertes veranlassen. Die Kombination von CSII mit s.c. kontinuierlicher Glukosemessung in Echtzeit (sensorunterstützte Insulinpumpentherapie – SuP) mit Alarmen bei Hyper- bzw. Hypoglykämie erweitert die Therapieoptionen der CSII. Zugelassen durch die FDA wurde ein Hybrid Closed Loop System, welches auch auf Hyperglykämien durch Zuschaltung von Insulin reagiert. Seit Juni 2018 liegt eine CE-Zertifizierung für diese Pumpe vor.

Welche Vor- und Nachteile bietet die CSII?

Glykämische Kontrolle

Drei Metaanalysen (Evidenzklasse (EK) Ia) zeigten bei T1DM im Vergleich zu IIT eine verbesserte glykämische Kontrolle bei gleichbleibender Hypoglykämiefrequenz sowie einen reduzierten Insulinverbrauch unter CSII [2–4]. Möglicherweise profitieren Typ 1 Diabetiker, die unter IIT keinen ausreichend guten HbA1c-Wert erreichen konnten, hinsichtlich des HbA1c-Wertes besonders von der Umstellung auf CSII [5]. Die mittels kontinuierlicher s.c. Glukosemessung erfasste Hypoglykämie unter CSII und IIT war in einer rando-

misierten Crossover-Studie bei T1DM-Patienten unter CSII deutlich geringer als unter IIT bei vergleichbaren HbA1c-Werten und Hypoglykämie-Gesamtraten (EK Ib) [6].

Bei Kindern und Jugendlichen zeigten eine Metaanalyse (EK Ia) und ein systematisches Review (EK Ib) [7] ebenfalls eine verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zur IIT [8]. Die Verwendung der Insulinpumpe bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes hat in den letzten Jahren in allen Altersgruppen, insbesondere bei Kleinkindern, signifikant zugenommen. Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle, eine Reduktion von schweren Hypoglykämien, weniger ketoazidotische Entgleisungen sowie eine Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen beim Einsatz der Insulinpumpentherapie [9–13]. Wesentlich bei Kindern und Jugendlichen ist die Anpassung der Basalrate an die altersspezifischen physiologischen Erfordernisse [14, 15].

Bei Patienten mit T2DM liegt eine randomisierte kontrollierte Studie bei übergewichtigen Patienten vor. Dabei führte die Insulinpumpentherapie nach Optimierung der MDI-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes und zu einem geringeren Insulinbedarf bei gleichbleibendem Körpergewicht (EK Ib) [16]. CSII dürfte die metabolische Kontrolle vor allem bei Typ-2-Diabetikern mit initial schlechter metabolischer Kontrolle unter Basis-Bolustherapie mit dem Pen verbessern (EK Ia) [17].

Frequenz und Schwere von Hypoglykämien

Eine Metaanalyse von 22 Studien bei T1DM (1414 Patienten) fand eine deutliche Reduktion der Frequenz schwerer Hypoglykämien unter CSII gegenüber IIT, wobei die Hypoglykämie-Reduktion bei jenen Patienten am ausgeprägtesten war, die zuvor unter IIT die höchsten Hypoglykämieraten hatten (EK Ia) [18]. Eine zweite Metaanalyse inkludierte auch ältere Studien und fand bei CSII trotz besserer Einstellung als bei IIT die gleiche Inzidenz an Hypoglykämien (EK Ia) [3].

In der pädiatrischen Population wurde in longitudinalen Beobachtungsstudien gezeigt, dass die Behandlung mit Insulinpumpe mit signifikant weniger Hypoglykämien assoziiert war (EK Ib) [19].

Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie

Insulinpumpentherapie in Kombination mit kontinuierlicher subkutaner Glukosemessung (sensorunterstützte Pumpentherapie – SuP) führt im Vergleich zur funktionellen Insulintherapie mit Insulinpens zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei Erwachsenen und Kindern (STAR 3 Studie, [20–22] (EK Ib); Eurythmics Studie [23, 24] (EK Ib)).

Die Anwendung von sensorunterstützter CSII im Vergleich zu CSII mit konventioneller Blutzuckerselbstmessung wirkte sich bei Kindern mit neu mani-

festem T1DM günstig auf die glykämische Variabilität und die C-Peptid-Restsekretion aus und konnte bei jenen Kindern, die den Sensor regelmäßig trugen (d. h. mindestens einmal pro Woche), auch den HbA1c-Wert reduzieren (ONSET-Studie [25] (EK)).

Sensorgestützte CSII mit automatischer vorübergehender Abschaltung der Insulinzufuhr bei Hypoglykämiewarnung konnte die Häufigkeit von Hypoglykämien reduzieren (EK IIB) [26]. Insbesondere bei Patienten mit problematischen (und auch nächtlichen) Hypoglykämie hat sich dieses System im Hinblick auf Vermeidung von (schweren) Hypoglykämien als effektiv und sicher erwiesen, ohne dabei den HbA1c-Wert zu verschlechtern (EK Ib) [27], (EK Ib) [28], und sind daher vor allem bei Patienten mit schwerer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sinnvoll (EK Ib) [28], (EK III) [29]. Das in Österreich derzeit bereits verfügbare System mit Abschaltung bei prädiktiver Hypoglykämie-Warnung reduziert die Anzahl und Dauer der Hypoglykämien weiter [30]. Die Patienten müssen geschult werden, dass die extra Einnahme von Kohlehydraten nach Abschaltungen zu Hyperglykämien führen kann und dass die besten Resultate erzielt werden, wenn die Pumpe ohne zusätzliche Intervention durch den Anwender arbeitet [31, 32].

Ketoazidotische Entgleisungen

Unter CSII entsteht bei einem Ausfall der Insulinzufuhr (z. B. technischer Defekt, Katheterverschluss oder -dislokation) in kürzester Zeit ein absoluter Insulinmangel. Innerhalb weniger Stunden können daher klinische Anzeichen einer Ketoazidose auftreten [33].

Einige frühe Studien wiesen auf eine erhöhte Rate von Ketoazidosen unter CSII hin [34, 35] (EK IIB). Durch den technischen und medizinischen Fortschritt (Alarmsysteme der Insulinpumpen, Verbesserung des Materials von Kathetern und Insulinreservoir, Erfahrung mit der Betreuung von InsulinpumpenpatientInnen) hat die Häufigkeit von Ketoazidosen bei Insulinpumpentherapie abgenommen. Die aktuelle Datenlage zeigt klar, dass mit entsprechender Schulung des Patienten Ketoazidosen unter CSII bei Erwachsenen, Kindern und jugendlichen Patienten nicht häufiger auftreten als unter IIT [12, 36] (EK IIB).

Schwangerschaft und CSII

Ein Cochrane Review, das die CSII mit IIT bei schwangeren Diabetikerinnen verglich, kam zu dem Schluss, dass es bisher noch zu wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, um eine klare Aussage zu treffen, welche Art der Insulinzufuhr (CSII oder IIT) die günstigere sei (EK Ia) [37]. Eine weitere Metaanalyse von 6 randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus dem Zeitraum 1986 bis 1993 konnte zeigen, dass die CSII in der Schwangerschaft im Hinblick auf metabolische Kontrolle (HbA1c, Tagesinsulindosis), Schwangerschaftsverlauf (mittlere Schwan-

gerschaftsdauer, Früh- und Fehlgeburtenrate) und perinatales Outcome (Sectoraten, Geburtsgewicht, neonatale Hypoglykämie) gleichwertig zur IIT war (EK Ia) [38]. Auch kleinere Studien belegen die Gleichwertigkeit von CSII und IIT in der Schwangerschaft (EK IIB) [39]. Eine rezentere retrospektive Analyse legt sogar nahe, dass Patientinnen mit CSII in der Schwangerschaft niedrigere HbA1c-Werte bei vergleichbaren Hypoglykämie- und Ketoazidoseraten hatten [40].

Eine Ersteinstellung auf CSII in der Schwangerschaft war in einer kontrollierten Studie ohne Verschlechterung der glykämischen Kontrolle möglich, wobei das mütterliche und perinatale Outcome vergleichbar war mit jenem von Patientinnen unter IIT und Patientinnen, die bereits vor der Schwangerschaft CSII hatten (EK IIB) [41].

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage die CSII in der Schwangerschaft als gleichwertig zur IIT angesehen werden (EK Ia, IIB, III). Wenn eine Insulinpumpentherapie in der Schwangerschaft angestrebt wird, sollte dies bereits präkonzeptionell bei Kinderwunsch erfolgen, damit die Patientin in die neue Therapieform gut eingeschult und damit stabil ist. Siehe dazu auch Leitlinie „Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus“. Die Neueinstellung auf CSII während der Schwangerschaft ist sorgfältig abzuwägen und ist unter engmaschiger Betreuung und eingehender Schulung möglich.

Endpunkt Mortalität

Die zitierten Metanalysen lassen keine Aussagen zum klinischen Endpunkt zu (Teilnehmerzahl, Design, Studiendauer). Die Studie von Steineck et al. [42] (EK IIB), welche die Ergebnisse der Auswertung von Daten des schwedischen Diabetes-Registers darstellt (95 % aller schwedischen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1) zeigte, dass eine Insulinpumpentherapie nach Adjustierung relevanter Parameter, eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität im Vergleich mit Menschen mit intensiver Insulintherapie aufwies. Dabei unterschied sich der HbA1c nicht in den Gruppen. Die Rate an schweren Hypoglykämien war in der Pumpengruppe signifikant niedriger.

Besondere Möglichkeiten der variablen Insulinabgabe bei CSII

Bolusoptionen

In die Insulinpumpensoftware integrierte Boluskalkulationsprogramme berechnen unter Berücksichtigung von aktuellem Blutzucker, der vom Patienten geschätzten Kohlenhydratmenge, der individuell festgelegten Zielblutzuckerwerte und Korrekturfaktoren und des aus vorangegangenen Bolusgaben noch biologisch wirksamen Insulins die zu applizierende Insu-

lindosis. Konsequente Anwendung des Bolusrechners führte zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei jugendlichen Typ-1-Diabetikern (EK Ib) sowie bei pumpenerfahrenen Typ-1-Diabetikern (EK III) [43]. Die PatientInnen sollten die Bolusvorschläge regelmäßig kritisch überprüfen und dennoch weiterhin in der Lage sein, selbständig eine Bolusberechnung durchzuführen.

Insbesondere bei Kindern ist die Möglichkeit, kleine oder ev. gesplittete Boli abzugeben, je nach aktueller Nahrungsaufnahme, ein zusätzlicher Vorteil.

Überdies bieten Insulinpumpen auch verschiedene Bolusarten an, um eine optimale prandiale Insulinsubstitution zu ermöglichen. Die Anwendung eines dualen Bolus (z. B. 50% Insulin sofort, 50% über mehrere Stunden) bei Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index verbesserte die postprandiale Glykämie im Vergleich zu jenen T1DM-Patienten, welche einen normalen Bolus verwendeten (EK IIb) [44, 45].

Limitationen der CSII

Obwohl die Kosten der Insulinpumpentherapie höher sind als die einer Pentherapie (Material- und Schulungskosten), wird diese bei ausgewählten Patientengruppen als kosteneffektiv erachtet (vor allem über die verminderten Komplikationsraten bei HbA1c-Reduktion und weniger schweren Hypoglykämien) [46, 47]. Limitiert kann die Anwendung der Pumpentherapie durch Hautirritationen sein.

Lebensqualität

Die CSII erleichtert eine flexiblere Lebensführung im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, (Schicht-)Arbeit und Freizeitaktivitäten (Sport), da die CSII über eine höhere Variabilität der basalen und prandialen Insulinversorgung mehr Möglichkeiten für die Steuerung der Glykämie unter verschiedensten Alltagsbedingungen ermöglicht.

Die Mehrheit der Studien belegt eine verbesserte Lebensqualität und höhere Patientenzufriedenheit mit CSII, bei Erwachsenen mit T1DM [46, 48] (EK IIa, EK Ia), T2DM [16] (EK Ib), Kindern und Jugendlichen [48] (EK Ia), [49] (EK III), [50, 51] (EK IIa), insbesondere bei jenen, die die CSII bereits bei Diagnosestellung erhielten (ONSET-Studie) [25] (EK Ib).

Indikationen für die CSII bei Erwachsenen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA1c bzw. glykämische Variabilität) und Reduktion von schweren Hypoglykämien (Empfehlungsgrad A) insbesondere bei:
 - Dawn-Phänomen
 - Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft (sensorgestützte CSII erwägen)

- Neigung zu Hypoglykämien (Empfehlungsgrad B)
- (ausgeprägte) Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (eventuell auch sensorgestützte CSII erwägen)
- diabetische Polyneuropathie
- ausgeprägte Insulinresistenz
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport, Schichtarbeit etc.)

Indikationen für die CSII bei Kindern und Jugendlichen

- Verbesserung der Stoffwechselkontrolle (HbA1c bzw. glykämische Variabilität), Reduktion von Blutzuckerschwankungen und Reduktion von schweren Hypoglykämien (Empfehlungsgrad A) insbesondere bei:
 - Dawn-Phänomen
 - starken Blutzuckerschwankungen
 - sehr geringem Insulinbedarf
 - gestörter Hypoglykämiewahrnehmung
- Säuglinge und Kleinkinder (eventuell auch sensorunterstützte CSII erwägen)
- rezidivierende schwere Hypoglykämien (eventuell auch sensorunterstützte CSII erwägen)
- Nadelphobie
- Sondersituationen (z. B. Autismus, ketogene Diät etc.)
- Wunsch nach flexiblerer Lebensgestaltung (Sport etc.)

Mindestanforderungen an die CSII-Patienten bzw. deren Betreuungspersonen

- Fähigkeit zur korrekten Durchführung der Basis-Bolus-Therapie (IIT)
- Bereitschaft, an einer Schulung zur Insulinpumpenbehandlung (Bedienung der Pumpe, Einweisung in die CSII) teilzunehmen
- Bereitschaft zu regelmäßiger Blutzuckerselbstkontrolle (nüchtern, vor den Mahlzeiten, vor dem Schlafengehen, also mindestens 5 Messungen/Tag) oder der regelmäßigen Durchführung einer kontinuierlichen Glukosemessung (iCGM oder rtCGM)
- Bereitschaft zu regelmäßiger Protokollierung der Blutzuckermesswerte, BE und Bolusabgaben (ggf. auch computergestützt über die Schnittstellen von Blutzuckermessgeräten und Insulinpumpen) und Bereitschaft zu regelmäßigen ambulanten Kontrollen
- Bereitschaft und Möglichkeit zum elektronischen Download von Pumpendaten zur strukturierten Datenanalyse als Grundvoraussetzung zur Therapieüberprüfung und -anpassung

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums, welches über ein multidisziplinäres Team verfügen soll

- Erfahrung in der Betreuung von Typ-1-Diabetikern und CSII-Patienten im Rahmen eines multidisziplinären Teams
- Einrichtung einer Diabetesambulanz mit definierten Ambulanzzeiten für CSII
- Abhaltung einer Patientenschulung im Mindestumfang von 5 h bei Ersteinstellung:
 - Grundlagen der Pumpentherapie, Bedienung der Pumpe
 - Beherrschung von Notfällen: Hyper-/Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen
 - steriles Anlegen von Kathetern
 - Umstieg auf Pentherapie
- durchgehende Versorgungsmöglichkeit für Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

Empfehlungen für die Infrastruktur eines Insulinpumpenzentrums für Kinder und Jugendliche

- Erfahrung in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und CSII
- Abhaltung einer Schulung für Patienten, der Eltern und Betreuungspersonen (Lehrer, Kindergärtnerinnen, Tagesmütter etc.) im Mindestumfang von 5 h bei Ersteinstellung:
 - Grundlagen der Pumpentherapie, Bedienung der Pumpe
 - Beherrschung von Notfällen: Hyper-/Hypoglykämie, Ketoazidose, Alarmmeldungen
 - steriles Anlegen von Kathetern
 - Anwendung eines Insulinpens
- durchgehende Versorgungsmöglichkeit für kindliche und jugendliche Patienten mit Ketoazidose
- Infrastruktur für das computerbasierte Auslesen von Insulinpumpen, Blutzuckermessgeräten und Glukosesensoren

Evidenzklassen (EK)

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

Interessenkonflikt S. Zlamal-Fortunat hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Amgen, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Servier, Sanofi, Hipp. I. Schütz-Fuhrmann hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare erhalten: Medtronic, Roche, Dexcom, Ypsomed, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Abbott. B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, sanofi-aventis, Roche, Menarini, Boehringer Ingelheim. 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: Sanofi, Eli Lilly. J. Mader hat in den letzten 36 Monaten Honorare von folgenden Firmen erhalten: Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care. Forschungsgelder: A. Menarini Diagnostics, BBraun, Metronom Health, Novo Nordisk, 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 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, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. und R. Weitgasser Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. M. Stadler und M. Bischof geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group.. International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. *Diabetes Care*. 1991;14(1):55–60.
2. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7339):70.
3. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner 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. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005103.pub2>.
5. Retnakaran R, Hochman J, Devries JH, Hanaire-BROUTIN H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2590–6.

6. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005;28(3):533.
7. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present, and future of insulin pump therapy: better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med*. 2008;75(4):352–61.
8. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):52–8.
9. Bohn B, Karges B, Vogel C, Otto KP, Marg W, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Holder M, Plamper M, Wabitsch M, Kerner W, Holl RW, DPV Initiative. 20 years of pediatric benchmarking in Germany and Austria: age-dependent analysis of longitudinal follow-up in 63,967 children and adolescents with type 1 diabetes. 1. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e160971–2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160971>.
10. Sherr JL, Hermann JM, Campbell E, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, Maahs DM, Kapellen TM, Holman N, Tamborlane WV, Holl RW, Beck RW, Warner JT, T1D Exchange Clinic Network, DPV Initiative, National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. 2016;59(1):87–91. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3790-6>.
11. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA, Rami-Merhar B, Beck RW, Schober E, Tamborlane WV, Kapellen TM, Holl RW, T1D Exchange Clinic Network. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578–85. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3272-2>.
12. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen TH, Holl RW. 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.
13. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AK, Cho YH, Benitez-Aguirre PZ, Hing S, Donaghue KC. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e153033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153033>.
14. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):1–5.
15. Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: special needs for children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):255–61. <https://doi.org/10.1111/pedi.12491>.
16. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265–72.
17. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. 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;40(5):715–22. <https://doi.org/10.2337/dc16-2201>.
18. 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.
19. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(6):590–5.
20. 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.
21. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2403–5.
22. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):6–1120.
23. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28(10):1158–67.
24. 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. <https://doi.org/10.2337/dc16-2584>.
25. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. 2010;53(12):2487–95.
26. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008;51(9):1594–601.
27. Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1474.
28. 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.
29. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4160–2.
30. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(6):338–47.
31. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, Danne T. Let the algorithm do the work: reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (smartguard) in

- pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):173–82. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>.
32. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, Hood KK, Maahs DM. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018 diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018; <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.
 33. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(5):817–21.
 34. Knight G, Jennings AM, Boulton AJ, Tomlinson S, Ward JD. Severe hyperkalaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin pump. *Br Med J.* 1985;291(6492):371–2.
 35. Mecklenburg RS, Guinn TS. Complications of insulin pump therapy: the effect of insulin preparation. *Diabetes Care.* 1985;8(4):367–70.
 36. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(12):1149–54.
 37. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3>.
 38. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):447–56.
 39. Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(1):47–9.
 40. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(4):681–9.
 41. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1283–91.
 42. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S, Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ.* 2015;350:h3234. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3234>.
 43. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res.* 2008;36(5):1112–6.
 44. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(2):233–40.
 45. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1491–5.
 46. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):21–39.
 47. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(11):iii–iv, xi–xvi, 1–181.
 48. Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. Report No.: 12-EHC036-EF. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
 49. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol.* 2014;51(1):43–51.
 50. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(5):472–9.
 51. Lukacs A, Kiss-Toth E, Varga B, Soos A, Takac P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(1):48–52.

Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019)

Karin Schindler · Johanna Brix · Sabine Dämon · Friedrich Hoppichler · Alexandra Kautzky-Willer · Renate Kruschitz · Hermann Toplak · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

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

Die medizinische Ernährungstherapie ist integraler Teil des Diabetesmanagements und soll individualisiert und PatientInnen-zentriert erfolgen. Das Ziel ist die positive Beeinflussung des postprandialen Glukoseanstiegs sowie insgesamt des Glukose- und

Fettstoffwechsels, die Gewichtskontrolle sowie die Prävention bzw. Verzögerung von T2DM assoziierten Komplikationen.

Schlüsselwörter Körpergewicht · Kohlenhydratzufuhr · Proteinzufuhr · Fettzufuhr · Mikronährstoffe

Nutrition for diabetic patients (Update 2019)

Summary Evidence demonstrates that medical diabetes treatment has to be accompanied by lifestyle modifications. Structured nutrition interventions and increased physical activity will help patients to normalise, respectively maintain their body weight. The main target of a medical nutrition therapy aims at achieving normal or nearly normal blood glucose levels, prevention of delay of diabetes associated complications.

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

Abkürzungen

ADI	„Acceptable daily intake“
ALA	Alpha-Linolensäure
BMI	Body Mass Index
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
HDL	High density Lipoprotein
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCHF	low carb, high fat
LDL	Low density Lipoprotein
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

K. Schindler (✉) · A. Kautzky-Willer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
Österreich
karin.schindler@meduniwien.ac.at

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

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

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

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

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

Grundsatzstatement

Es besteht breiter Konsens, dass übergewichtige und adipöse Patienten mit Diabetes mellitus ihr Gewicht normalisieren sollten [1]. Um dies zu erreichen und das Gewicht auch zu halten, ist in der Regel eine Modifikation des Lebensstils, einschließlich des Ernährungs- und Bewegungsverhalten nötig [2]. Die positive Beeinflussung des Glukose- und Fettstoffwechsels, die Normalisierung des Körpergewichts und die Prävention bzw. Verzögerung von T2DM-assoziierten Komplikationen kann durch folgende ernährungstherapeutische Maßnahmen erreicht werden:

- Gemüse, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukten als grundlegende Kohlenhydratquellen.
- Eine Reduktion der Aufnahme von Mono- und Disacchariden (z.B. zuckerreiche Getränke, Süßigkeiten und Mehlspeisen) erleichtert das Erreichen einer ausgeglichenen bzw. negativen Energiebilanz und damit die Gewichtstabilisierung bzw. eine Gewichtsreduktion.
- Eine Reduktion der Fettzufuhr kann indiziert sein. Für die Auswirkung der Nahrungsfette auf den Stoffwechsel ist jedoch nicht nur die verzehrte Menge von Bedeutung, sondern die Fettqualität. Pflanzliche Öle, reich an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, sind den tierischen Fetten vorzuziehen.
- Für die Empfehlung einer dauerhaft erhöhten Proteinzufuhr zur Gewichtsnormalisierung gibt es derzeit noch unzureichende Evidenz.
- Die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen) ist ein wichtiger Faktor zur Erhaltung der Gesundheit von Typ 1 und Typ 2 Diabetikern. Die empfohlene tägliche Zufuhr unterscheidet sich nicht von jener für gesunde Erwachsene. Nährstoffdichte Lebensmittel (i. e. reich an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen) sollten daher bevorzugt werden.
- Der Konsum von alkoholischen Getränken sollte moderat sein (Frauen: maximal ein, Männer maximal zwei Getränke/Tag).

Fest steht, es gibt keine „One-Size-Fits-All“ Lösungen. Eine Ernährungstherapie muss individualisiert und vorurteilsfrei sein und vermittelt lebensmittelbasierte Empfehlungen [3, 4]. Studien, die gesamte Ernährungsmuster betrachten, geben Hinweise, dass eine mediterrane Ernährungsweise bzw. andere Ernährungsmuster, die ebenfalls reich an Gemüse, zuckerarmen Obst und Vollkornprodukten sind, einschließlich der Verwendung von Oliven- und/oder Rapsöl, sich günstig auf die glykämische Kontrolle und das kardiovaskuläre Risiko auswirken [5–9]. Den Patienten wird die Bedeutung der Portionsgrößen erklärt, ihre persönlichen Vorlieben und Bedürfnisse, kulturelle und religiöse Aspekte, sowie ökonomische Möglichkeiten werden in der Mahlzeitenplanung be-

rücksichtigt. Studien zeigen, dass eine Beratung durch Ernährungsfachkräfte mit einer effektiveren Senkung des HbA1c assoziiert ist [3]. Digitale und qualitätsgesicherte Programmangebote haben ebenfalls das Potential bei einer Ernährungsumstellung zu unterstützen [10].

Nährstoffaufnahme im Detail

Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Typ 1 und Typ 2 Diabetiker können zwischen 45 und 60% der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen. Kohortenstudien zeigen, dass Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Obst bevorzugt werden sollten. Der häufig beobachtete ungünstige Effekt einer stärkereichen Ernährung auf die Triglyzerid-Plasmaspiegel [11] kann vermieden werden, wenn die verzehrten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind. Daher sind Vollkorngetreideprodukte Weißmehlprodukten vorzuziehen. Eine tägliche Ballaststoffaufnahme von mindestens 25–29 g/d wird empfohlen. Höhere Aufnahmen waren mit größeren positiven Effekten assoziiert [12]. Die Hälfte der Ballaststoffe sollte in Form von löslichen Ballaststoffen aufgenommen werden (z. B. Pektine, Inulin). Diese finden sich vor allem in Gemüse und Obst. Der Verzehr von Ballaststoffen in Form von natürlichen Lebensmitteln ist dem von ballaststoffreichen Nahrungsergänzungsmitteln vorzuziehen.

Bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln ist neben dem Ballaststoffgehalt auch der Glykämische Index bzw. die Glykämische Last zu beachten. Der Einfluss von Nahrungskohlenhydraten auf die glykämische Antwort hängt von verschiedenen Faktoren wie aufgenommener Menge, Art und zellulärer Struktur, thermischer und/oder mechanischer Verarbeitung sowie gleichzeitigem Verzehr anderer Makronährstoffe ab [13]. Darüber hinaus wird die glykämische Antwort auf Nahrungsmittel auch von der Nüchternblutglukosekonzentration und dem Ausmaß der Insulinresistenz beeinflusst.

Glykämischer Index (GI), glykämische Last (GL)

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

mittels 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, was nicht immer die realen Verzehrgeohnheiten widerspiegelt. So entsprechen 50 g Kohlenhydrate aus Karotten einer Menge von 650 g, so dass der Verzehr einer üblichen Portion zwischen 100–150 g trotz des höheren GI geringe Auswirkungen auf den Blutglukose-Spiegel hat. Die Verzehrgeohnheiten werden im Konzept der GL berücksichtigt. Die GL errechnet sich aus dem Produkt der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion und dem GI [14].

Neben dem Einfluss des GI auf die metabolische Kontrolle wird auch eine generelle Reduktion der Kohlenhydrataufnahme zur Verbesserung der Stoffwechsellage diskutiert. Diese Reduktion wird üblicherweise dann unter dem Terminus „Low Carb Diät“ subsumiert. Der Ausdruck „low carb“ ist eigentlich falsch – es müsste „low carb high fat“ (LCHF) Diät genannt werden [15]. Nach derzeitigem Wissenstand spricht man von einer LCHF Diät, wenn 50–150 g Kohlenhydrate pro Tag verzehrt werden. Eine ketogene Diät, die Extremform der LCHF Diät, erlaubt einen Kohlenhydratverzehr von 20–50 g pro Tag [16, 17]. 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 [13, 18]. Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen gute Vergleichsstudien, ob eine LCHF-Ernährung einer „low fat, high carb“-Ernährung bei Patienten mit Diabetes wirklich zu bevorzugen ist. Eine Metanalyse zeigte, dass zumindest über einen kurzen Zeitraum eine LCHF-Diät zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung und zu einer Gewichtsabnahme bei Patienten mit T2DM führt [19]. Noch deutlicher sind diese Resultate bei einer ketogenen Diät sichtbar. Allerdings, wie bei allen extremen Ernährungsformen, ist die Therapieadhärenz eingeschränkt. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die meisten PatientInnen eine Kohlenhydratreduktion durch eine höhere Fettaufnahme kompensieren. Bei Nichtbeachtung der Qualität der Kohlenhydrate und Fette könnte das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigen.

Für alle Patienten mit einem Insulinmangeldiabetes, insbesondere einem Typ 1 Diabetes, ist eine ketogene Diät nicht zu empfehlen, da das Risiko einer Ketoazidose aufgrund einer zu drastischen Insulinreduktion nicht unterschätzt werden darf. Dies kann

besonders gefährlich sein, wenn diese Patienten mit SGLT2-Hemmern (bei Typ 1 Diabetes wäre dies allerdings „Off-Label“) behandelt werden.

Gesamt 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 [15].

Zucker

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

Eine Diät mit einem hohen Anteil an Haushaltszucker (>20% der Gesamttagesenergie) führt sowohl bei Nicht-Diabetikern als auch bei Personen mit Metabolischem Syndrom zu erhöhten Plasma-Triglyzeriden [20]. Die Reaktion der Triglyzeride auf Nahrungszucker ist abhängig von der aufgenommenen Menge und dem gleichzeitigen Konsum anderer Lebensmittel. Dem Zuckerkonsum von Patienten mit einem Metabolischen Syndrom (hohe Plasma-Triglyzerid-, niedrige HDL-Cholesterinspiegel) muss besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Süßstoffe

Süßstoffe können das Erreichen einer negativen Energiebilanz unterstützen [21]. Sie sind nach derzeitigem Wissen, wenn der „Acceptable Daily Intake“ (ADI) nicht überschritten wird, unbedenklich. Ein möglicher negativer Einfluss auf das Mikrobiom und die Glukosetoleranz wird diskutiert [22]. Für eine endgültige Aussage bedarf es jedoch weiterer Forschung. Es ist jedenfalls darauf zu achten, dass die kalorische Einsparung durch die Verwendung von nicht-kalorischen Süßstoffen und Süßungsmitteln nicht über andere Lebensmittel oder Getränke kompensiert wird.

Nahrungsfette und Fettsäuren

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

Maximal 10% der täglichen Gesamtenergiezufuhr 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 [23].

Fischöl-Supplemente können bei Patienten mit T2DM die Triglyzerid-Spiegel senken [24]. Eine generelle Supplementierung mit Fischölen bei Patienten mit Diabetes ohne ein kardiovaskuläres Risiko kann aber derzeit nicht empfohlen werden [25].

Eine tägliche Aufnahme von 5 g und mehr Transfettsäuren erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 25% [26]. In verschiedenen Studien wurde ein LDL-Cholesterin steigernder 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 jedoch andere mögliche Quellen für Transfettsäuren wie Fast-food-Produkte und fettreiche Backwaren.

Cholesterin

Die Cholesterinaufnahme sollte auf 300 mg/d beschränkt werden. Bei erhöhtem LDL-Cholesterin kann die weitere Einschränkung der Aufnahme von Nahrungscholesterin sinnvoll sein. Allerdings werden interindividuell erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Cholesterinaufnahme und -serumspiegeln beobachtet, weshalb auch die Reaktion auf eine Reduktion der Cholesterinzufuhr sehr unterschiedlich ist [27].

Die gleichzeitige Reduktion der Aufnahme von Nahrungsfett, gesättigten Fettsäuren und Cholesterin resultiert in einer sehr deutlichen Abnahme des LDL-Cholesterins, obgleich auch eine geringfügige Abnahme des HDL-Cholesterins beobachtet wird. Jedoch überwiegt der positive Effekt der Senkung des LDL-Cholesterins. Eine fettreduzierte Kost, die zusätzlich reich an pflanzlichen Lebensmitteln ist, kann Gesamt- und LDL-Cholesterin deutlicher senken als eine lediglich fettreduzierte Diät [28, 29].

Protein

Der Anteil der täglichen Proteinaufnahme an der Gesamtenergieaufnahme kann bei Patienten ohne Anzeichen einer Nephropathie 10–20% betragen. Die durchschnittliche Proteinaufnahme der österreichischen Bevölkerung liegt deutlich über der empfohlenen Zufuhr (1–2 g/kgKG/d, Ernährungsbericht vs. empfohlen 0,8 g/kgKG D-A-CH Empfehlungen), weshalb man auch bei Diabetikern von einer ausreichenden Versorgung ausgehen kann. Lediglich während einer energiereduzierten Diät zur Gewichtsabnahme ist darauf zu achten, dass die adäquate Proteinaufnahme sichergestellt ist.

Inwiefern eine höhere Proteinaufnahme (>20% der täglichen Energieaufnahme) sich langfristig auf die Entwicklung einer Nephropathie auswirkt, ist noch nicht endgültig geklärt. Die Proteinaufnahme in den üblichen Mengen (≈ 1 g/kgKG) erscheint sicher [30, 31]. Eine Beschränkung der Proteinaufnahme verzögerte die Entwicklung der Albuminurie und die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Bei Typ 1 Diabetikern mit diabetischer Nephropathie ist eine geringere Proteinaufnahme mit einer verringerten Albuminurie und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verbunden. Der Blutglukosespiegel wird durch die Proteinaufnahme nicht erhöht, allerdings stimuliert Nahrungsprotein die Insulinsekretion [32].

In den letzten Jahren wurde der Einfluss einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme sehr kontroversiell diskutiert. Energiereduzierte, proteinreiche vs. kohlenhydratreiche Diäten über sechs Monate resultierten bei Gesunden in einer signifikant besseren Gewichtsabnahme [33]. Eine randomisierte Langzeitstudie untersuchte den Einfluss einer proteinreichen Ernährung (30 E% Protein) versus eine kohlenhydratreiche Ernährung (15 E% Protein) auf das Körpergewicht von Probanden mit T2DM. Die proteinreiche Ernährung hatte keinen signifikant besseren Einfluss auf das Körpergewicht und den Bauchumfang [30]. Es ist anzumerken, dass eine Proteinanteil von 30% an der Gesamtenergieaufnahme nicht praktikabel zu sein scheint – im Mittel lag die Proteinaufnahme zwischen 20 und 21 E% [30]. 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.

Mikronährstoffe und pflanzliche Nahrungsergänzungen

Vitamine

Die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen (Vitaminen und Spurenelementen) ist ein wichtiger Faktor zur Erhaltung der Gesundheit von Typ 1

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

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

Da Diabetes mit erhöhtem oxidativem Stress verbunden ist, erscheint es möglich, dass bei schlecht kontrolliertem diabetischem Stoffwechsel der Bedarf an Antioxidantien erhöht ist. In verschiedenen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen der Antioxidanzzufuhr und dem KHK-Risiko gefunden [34, 35]. Die deutlichste Beziehung bestand für Tocopherole und β -Karotin, der Effekt der Ascorbinsäure war weniger ausgeprägt. Klinische Studien, die den Effekt einer Tocopherol-Supplementierung in der Sekundärprävention der KHK untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Supplementierung mit β -Karotin zeigte keinen positiven Effekt, bei Rauchern wurde sogar ein höheres Krebsrisiko gefunden. Eine Supplementierung mit Antioxidantien kann derzeit aufgrund ungeklärter Effektivität und unbekannter Langzeitfolgen nicht empfohlen werden [35].

Vor allem Schwangeren, Stillenden, älteren Patienten und solchen, die eine energiereduzierte Diät 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.

Spuren- und Mengenelemente

Zink

Zink ist als Co-Faktor der Superoxiddismutase im Radikalstoffwechsel von Bedeutung. Eine Supplementierung kann Störungen der Wundheilung positiv beeinflussen [36]. Die Evidenz für eine Supplementierung bei Diabetikern ist als unzureichend anzusehen [37].

Chrom

Eine nicht ausreichende Chromzufuhr wird mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht. Zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten einen günstigen Effekt auf den Blutzucker. In einer rezenter Studie wurde HbA1c nicht durch eine Supplementierung mit Chrom-Picolinat verbessert [38]. Die Evidenz für eine Supplementierung ist als unzureichend anzusehen.

Selen

Der Selenstatus wird im Zusammenhang mit einem Diabetesrisiko und einem möglichen positiven Einfluss auf die glykämische Kontrolle von Diabetikern diskutiert. Sowohl ein niedriger als auch ein hoher Selen-Plasmaspiegel scheinen sich ungünstig auszuwirken (U-förmiger Zusammenhang). In der Metaanalyse von Rayman wird festgehalten, dass die Evidenz für eine routinemäßige Supplementierung von Selen nur unzureichend ist [39].

Kalzium und Magnesium

Bei älteren Patienten mit T2DM, vor allem mit niedrigem BMI, wurde eine höhere Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen gefunden [40]. 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, [41, 42] und mit T2DM und assoziierten Komorbiditäten [43, 44] in Zusammenhang gebracht. Die ausreichende Magnesiumaufnahme scheint die Progression einer eingeschränkten Glukosetoleranz zu T2DM zu verzögern [45, 46]. Die Magnesiumaufnahme im obersten Quartil ($\geq 195,6$ mg/d) mit einem günstigen Effekt auf das Diabetesrisiko der Studie von Hata et al. [45] liegt deutlich unter der von den D-A-CH Fachgesellschaften empfohlenen Magnesiumaufnahme mit 300 mg/d bzw. 350 mg/d für Männer [47]. Die Evidenz für eine Magnesiumsupplementierung bei Typ 2 Diabetikern ist unzureichend.

Pflanzliche Nahrungsergänzungen

Die Verwendung von komplementären und alternativmedizinischen Produkten wird von vielen Patienten gewünscht. Zimt ist eine der von Diabetikern am häufigsten verwendeten pflanzliche Nahrungsergänzungen [48]. Zimt werden antioxidative, antiinflammatorische und antibakterielle Eigenschaften zugeschrieben. Bisher sind mehr als 200 Zimtarten bekannt [49]. Diese unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihrer Inhaltsstoffe zum Teil signifikant. Dies und die Abhängigkeit des Gehalts der Inhaltsstoffe von Klima, Wetter, Bodenbeschaffenheit und Variationen in der Herstellung machen eine Standardisierung (d.h. immer gleicher Gehalt der Wirksubstanz) von Zimt schwierig. Die Verwendung größerer Mengen von Zimt, der zum Würzen beim Kochen und Backen verwendet wird, kann daher nicht zielführend sein.

Die Wirkung von Zimt auf die glykämische Kontrolle wurde bisher in unterschiedlicher Dosierung an kleinen Studienpopulationen mit unterschiedlicher Dauer (40 Tage–4 Monate) untersucht. Die Ergebnisse

sind entsprechend inhomogen. Die Evidenz für eine Empfehlung der Supplementierung mit Zimt reicht nicht aus [49].

Die im Tierversuch gefundenen toxischen Effekte auf die Nierenfunktion werden kontrovers diskutiert [49]. Cassia-Zimt enthält darüber hinaus Cumarin, weshalb sich eine längerdauernde Einnahme auf die Blutgerinnung auswirken kann. Ceylon-Zimt hingegen enthält geringere Mengen Cumarin [49].

Der im Hafer enthaltene lösliche Ballaststoff β -Glucan zeigt in Studien positive Auswirkungen auf das Glukose- und Lipidprofil bei Patienten mit T2DM. Die Aufnahme von 3 g/d β -Glucan, enthalten in rund 60 g Hafer, kann bei positivem Wirkungsprofil für Typ 2 Diabetiker empfohlen werden. Für Typ 1 Diabetiker fehlen noch entsprechende Daten [50].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt H. Toplak hat Vorträge für die Firma Insu-med absolviert und Forschungsunterstützung durch die Firma Almased erhalten. K. Schindler, J. Brix, S. Dämon, F. Hop-pichler, A. Kautzky-Willer, R. Kruschitz und B. Ludvik geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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

Literatur

- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1).
- EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:373–94.
- American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S46–S60. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>.
- Davis RM, Hitch AD, Salaam MM, Herman WH, Zimmer-Galler IE, Mayer-Davis EJ. TeleHealth improves diabetes self-management in an underserved community: Diabetes TeleCare. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1712–7. <https://doi.org/10.2337/dc09-1919>.
- Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18(7):1292–9.
- Martinez-Gonzalez MA, Zazpe I, Razquin C, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, Toledo E, Ros E, Munoz MA, Recondo J, et al. Empirically-derived food patterns and the risk of total mortality and cardiovascular events in the PREDIMED study. *Clin Nutr*. 2015;34(5):859–67.
- Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: A systematic review. *Front Public Health*. 2015;3:69. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00069>.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5(8):e8222. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>.
- Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*. 2018 <https://doi.org/10.1136/bmj.k2396>.
- Saslow LR, Summers C, Aikens JE, Unwin DJ. Outcomes of a digitally delivered low-carbohydrate type 2 diabetes self-management program: 1-year results of a single-arm longitudinal study. *Jmir Diabetes*. 2018;3(3):e12. <https://doi.org/10.2196/diabetes.9333>.
- Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(3 Suppl):577S–82S.
- Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: A series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31809-9).
- Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: Role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ*. 2018;361:k2340. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2340>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1) <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>.
- 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>.
- Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr*. 2008;138(6):1039–46. <https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1039>.
- Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med*. 2011;9:123.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181–6.
- Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: Evidence, controversies, and

- consensus for guidance. *BMJ*. 2018;361 <https://doi.org/10.1136/bmj.k2139>.
24. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35(2):434–45. <https://doi.org/10.2337/dc11-2216>.
 25. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, 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/NEJMoal804989>.
 26. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: A prospective population-based study. *Lancet*. 2001;357(9258):746–51.
 27. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146–55.
 28. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):725–33.
 29. Schaefer EJ. Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: Summary. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5 Suppl):1655S–6S.
 30. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, Robinson E, Moyes SA, Mann JI. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: A randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(4):905–14. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2461-0>.
 31. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: A 12 month randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(4):731–40.
 32. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1040–7.
 33. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2074–81.
 34. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.
 35. Hasanain B, Mooradian AD. Antioxidant vitamins and their influence in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2002;2(5):448–56.
 36. 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>.
 37. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD1273. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001273.pub3>.
 38. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FGA, Groenier KH, Gans ROB, Meyboom-de Jong B, Bakker SJL, Bilo HJG. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese western population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29(3):521–5.
 39. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9).
 40. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index-A population-based study. *Bone*. 2006;39(2):385–91. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.01.143>.
 41. 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>.
 42. 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>.
 43. Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074355>.
 44. Haglin L, Tornkvist B, Backman L. Prediction of all-cause mortality in a patient population with hypertension and type 2 DM by using traditional risk factors and serum-phosphate, -calcium and -magnesium. *Acta Diabetol*. 2007;44(3):138–43. <https://doi.org/10.1007/s00592-007-0254-6>.
 45. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: The Hisayama Study. *Diabet Med*. 2013;30(12):1487–94. <https://doi.org/10.1111/dme.12250>.
 46. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2116–22. <https://doi.org/10.2337/dc11-0518>.
 47. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl. Frankfurt/Main: Umschau Verlag; 2012. 4. korrigierter Nachdruck.
 48. 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;12:2. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-2>.
 49. Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: Is continued use safe and effective? *Nutr J*. 2014;13:102. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-102>.
 50. Shen XL, Zhao T, Zhou Y, Shi X, Zou Y, Zhao G. Effect of oat beta-Glucan intake on Glycaemic control and insulin sensitivity of diabetic patients: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016;8(1) <https://doi.org/10.3390/nu8010039>.

Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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 Patienten 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 Energieverbrauchs 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.

Der positive Effekt von Bewegung steht in direktem Verhältnis zum Grad der erreichten kardiorespiratorischen Fitness, der erreicht wird, und hält nur so lange an, wie diese aufrechterhalten werden kann. Der Effekt von Bewegung ist alters- und geschlechtsunabhängig und reproduzierbar. Körperliches Training im Speziellen hat die Potenz nicht nur positiven Einfluss auf die Glykämie durch Verbesserung der Insulinresistenz und funktionelle Verbesserung der Insulinsekretion zu nehmen, sondern ist auch in der Lage, das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Inaktivität per se gilt unabhängig vom Konstrukt der körperlichen Aktivität als Risikofaktor. Insbesondere langandauernde sitzende Tätigkeit soll vermieden werden.

Angeleitete Bewegungsprogramme sind bestens geeignet, um ein ausreichendes wöchentliches Ausmaß an gesundheitsfördernder körperlicher Aktivität zu erreichen. Großes Potential liegt in standardisierten, regionalen Bewegungsangeboten, jedoch gibt es aktuell noch viele Barrieren in der Verordnung von körperlicher Aktivität. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, fordert die Österreichische Diabetes Gesellschaft die Position des Bewegungsberaters als fixen Bestandteil eines multidisziplinären Behandlungsansatzes.

Schlüsselwörter Körperliche Aktivität · Inaktivität · Standardisierte Bewegungsprogramme · Kardiovaskuläres Risiko · Bewegungsberatung

Lifestyle: physical activity and training as prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)

Summary Lifestyle in general and particularly health enhancing physical activity is known to be an im-

C. Francesconi (✉)
Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
2534 Alland, Österreich
claudia.francesconi@pensionsversicherung.at;
c.francesconi@gmx.at

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

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

C. Lackinger
Österreichische Gesellschaft für Public Health, Wien,
Österreich
christian.lackinger@meduniwien.ac.at

portant component in the prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus.

To gain substantial health benefits a minimum of 150 min of moderate or vigorous intense aerobic physical activity and muscle strengthening activities per week are needed. Additionally, inactivity should be recognised as health hazard and prolonged episodes of sitting should be avoided.

Exercise in particular is not only useful in improving glycaemia by lowering insulin resistance and positively affect 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. The effect of exercise is independent of age and gender. It is reversible and reproducible.

Supervised exercise classes are well known to be attractive for adults to reach a sufficient level of health enhancing physical activity. The potential of regional, standardised exercise programmes could have been shown, although existing barriers to entry must be reduced. To tackle this public health challenge and 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.

Keywords Health enhancing physical activity · Standardised exercise programme · Cardiovascular 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 Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) von Bewegung als Ergänzung zur herkömmlichen Therapie. Die Ursache liegt in der dieser Erkrankung zugrunde liegenden Insulinresistenz, welche sowohl durch Ausdauer- als auch durch Krafttraining grundlegend beeinflusst werden kann [1–7].

Durch Ausdauertraining kommt es zur effizienteren Aufnahme und Verstoffwechslung von Glukose in der Muskelzelle. Da die Muskulatur 50–70% der aufgenommenen Glukose verbraucht, ist eine weitgehende Normalisierung des Glukosestoffwechsels in der Muskelzelle essentiell für eine Verbesserung der Insulinresistenz insgesamt [8, 9]. Krafttraining kann über einen zusätzlichen Glukosetransporter die Aufnahme in die Zelle verbessern und bewirkt durch Zunahme der Muskelmasse vor allem eine Bedarfserhöhung und eine Steigerung des Grundumsatzes, verbunden mit einer positiven Beeinflussung der Gewichtsentwicklung (Gewichtsreduktion), was vor allem bei zumeist sarkopenen, adipösen Stoffwechselfpatienten von Vorteil ist. Zusätzlich kommt es durch die erhöhte Muskelmasse zu besserer Gelenks- und Wirbelsäulensta-

bilität, 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 [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, aber die gesundheitlichen Effekte von körperlicher Aktivität mit leichter Intensität sind deutlich geringer als jene mit mittlerer oder hoher Intensität [16].

Gegenwärtig gibt es in Österreich eine einzige Studie, 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 Medizinstudenten erreicht diese nur eine Minderheit [17]. Im Euro Heart Survey wurde gar gezeigt, dass 86% der männlichen und 94% der weiblichen Patienten 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).

Die Empfehlungen für Umfang und Intensität von körperlicher Aktivität von Seiten der Österreichischen Diabetes Gesellschaft lauten in Analogie zu den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [22–27] (ADA level A, CDA Grade B level 2, NVL A): siehe Tab. 1.

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.

Die gezielte Beratung, das Erarbeiten persönlicher Zielsetzungen, das Protokollieren der Aktivitäten, Kontrolle und Besprechung der Protokolle sowie kontinuierliche Motivation dienen dem niederschwel-

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

<i>Aerobe Aktivität</i>	
Umfang mit mittlerer Intensität	≥150 min pro Woche
Oder Umfang mit höherer Intensität Regelmäßigkeit	≥75 min pro Woche ≥ 3 × pro Woche
<i>Muskelkräftigende Aktivität</i>	
Regelmäßigkeit	≥2 × pro Woche
Intensität	Hypertrophie- oder Kraftausdauertraining
Umfang	9 Muskelgruppen mit jeweils 4 Sätzen pro Woche
Inaktivität	Jede Bewegung ist besser als keine. Regelmäßige körperliche Aktivität muss in den Alltag integriert werden

ligen Zugang und der Überwindung von Widerständen von Seiten der Patienten (CDA Grade B Level 2). Jedenfalls soll eine möglichst genaue Bewegungsanleitung mit dem Patienten besprochen werden, um die Umsetzung zu erleichtern [28, 29]. 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 Typ 2 Diabetes mellitus, jedoch muss auf bestehende Komorbiditäten Rücksicht genommen werden, um Schäden zu vermeiden [30, 31]. Diabetische makro-/mikrovaskuläre Komplikationen, die eine spezielle Abklärung bzw. Aufklärung des Patienten 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 der Patient über die Möglichkeit einer durch Bewegung ausgelösten Unterzuckerung aufgeklärt und die entsprechenden Gegenmaßnahmen besprochen werden (ADA ohne Angabe von Evidenzgrad, CDA Grad D + Consensus).

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

Routinemäßige Belastungsuntersuchungen bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne koronare Herzkrankheit werden nicht empfohlen [32]. Ein Bewegungsprogramm mit leichter oder mittlerer Intensität kann bei asymptomatischen Patienten 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 Personen mit T2DM. Für eine effiziente und risikoarme Trainingssteuerung, der Dokumentation des Trainingserfolgs, sowie zur Objektivierung des wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktors körperliche Leistungsfähigkeit ist eine maximale Ergometrie unabdingbar [33].

Inaktivität

Inaktivität wurde lange Zeit als das untere Ende eines Aktivität-Kontinuums gesehen, jedoch ist diese Betrachtung nicht mehr zeitgemäß [34, 35]. Das Ausmaß der Inaktivität beträgt in Europa bereits mehr als 40 h pro Woche [36]. 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 [37]. 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 [38–41]. 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 [42]. 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 [43, 44]. Selbst in

Tab. 2 Übersicht über die Tätigkeiten in der Bewegungsberatung

		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		✓	✓

den wenigen Fällen, wo geeignete, zielgruppenspezifische Bewegungsprogramme vorhanden sind, gibt es viele Barrieren in der Empfehlung dieser Programme [45]. Als häufige Barrieren werden oft genannt: Zeitmangel (92%), fehlende Standardisierung des Schnittstellenmanagements (88%) oder geringe Patientencompliance (32%) [46]. Jedoch wurde bereits gezeigt, dass knapp 50% der Patienten in einer Diabetes-Ambulanz Interesse an einem zielgruppenspezifischen Bewegungsprogramm haben. Immerhin knapp ¼ aller Patienten hat in weiterer Folge ein Bewegungsprogramm aktiv in Anspruch genommen [43].

Als Lösungsansatz fordert die ÖDG die Position des Bewegungsberaters zu etablieren und beruft sich auf eine breite Evidenz betreffend „exercise referral“ und „exercise prescription“ [47–52]. Das ÖDG-Positionspapier zum Bewegungsberater basiert auf dieser breiten Evidenz und leitet daraus folgende Handlungsfelder ab:

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

Nach einer erfolgreichen Erstberatung sind quartalsweise Folgeberatungen geplant.

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

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

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

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;30;119(25):3244–62. Jun.
2. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezair 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;291:99–107.
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. *DiabetMed*. 2013;30(2):233–8. Feb.
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. Aug.
5. Blüher M, Bullen JWJ, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klötting 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, Blüher 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. Apr.
 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, Iglseider B. Combined endurance and resistance training during geriatric day care improve exercise capacity, balance and strength. *Sports Orthopaedics and Traumatology (Tallahass Fla)*. 2018;34(1):15–22.
 14. U.S. Department of Health Human services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2007 [11. Nov. 2013]; Available from: Accessed Februar 10 2013.
 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, Ring-Dimitriou S, Schober P, Halbwachs C, Samitz G, Miko H, et al. Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich; 2010.
 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, Hämäläinen 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. May.
 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. Feb.
 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;11;368(9548):1673–9. Nov.
 22. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med Econ. IEEE Trans Med Imaging*. 2014;25;91(16):22. Aug.
 23. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11–63.
 24. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006 Jun;23(6):579–93.
 25. 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.
 26. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy—the public health message. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(4):e24–8. Aug.
 27. Weitgasser R, Niebauer J. [Life-style modification]. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Dec;124 Suppl 2:7–9.
 28. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006 Feb;16 Suppl 1:3–63.
 29. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes. Evidence and guidelines. *Diabet Med*. 2007;24:809–16.
 30. 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;8;170(20):1794–803. Nov.
 31. Lackinger C, Lamprecht T, Winhofer Y, Kosi L, Kautzky-Willer A. Recruitment of patients with type 2 diabetes for target group specific exercise programs at an Outpatient Department of a Medical University: A factor analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(11–12):350–3. Jun.
 32. 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.
 33. 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 Testing (FIT) Project. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):755–62.
 34. Department of Health. sPhysical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines for Adults. Australia: years). Canberra; 2014. S. 18–64.
 35. 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.
 36. Ng SW, Popkin BM. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obes Rev*. 2012;13(8):659–80.
 37. 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;9:128.
 38. 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.
 39. Dunstan DW, Howard B, Healy GN, Owen N. Too much sitting—a health hazard. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):368–76.
 40. 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.
 41. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38–S50.
 42. 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 health-

- care professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(8):2532–53. Aug.
43. 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. Sep.
 44. 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.
 45. 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>
 46. 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.
 47. Harrison RA, Roberts C, Elton PJ. Does primary care referral to an exercise programme increase physical activity one year later? A randomized controlled trial. *J Public Health (oxf)*. 2005;27(1):25–32. Mar.
 48. 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. Mar.
 49. 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.
 50. 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;8;124(1338):44–54. Jul.
 51. 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. Jan.
 52. 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. Aug.

Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019)

Helmut Brath · Susanne Kaser · Christian Tatschl · Peter Fasching

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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 stehen Varenicline, Nikotinersatztherapie und Bupropion zur Verfügung. Sozioökonomische und psychische Faktoren spielen für Rauchen und Rauchstopp eine wichtige Rolle.

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 · Alkohol · Diabetes mellitus

Smoking, alcohol and diabetes (Update 2019)

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.

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 · Alcohol · Diabetes mellitus

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% (Män-

H. Brath (✉)
 Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz,
 Gesundheitszentrum Wien-Süd,
 Wienerbergstraße 13, 1100 Wien, Österreich
helmut.brath@wgkk.at

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

Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, Medizinische
 Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

C. Tatschl
 The Telic Nutshell. Gesundheitskommunikation mit Sinn
 e.U., Wien, Österreich

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

ner) 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].

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 [13]. 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 [14]. Gewichtszunahme und passager erhöhtes Diabetesrisiko reduzieren den Nutzen des Rauchstopps somit nicht.

Zur Basisdiagnostik des Rauchverhaltens sollte der Grad der körperlichen Abhängigkeit mittels des Fagerström-Tests erhoben werden [15]. 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.

Nikotinersatztherapie erhöht den Erfolg einer Raucherentwöhnung im Schnitt um 50 bis 70% [16], Varenicline 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: 21,8%, 16,7%, 15,7%, 9,4%) [17].

Eventuelle Nebenwirkungen sind zu beachten. Varenicline wurde hinsichtlich Wirkung und Sicherheitsprofil bei Menschen mit und ohne Diabetes verglichen und zeigte vergleichbare Erfolgsquoten und ein vergleichbares günstiges Nebenwirkungsprofil [18].

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 [19], 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 ($p<0,0001$).

Ein großer nationaler Diabetes Audit in Australien [20] 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 [21] wurde bei Menschen mit Typ 2 Diabetes eine starke Assoziation zwischen Depression und Rauchen gefunden. 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 deswegen 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 Alkoholfuhr für Patienten mit Diabetes mellitus als nicht gesundheitsschädigend, sondern hinsichtlich des kardiovaskulären Systems als eher Krankheits-protektiv gesehen [22]. 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 [23]. 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“ pro Tag freigegeben, für Männer maximal zwei, wobei auf das erhöhte Hypoglykämierisiko unter Alkoholeinfluss besonders hingewiesen wird [24]. 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 [25].

Neuere Forschung zum Thema Alkoholkonsum geht aber eher von einem „negativen Selektionsbias“ hinsichtlich vorbestehendem Gesundheitszustand und/oder sozialem Status bei „völlig abstinenten“ Personen mit Null Alkoholkonsum aus, zudem nimmt man auch ein „Under-Reporting“ der Alkoholfuhr bei epidemiologischen Studien an. In diesem Sinne werden gesundheitsfördernde Effekte von Alkohol prinzipiell verneint und die medizinischen Folgeschäden in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt [26]. In einer rezenten großen internationalen epidemiologischen Studie 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 [27]. 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 alkohol-assoziierten 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“) [27]. 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 [28]. Als

Mediator dafür wird das Zwischenprodukt des Alkoholabbaus Acetaldehyd angeschuldigt, welcher laut aktueller Grundlagenforschung dosisabhängig die DNA schädigen dürfte [29].

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) [30]. 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 [31]. 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 [32].

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 und P. Fasching geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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 May 13;389(10082):1885–1906
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;8;377(9760):139–46. Jan.
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;24;360:j5855. Jan.
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;8;311(2):183–92. Jan.
5. Clair C, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin

- Alc in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2250–5. Oct.
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. Dec.
 7. Carter BD, Freedman ND, Jacobs EJ. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;28;372(22):2170. May.
 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. Jun.
 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. Jan.
 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. Nov.
 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;16;379(7):633–44. Aug.
 13. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ. IEEE Trans Med Imaging*. 2012;10;345:e4439. Jul.
 14. 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;16;379(7):623–32. Aug.
 15. Schumann A, Rumpf HJ, Meyer C, et al. Deutsche Version des Fagerström-Test für Nicotine Dependence (FTND-G) und des Heaviness of Smoking Index (HSI-G). In: Rist A, Rist F, Kufner H, Hrsg. Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version, Bd. 3. Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen: Glöckner; 2003. 00 Mannheim.
 16. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art.no.: CD000146. Last update: November 01. 2007
 17. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin StL, 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;18;387(10037):2507–20. Jun.
 18. 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. Jan.
 19. 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.
 20. 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;18;8(1):7846. May.
 21. 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. Jan.
 22. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Col Cardiol*. 2001;38:1836–42.
 23. 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: 835–843. Doi:10.1007/s00508-017-1235-6
 24. American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl.1): S38–S50. Doi.org/10.2337/dc18-S004
 25. 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, Nov 13. <https://doi.org/10.1111/acer.13924> (Epub ahead of print)
 26. Macdonald H. The case for calling alcohol a drug. *BMJ* 2018; 363:k4370. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4370> (published online first 18 October 2018)
 27. 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: 1015–1035. Doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2 (published online August 23, 2018)
 28. Jiang H, et al. Temporal associations of alcohol and tobacco consumption with cancer mortality. *Jama Netw Open*. 2018;1(3):e180713.
 29. Garaycochea I, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. *Nature*. 2018;553:171–6.
 30. 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 Endocrinology* 2018; 179: 299–306. Doi.org/10.1530/EJE-18-0351
 31. Fuster D, Samet JH. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 1251–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715733>
 32. 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, published online Dec. 2018. <https://doi.org/10.1002/oby.22316>

„Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019)

Hermann Toplak · Deborah Raphaela Leitner · Jürgen Harreiter · Friedrich Hoppichler · Thomas C. Wascher · Karin Schindler · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung Adipositas und Typ-2-Diabetes werden seit einigen Jahren vermehrt unter dem Namen „Diabesity“ zusammengefasst. Das trägt dem Umstand Rechnung, dass die Adipositas dem Diabetes in den meisten Fällen häufig vorangeht und wohl der wichtigste Faktor in der weltweiten Zunahme des Typ-2-Diabetes ist. Der Body-Mass-Index (BMI) ist individuell betrachtet ein sehr grobes Maß der Körperverfettung. Sogar Normalgewichtige können bei Muskelmangel zu viel Körperfett aufweisen (Sarkope-

nie), weswegen zusätzlich Messungen des Bauchumfanges und des Körperfettes empfohlen werden (z. B. Bioimpedanzanalyse [BIA]). 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. Welchen Stellenwert Antiadiposita in der antidiabetischen Therapie erlangen werden, wird durch zukünftige Studien mit Gewicht als primärem Endpunkt zu klären sein. Die bariatrische Chirurgie ist derzeit bei einem Typ-2-Diabetes 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

“Diabesity” – Obesity and type 2 diabetes (Update 2019)

Summary For several years obesity and type 2 diabetes have been increasingly summarized under the name “diabesity”. This is due to the fact that in most cases obesity precedes diabetes and is the most important risk factor for the worldwide increase of type 2 diabetes. 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 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 im-

H. Toplak (✉)
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische
Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
hermann.toplak@medunigraz.at

D. R. Leitner
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
Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien,
Österreich

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

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

portant 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 also concomitant treatment is increasingly influenced by body weight. The significance of anti-obesity medications in the treatment of type 2 diabetes will have to be clarified by future studies with body weight as the primary endpoint. Bariatric surgery is at present indicated with a BMI $>35\text{ kg/m}^2$ 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, 4].

Diabetes und Adipositas zusammen erhöhen das Mortalitätsrisiko auf das 7-Fache [5].

Es wird häufig darüber diskutiert, ob die Adipositas eine Erkrankung für sich selbst darstellt oder einem krankhaften Zustand entspricht, eine rezente Publikation der European Association for the Study of Obesity (EASO) hat sie zum „Gateway of ill Health“, also zu einem zentralen krankheitsbestimmenden Faktor erklärt [6] und später auch eine neue Klassifikation für ICD-11 vorgeschlagen [7]. Die „Milan Declaration 2015“ der EASO hat die Adipositas nunmehr selbst als „progressive Erkrankung“ genannt und als zentrales „Tor“ zu vielen anderen Erkrankungen wie die meisten NCDs („non communicable diseases“; nicht übertragbare Erkrankungen) erklärt. 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 enge Beziehung von Adipositas und Typ-2-Diabetes hat auch zur Bezeichnung „Diabesity“ geführt.

Die WHO hat die Adipositas daher zum größten globalen chronischen Gesundheitsproblem erklärt, das neuerdings die Bedeutung der Malnutrition bei Weitem übertrifft. Im Jahr 2030 könnten neueren Projektionen zufolge etwa 60 % der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein [8–10].

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

Anthropometrische Daten

Es ist heute erwiesen, dass jeder BMI mit einem unterschiedlichen Körperfettanteil verbunden sein kann. Zwar weisen fast 100 % der Personen mit einem BMI $>30\text{ kg/m}^2$ einen hohen Fettanteil auf, aber auch immerhin noch etwa ein Drittel der Normalgewichtigen [11]. Dies ist auf den heute 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 [12–14]. Viele der genannten Personen werden auch über den erhöhten Bauchumfang entdeckt. Besteht eine abdominale Fettsammlung, 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 [15].

Eine korrekte Untersuchung umfasst daher zusätzlich den Bauchumfang und eine geeignete Methode zur Erfassung des Körperfettes („dual energy X-ray absorptiometry“ [DEXA], BIA, 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 [16, 17]. Ein Screening auf Sarkopenie mittels eines Fragebogens SARC-F kann helfen, eine Sarkopenie frühzeitig zu erkennen [18, 19].

Implikationen für das Lebensstilmanagement

Beim Gewichtsmanagement bevorzugen in den USA und auch weltweit in allen Kulturen Frauen Ernährungsmaßnahmen und Männer Bewegungsmaßnahmen [20, 21]. 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 [22]. Bei Sarkopenie ist auf eiweißreiche Ernährung in Kombination mit Muskelaufbau durch unterstützendes Krafttraining zu achten [23]. Einen besonders wichtigen Faktor stellt neben der Muskelmasse die Funktionalität dar, weswegen im Monitoring geeignete Parameter empfohlen werden (z. B. „Handgrip-Test“) [24]. Insbesondere im Alter ist die körperliche Fitness von großer prognostischer Bedeutung [25, 26].

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 [27–29]. Eine mediterrane Ernährung konnte darüber hinaus bei Menschen mit Diabetes die Notwendigkeit der Verordnung oraler Antidiabetika bei neu diagnostizierten Diabetikern reduzieren [30].

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

Wie von Dansinger et al. [31] sehr gut gezeigt, geht es in der Praxis darum, die Patienten 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“) [32]. Für kurze Zeiträume können bei entsprechender Eignung der Patienten auch stark hypokalorische ketogene Kostformen („very low calorie diets [VLCDs]“) eingesetzt werden, die dann meist von „low calorie diets“ mit 1- bis 2-mal tägigem Mahlzeitenersatz (LCDs) über längere Zeit gefolgt werden.

Benefit von Gewichtsverlust in Diabetesprävention und Therapie

Nachdem die Mehrheit der Patienten 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 [33, 34]. So konnte eine Diabetesreduktion von 58 % in der „Finnish Diabetes Prevention Study“ bei Patienten mit Prädiabetes durch Lebensstilintervention (Ernährungs- und Bewegungskonzept) erreicht werden [33]. Ähnliche Resultate wurden auch im „Diabetes Prevention Programme“ erzielt. Hier konnte ein moderater Gewichtsverlust mittels Lebensstilintervention die Diabetesmanifestation um 58 % reduzieren und damit besser als mit Metformin alleine (ohne Lebensstiländerung) [34]. 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 % [35]. Ein geplanter moderater Gewichtsverlust von etwa 10 kg konnte auch in der „Cancer Prevention

Study 1“ der American Cancer Society die Mortalität von Diabetikern um etwa 25 % senken [36]. 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-senkenden und Blutdruck-stabilisierenden Medikamenten nach 1 Jahr sowie eine Reduktion von Depressionssymptomen und eine Verbesserung der Schlafapnoe beobachtet werden [37–40]. Interessanterweise ist eine Gewichtsreduktion von >5 % für diese positiven Effekte vonnöten. Nachdem diese eine überaus disziplinierte Lebensstilintervention mit kalorischer Restriktion sowie regelmäßiger körperlicher Bewegung benötigt, scheint sie nicht die geeignete Therapie für alle übergewichtigen oder adipösen Patienten zu sein.

Implikationen für die Verwendung antiadipöser medikamentöser Therapien

Nach wie vor wird die Lebensstilintervention als primäre Adipositas-therapie betrachtet, welche durch die Gabe von Antiadiposita in ihrem Erfolg unterstützt werden kann.

In Europa ist der Triglyzerid-Lipase-Hemmer Orlistat seit etwa 20 Jahren am Markt, 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 Fettsorption um weitere 30 %, wodurch der Summeneffekt entsteht. Potenzielle Nebenwirkungen sind in erster Linie gastrointestinaler Natur (Fettstühle, Diarrhöen), insbesondere wenn eine fettreiche Ernährung als Basis genutzt wird.

Die weiteren Antiadiposita-möglichkeiten variieren weltweit. Derzeit sind in den USA mehrere dieser Medikamente registriert worden, von denen Liraglutid (bis 1,8 mg bei Typ-2-Diabetes und 3 mg bei Adipositas) und die Fix-Kombination von Naltrexon und Bupropion auch in Europa von der EMA zugelassen worden sind [41]. Beide Pharmaka sind seit 2018 auch in Österreich zur Verwendung in der Adipositas-therapie erhältlich. Damit ist es nun möglich, Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht nur hinsichtlich ihrer Gewichtsreduktion zu unterstützen, sondern gleichzeitig auch ihren HbA_{1c}-Wert zu verbessern [42, 43]. 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. Antiadiposita könnten die Möglichkeit mit sich bringen, Übergewicht und schlechte glykämische Kontrolle simultan zu behan-

deln. Ob solche therapeutische Maßnahmen auch in der Zukunft empfohlen werden können, müssen zukünftige Studien klären, in welchen die Gewichtsreduktion als primäres Endziel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht wird. Derzeit können hierzu noch keine evidenzbasierten Empfehlungen abgegeben werden.

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 Diabetiker nicht steigern, sondern – wenn möglich – eine Gewichtsreduktion unterstützen (Metformin, DPP-IV-Inhibitoren, SGLT-Inhibitoren und GLP1-Analoga) [44].

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 [44]. Unter Letzteren ist zudem eine gehäufte Diabetesmanifestation zu beobachten [45].

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 [46], wodurch sich Adipositas-assoziierte Komorbiditäten wie Diabetes verbessern und die Gesamtmortalität reduziert wird [47–49]. Derzeit ist die Indikation für bariatrische Operationen bei Patienten mit Adipositas ohne Diabetes bei einem BMI $>40\text{ kg/m}^2$ und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei einem BMI $>35\text{ kg/m}^2$ gegeben. Aufgrund der positiven Effekte werden bariatrische Operationen in manchen chirurgischen Zentren bereits bei viel niedrigerem BMI durchgeführt. Hierfür sind nach wie vor sorgfältige Nutzen-Risiko-Analysen aus kontrollierten Studien abzuwarten. Auch wenn dadurch die bariatrische Chirurgie einer immer größeren Patientenpopulation zugänglich gemacht wird, sollte die Patientenwahl 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 [50]. Da die multidisziplinäre medizinische Nachbetreuung dieser Patienten sehr umfangreich ist, wurden erst kürzlich dazu 2 Übersichtsarbeiten zu den Richtlinien publiziert [51, 52].

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 [46, 53]. Daher wird sie in diesem Zusammenhang auch immer öfter als „metabolische Chirurgie“ bezeichnet und als Behandlungsmöglichkeit für Typ-2-Diabetes empfohlen [54, 55]. Generell beträgt die Diabetesremissionsrate 45–95 %, je nachdem, welche Operation durchgeführt wurde – wobei ein größerer Gewichtsverlust zu einer höheren Diabetesremission beiträgt [56–58]. 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 [59]. 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 [46]. 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 Medical University of Graz.

Interessenkonflikt 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. D. R. Leitner erhielt Beratungshonorare von Novo Nordisk. J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Novo Nordisk und Takeda. F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk, Sanofi-Aventis. T. Wascher und K. Schindler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Aengus, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche, Novartis, Takeda und Amgen.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

- European Health Interview Survey. EUROSTAT 2016. 203/2016. 2016. <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7700898/3-20102016-BP-EN.pdf/c26b037b-d5f3-4c05-89c1-00bf0b98d646>. Zugegriffen: 18. Juni 2018.
- 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.
- 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.
- International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation. 2003. <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=73>. Zugegriffen: 28. Sept. 2017.
- 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.
- Frühbeck 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.
- Hebebrand J, et al. A proposal of the European Association for the Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284–307.
- 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.
- Kelly T, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–7.
- WHO. Obesity and overweight fact sheet no.311. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Zugegriffen: 28. Sept. 2017.
- Gomez-Ambrosi J, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):286–94.
- 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.
- 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.
- 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.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157–63.
- Tsigos C, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106–16.
- Yumuk V, et al. An EASO position statement on multi-disciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014;7(2):96–101.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grebitus C, Hartmann M, Reynolds N. Global obesity study on drivers for weight reduction strategies. *Obes Facts*. 2015;8(1):77–86.
- Yumuk V, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
- 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.
- Otto M, et al. Handgrip strength as a predictor for post bariatric body composition. *Obes Surg*. 2014;24(12):2082–8.
- Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S392–S7.
- Cawthorn P, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, Sewall A, Goodpaster B, Satterfield S, Cummings SR, Harris TB. Health, Aging and Body Composition Study. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalisation in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1411–9.
- 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.
- Shai I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229–41.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lindström 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.
- 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.
- Lean ME, et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1990;7(3):228–33.
- Williamson DF, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1499–504.
- 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.

38. LookARG, 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.
39. 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.
40. 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.
41. Toplak H, et al. 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts.* 2015;8(3):166–74.
42. Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Sjöström L, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–93.
47. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S89–S96.
48. Sjöström 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.
49. Neovius M, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA.* 2012;308(11):1132–41.
50. Thibault R, et al. Twelve key nutritional issues in bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2016;35(1):12–7.
51. 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.
52. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, 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):2117–2121. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3283-z>
53. Sjöholm 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.
54. 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.
55. 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 Suppl 1):S47–S56.
56. Dixon JB, et al. Surgery as an effective early intervention for diabetes: why the reluctance? *Diabetes Care.* 2005;28(2):472–4.
57. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248–256e5.
58. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724–37.
59. Schauer PR, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes—5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641–51.

Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2019)

Monika Lechleitner · Susanne Kaser · Friedrich Hoppichler · Michael Roden · Raimund Weitgasser · Bernhard Ludvik · Peter Fasching · Yvonne Winhofer-Stöckl · Alexandra Kautzky-Willer · Guntram Schernthaner · Rudolf Prager · Thomas C. Wascher · Martin Clodi

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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 (✉)

Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters, Hochzirl, 6170 Zirl, Österreich
monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

S. Kaser

Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
 Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, 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, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich

P. Fasching

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

Y. Winhofer-Stöckl

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

G. Schernthaner

1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Department für Nephrologie, Krankenhaus 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 2019)

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

Der Typ 1 Diabetes mellitus betrifft rund 5–10% aller Diabeteserkrankungen [1]. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes ist in Finnland mit rund 64 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr weltweit am höchsten und mit 0,1–8 Erkrankungsfällen in Ostasien am geringsten [2].

Ein Großteil der Neumanifestationen eines Typ 1 Diabetes betrifft das Kindes- und Jugendalter („jugendlicher Diabetes mellitus“), grundsätzlich kann ein Typ 1 Diabetes aber in jedem Lebensalter auftreten. Die späte Manifestation eines Autoimmundiabetes wird als Late Onset Autoimmundiabetes (LADA) bezeichnet [3].

Der Entwicklung des Typ 1 Diabetes liegt eine zellulär-mediierte Autoimmundestruktion der pankreatischen beta-Zelle zugrunde [1, 2, 4]. Die Autoimmunmarker inkludieren Inselzellantikörper, Insulin-Antikörper, GAD65 Antikörper, Antikörper gegenüber Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2beta, sowie Antikörper gegenüber Zinktransporter 8 (ZnT8) und Tetraspanin-7 [4]. Der Typ 1 Diabetes wird durch das Vorhandensein von einem oder mehreren dieser Antikörper definiert. Für eine genetische Prädisposition spricht die starke Assoziation zwischen Typ 1 Diabetes und dem HLA Genotypus, insbesondere DQA und DQB [1, 4]. Das Risiko zur Entwicklung eines Typ 1 Diabetes ist 1–9% bei einem Elternteil mit Typ 1 Diabetes, 6–7% bei Geschwisterkindern und 30–70% bei eineiigen Zwillingen [4].

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 [5]. Bei Angehörigen von Typ 1 Diabetikern 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 [6].

Neben den klassischen Autoimmunformen des Typ 1 Diabetes wurden in den letzten Jahren – ins-

besondere 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 Ketoazidose neigung [7].

Der Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ist eine Sonderform eines autoimmun getriggerten Diabetes mit unterschiedlich ausgeprägtem Autoantikörpertiter, der bei Erwachsenen auftritt und definitionsgemäß initial keiner Insulintherapie bedarf [3, 8]. Die klinische Präsentation kann bei der Erstdiagnose einem Typ 2 Diabetes entsprechen, allerdings wird eine Insulintherapie meist innerhalb eines Zeitraums von einigen Monaten bis wenigen Jahren erforderlich [9, 10]. Der Zeitraum bis zur Notwendigkeit einer Insulintherapie korreliert mit dem Antikörpertiter und der endogenen Insulinsekretion. Auf genetischer Ebene finden sich Gemeinsamkeiten mit jenen von Patienten mit Typ 1 und mit Typ 2 Diabetes [11].

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 selbst (siehe Leitlinie „Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes“). Die Insulintherapie stellt bei Typ 1 Diabetes mellitus eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie dar. Die umfassende Betreuung des Typ 1 Diabetikers sollte grundsätzlich an einem diabetologischen Zentrum bzw. bei einem Arzt mit entsprechender Schwerpunktausbildung erfolgen [1, 2, 12].

Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 1

Insuline

Zur Insulintherapie stehen in Österreich ausschließlich humanes Insulin bzw. Insulinanaloga in einer Konzentration von 100 IE pro ml zur Verfügung. Insuline mit höheren Konzentrationen für Patienten mit besonders hohem Insulinbedarf sind Insulin Lispro U 200 und Humulin R U 500. Diese höherkonzentrierten Insuline stehen in Form von Fertipens 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 durch eine Insulinpumpe. Stoffwechsellentgleisungen oder Komorbiditäten (perioperative Versorgung) können kurzfristig eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich machen. Insuline stehen als kurzwirksame

Tab. 1 Insuline – Wirkkinetik

Insulin	Wirkungsbeginn (min)	Wirkmaximum (Peak, Stunden)	Wirkdauer (Stunden)
Normalinsulin	30	1,5–3,5	7–8
Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin)	5–15	1–3	3–5
NPH-Insulin	30–60	4–6	8–14
Langwirksame Insulinanaloga (Glargin U 100, Detemir)	30–60	Flache Wirkkurve	Bis zu 24
Ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U 300, Degludec)		Flache Wirkkurve	30, bis zu 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			Fiasp®
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 Insuman® Comb 25 Insuman® Comb 50	Huminsulin® Profil III	Mixtard® 30
Mischinsuline mit Insulinanaloga (NPH-Insulin plus 25 bis 70 % kurzwirksame Insulinanaloga)	–	Humalog® Mix 25 Humalog® Mix 50	NovoMix® 30 NovoMix® 50 NovoMix® 70
Langwirksames und kurzwirksames Insulinanalogon	–	–	70 % Degludec plus 30 % Aspart (Ryzodeg®)

me, 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 [13]. Der gegenüber Normalinsulin raschere Wirkeintritt und die geringere Wirkdauer der kurzwirksamen Insulinanaloga haben die Lebensqualität der Diabetiker 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 [14–17].

Eine weitere Neuerung stellt die Entwicklung **ultrakurzwirksamer Insulinanaloga** dar. So wird durch Zugabe von Niacinamid und L-Arginin eine raschere Dissoziation und Absorption von Insulin Aspart erreicht. Das seit 2017 in der EU zugelassene Fast-acting insulin Aspart (Fiasp) ist ca. 10 min rascher in der Zirkulation wie Insulin Aspart und zeigt eine 74 % höhere Insulinwirkung in den ersten 30 min nach Injektion [18]. Klinischen Studien beschreiben für Typ 1 [19] und Typ 2 Diabetiker [20] eine stärkere Reduktion des postprandialen Glukosespitzenwertes unter Insulin Fiasp im Vergleich zu Insulin Aspart.

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 [21–23]. 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** [24, 25]. Die Wirkdauer von Insulin Glargin U 300 beträgt über 30 h, die Wirkdauer von Insulin Degludec rund 42 h. 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

Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus vor [26–29].

In Bezug auf die Sicherheit der Insulinanaloga konnten aktuelle Meta-Analysen unter Einschluss großer Patientenpopulationen aus Diabetesregistern keine Zunahme des Tumorrisikos für Insulinanaloga erheben [30, 31].

Formen der Insulintherapie

Die **funktionelle 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 [32–34]. Zur Anpassung der Insulintherapie und Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf die Patienten 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 [35]. 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 Typ 1 Diabetiker 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 Patienten 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 abhängig ist. Die vom Stoffwechselgesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung beim Diabetes-Patienten gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinsensitivität. Bei einem nur teilweisen Betazellver-

lust reduziert die verbliebene Insulinrestsekretionsrate den täglichen Insulinbedarf des Patienten, während bei Insulinresistenz der Insulinbedarf erhöht ist. Für einen Großteil der Patienten muss die Insulindosierung deshalb individuell angepasst werden, unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Insulindefizits, der Insulinsensitivität, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Insulinpräparate, der Nahrungszufuhr und der körperlichen Aktivität.

Für die basale Substitution von Insulin stehen NPH-Insuline (Insulatard, Insuman basal) und langwirksame (Glargin, Detemir, Degludec) 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, 27].

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Humaninsulin) oder kurzwirksame (Aspart, Glulisin, Lispro) oder ultrakurzwirksame (Insulin Fiasp) Insulinanaloga 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 1,0–1,5 E/BE. Die Korrekturen des prandialen Insulins im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen entsprechend der Grundregel, dass 1 E kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40 mg/dL senkt. Eine Anpassung der Dosis an den aktuellen Insulinbedarf ist stets erforderlich (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 HbA1c-Wert von <7,0% [1, 4].

Grundlegend für die Zielwertdefinition und Wahl der Therapieform sind die Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studie, die bereits 1993 aufzeigen konnte, dass bei Typ 1 Diabetiker mit der Senkung des HbA1c-Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen signifikant reduziert wird [32–34]. In der ursprünglichen DCCT-Studie wurde die funktionelle Insulinthe-

rapie mit NPH-Insulin und Normalinsulin umgesetzt. Die striktere glykämische Kontrolle war dabei mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert [32]. Für die in den Folgejahren entwickelten kurz- und langwirksamen Insulinanaloga konnte ein gegenüber NHP- bzw. Normalinsulin reduziertes Hypoglykämierisiko erhoben werden [14, 22, 24].

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 [36].

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 Patienten eingesetzte Alternative gilt die kontinuierliche Glukosemessung mittels Sensor (siehe Leitlinienabschnitt Glukosesensor).

Typ 1 Diabetes und Adipositas

Bisher wurden Patienten mit Typ 1 Diabetes als schlanke, insulinresistente Individuen, bei denen der absolute Insulinmangel als Ursache der Hyperglykämie im Vordergrund steht, charakterisiert [1, 4]. Im Zuge des Anstieges der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas finden sich auch häufiger übergewichtige und adipöse Patienten mit Typ 1 Diabetes [37]. Rezente Untersuchungen zeigen auf, dass sowohl makro- als auch mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und klinischen Symptomen eines metabolischen Syndroms (von einigen Autoren auch als *Double Diabetes* bezeichnet) signifikant häufiger auftreten [38]. Inwieweit eine Zusatztherapie mit Metformin für diese Patienten von Vorteil sein könnte ist Gegenstand von Diskussionen [39].

Weitere Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes

Entsprechend Literaturangaben entwickeln bis zu 30 % der Typ 1 Diabetiker Autoimmunerkrankungen an weiteren Organsystemen [4, 40–44]. Eine Autoimmunthyroiditis (Morbus Hashimoto oder Basedow) tritt bei 15–30 % der Typ 1 Diabetiker 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 %. Diese zusätzlichen Manifestationsformen von Autoimmunerkrankungen können auch von Einfluss auf die glykämische Kontrolle sein. Die Diagnostik beruht auf der serologischen Bestimmung organspezifischer Antikörper [45].

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 Patienten entwickeln einen Typ 1 Diabetes [46, 47]. 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 [47]. 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 Thyroglobulin, sowie zu einer Erhöhung der TSH Konzentration. Thyroid-Peroxidase Antikörper finden sich bei 15–30 % der erwachsenen Typ 1 Diabetiker. Die Prävalenz liegt damit deutlich höher als in der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–10 % [48]. Rund 50 % der TPO-Antikörper-positiven Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigen einen Übergang in eine manifeste Schilddrüsenerkrankung. Eine subklinische Hypothyreose findet sich bei 13–20 % der Typ 1 Diabetiker, eine subklinische Hyperthyreose bei 6–10 % gegenüber 0,1–2 % in der nicht-diabetischen Bevölkerung [1, 4, 48].

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, 49].

Zöliakie

Die Prävalenz der Zöliakie beträgt bei Patienten mit Typ 1 Diabetes zwischen 1–8 %, gegenüber 0,5 % in der Allgemeinbevölkerung [1, 50]. Die National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 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 Vor-

liegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik erfolgen [51].

Autoimmungastritis und Perniziosa

Die Häufigkeit der Autoimmungastritis ist bei Typ 1 Diabetikern mit 5–10% gegenüber der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–4% um das 3- bis 5-Fache erhöht [52]. 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 Patienten mit Typ 1 Diabetes empfehlenswert, um Folgekomplikationen zu vermeiden [1, 52].

Morbus Addison

Antikörper gegen die 21-Hydroxylase finden sich bei 0,7–3% der Typ 1 Diabetiker gegenüber maximal 0,6% in der nicht-diabetischen Bevölkerung [53]. Entsprechend Literaturangaben beträgt die jährliche Inzidenz eines klinisch manifesten Morbus Addison 20% [53]. Die klinischen Symptome des Morbus Addison, wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Gewichtsabnahme und Anorexie, können beim Diabetiker als Folge einer inadäquaten Behandlung bzw. Therapienebenwirkung missinterpretiert werden. Besondere Beachtung muss die erhöhte Neigung zu Hypoglykämien finden.

Vitiligo

Der Vitiligo liegt eine Autoimmunerkrankung mit der Ausbildung von Antikörpern gegenüber Melanozyten zugrunde. Bei Vitiligo ist das Risiko für die Manifestation von weiteren Autoimmunerkrankungen erhöht und beträgt rund 10% für das Auftreten eines Typ 1 Diabetes mellitus [54].

Screeningempfehlungen

Unter Bezugnahme auf die Literatur und internationale Leitlinienempfehlungen:

- TSH-Kontrolle jedes 2. Jahr bei asymptomatischen und Antikörper negativen Patienten, ansonsten häufiger [1].
- Zöliakie Screening bei Erstdiagnose [1, 4]. Berücksichtigt werden muss dabei das bei Typ 1 Diabetikern erhöhte Risiko für einen IgA-Mangel mit falsch negativen serologischen Testergebnissen [55, 56].
- Klinisches Bild mit Verdacht auf Morbus Addison, Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie: bei positivem Nebennierenrinden Antikörperbefund regelmäßige ACTH-Verlaufskontrolle und gegebenenfalls weitere Abklärung [1].

Interessenkonflikt M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Advisory Boards erhalten: Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi. S. Kaser 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, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. F. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. M. Roden hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Nutricia/Danone, Poxel, sanofi-aventis. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott Austria, Aengus, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. P. Fasching hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Takeda, Servier, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Firmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Sanofi. 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, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. G. Schernthaner hat Lectures gehalten für: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Servier, Takeda. R. Prager hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/ Forschungsgelder erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck-Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. M. Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier.

Literatur

1. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13–S26.
2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2034–54.
3. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adults-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:674–86.
4. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449–62.

5. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis in diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in the Youth Study. *Pediatr Electron Pages*. 2014;133:e938–45.
6. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and its progression to diabetes. *JAMA*. 2013;309:2473–4.
7. Mbanya CN, Motala AA, Sobngwi W, Assah FK, Enaru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2010;375:2254–66.
8. Laugensen E, Ostergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adults: current knowledge and uncertainty. *Diabetes Med*. 2015;32:843–53.
9. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:674–86.
10. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, Bodis K, Karusheva Y, Scholz M, Markgraf DE, 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.
11. 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.
12. Cheng A, Hanna A, Kader T, Richardson S. Insulin therapy in type 1 diabetes. 2008. S. 46–52. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.
13. 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.
14. 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.
15. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T, Hougaard P, Parving HH, Thorsteinsson B, Tranow L, Pedersen-Bjergaard 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.
16. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, Norgaard K, Jensen T, Parving HH, Perrild H, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard 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.
17. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Plank J, Pieber TR, Gerlach FM. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012161>.
18. 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.
19. 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.
20. 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 2 trial. *Diabetes Care*. 2017;40:951–7.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. *Drugs*. 2016;76:363–74.
26. Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec? *Drugs*. 2012;72:2319–25.
27. Lamos EM, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389–400.
28. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien 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.
29. 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.
30. 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.
31. Degaard A, Lynggaard H, Rastam A, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52:2507–12.
32. 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.
33. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
34. 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.
35. Kryszyńska 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.
36. 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.
37. Pozzili P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S166–S70.
 38. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, Holl RW, DPD Initiative, German Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;119:48–56.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Heukamp I, Then C, Lechner A, Seissler J. Update Typ-1-Diabetes. *Internist*. 2013;54:201–16.
 42. Schott M, Seissler J. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Renz H, Hrsg. *Autoimmune diagnostics*. Berlin: De Gruyter; 2012. S. S177–S89.
 43. 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.
 44. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068–79.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:1195–8.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Betterle C, Scalici C, Presotto E, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol*. 1988;117:467–75.
 54. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008;159:1051–76.
 55. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:242–4.
 56. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber VVD, Hüppe A, Jäger A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:391–6.
- Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung Im Kindes- und Jugendalter ist im Gegensatz zum Erwachsenenalter der Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) die am häufigsten auftretende Form des Diabetes mellitus (>95%). Nach der Diagnosestellung sollte die Betreuung der Kinder und Jugendlichen in einer Kinderabteilung mit Erfahrung in pädiatrischer Diabetologie erfolgen und nicht im niedergelassenen Bereich. Eine lebenslange Insulintherapie ist notwendig, wobei diese individuell an das Alter und den Alltag der Familie angepasst werden soll. Ein wesentlicher Teil in der Betreuung ist die Schulung von Patienten und Eltern von einem entsprechend ausgebildeten multidisziplinären Team. Die APEDÖ (Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich) hat als metabolisches Ziel für alle pädiatrischen Altersgruppen einen HbA_{1c}-Wert ≤7,0% (IFCC ≤53 mmol/mol) ohne schwere Hypoglykämien empfohlen. Eine altersentsprechend normale körperliche, kognitive und psychosoziale Entwicklung sowie die Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämien, diabetische Ketoazidose) und die Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen zum Erhalt einer hohen Lebensqualität sind die Ziele der pädiatrischen Diabetestherapie.

Schlüsselwörter Typ 1 Diabetes · Metabolische Kontrolle · Schwere Hypoglykämien · Insulinpumpentherapie

Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2019)

Summary In contrast to adults, type 1 diabetes mellitus (T1D) is the most frequent form of diabetes in childhood and adolescence (>95%). After diagnosis the management of children and adolescents with T1D should take place in highly specialized pediatric units experienced in pediatric diabetology and not in private practices. The lifelong substitution of insulin is the cornerstone of treatment whereby modalities need to be individually adapted for patient age and the family routine. 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 endocrinologist, diabetes educator, dietitian, psychologist and social worker. The Austrian working group for pediatric endocrinology and diabetes (APEDÖ) recommends a metabolic goal of HbA_{1c} ≤7.0%, International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) <53 mmol/mol, for all pediatric age groups without the presence of severe hypoglycemia. Age-related physical, cognitive and psychosocial development, 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

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

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

S. E. Hofer (✉)
Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität
Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
Sabine.e.Hofer@i-med.ac.at

Definition

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

Klassifikation

Die derzeit gültige Klassifikation der American Diabetes Association (ADA 2018) teilt die verschiedenen Diabetesformen in Typ I–IV ein [1]. Im Kindes- und Jugendalter tritt zu >95 % ein Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) auf, der aufgrund des Insulinmangels rasch zu einer diabetischen Ketoazidose führen kann. Die Erstmanifestation eines T1D kann in jedem Kindes- und Jugendalter auftreten, auch im Säuglingsalter, der Erkrankungsgipfel liegt im Volksschulalter, es sind aber zunehmend immer jüngere Kinder betroffen.

Weitere im Kindes- und Jugendalter vorkommende Diabetesformen sind Diabetes mellitus Typ 2 (T2D), spezifische Diabetes-mellitus-Typen (z. B. MODY, CF-related DM, 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 auch in Österreich kontinuierlich zu [2].

Die aktuellsten Daten des österreichischen Diabetes-Inzidenz-Registers zur Altersgruppe 0 bis 14 Jahre stammen aus dem Jahr 2015 [3]. Im Jahr 2015 wurden in der Altersgruppe der 0- bis 14-jährigen 237 neu diagnostizierte Typ-1- sowie vier Typ-2-Diabetes-Fälle dokumentiert. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 19,2 bzw. 0,3 Kindern pro 100.000 pro Jahr in dieser Altersgruppe. Im Beobachtungszeitraum 1999 bis 2015 gab es Schwankungen der Typ-1-Diabetes-Inzidenzrate bei Kindern mit einer jährlichen Zuwachsrate von 3,6%. Die Inzidenzrate des Typ-2-Diabetes ist weiterhin konstant niedrig und zeigt keinen Anstieg in dieser Altersgruppe.

Klinische Symptome

Beim T1D im Kindes- und Jugendalter treten meist klassische Symptome auf wie Polyurie, Enuresis, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, Verhaltensauffälligkeiten oder Soorinfektionen, wobei die Dauer dieser Symptome meist kurz (Tage bis Wochen) ist. Je jünger das Kind ist, desto schwieriger kann es sein, die Symptome einer Diabetesmanifestation zuzuordnen.

Tab. 1 Diagnosekriterien [1, 4]

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 Diabetessymptome oder hyperglykämische Krise mit einer Plasmaglukose ≥200 mg/dl

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. 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 Kindern 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 Diabetestherapie überwiesen werden.

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

Therapie

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.

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 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 Screeninguntersuchungen auf chronische Folgeerkrankungen im Frühstadium und diabetesassoziierte Erkrankungen (Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen u. a.).

Die österreichische Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) fordert als Ziel für die metabolische Einstellung HbA_{1c}-Werte $\leq 7,0\%$ (IFCC ≤ 53 mmol/mol) [6]. Die Empfehlungen internationaler Diabetesgesellschaften reichen von HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (IFCC ≤ 48 mmol/mol, NICE – [5]), $\leq 7,0\%$ (IFCC ≤ 53 mmol/mol, ISPAD – [6]) bis $\leq 7,5\%$ (IFCC ≤ 58 mmol/mol) DDG – [7] und ADA – [8]), wobei in allen genannten Gesellschaften in den letzten Jahren eine Reduktion des HbA_{1c}-Zieles vorgenommen wurde. Es gilt, den niedrigsten HbA_{1c}-Wert anzustreben, welcher ohne schwere Hypoglykämien zu erreichen ist. Höhere HbA_{1c}-Ziele können individuell bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und rezidivierenden Hypoglykämien notwendig sein. Die HbA_{1c}-Messungen sollten regelmäßig mindestens 4-mal jährlich erfolgen.

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 intensivierete Insulintherapie mittels Insulinpen oder Insulinpumpe durchzuführen. Die konventionelle Therapie wird in der Pädiatrie nur noch in Einzelfällen/Sondersituationen eingesetzt.

Zur prandialen Insulinsubstitution sollten kurz wirksame Humaninsuline oder schnell wirksame Insulinanaloge, welche sich hinsichtlich ihres Wirkbeginns und der Wirkdauer unterscheiden, verwendet werden. In Insulinpumpen sollten schnell wirksame Insulinanaloge Verwendung finden [7]. 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 den Firmen zur Verfügung gestelltem Verdünnungsmedium hergestellt werden. Die Haltbarkeit der verdünnten Insuline ist begrenzt.

Als Basalinsuline werden überwiegend lang wirksame Insulinanaloge (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 Insulinanaloge abgedeckt wird.

Die Insulinpumpentherapie sollte bei folgenden Indikationen eingesetzt werden [9]:

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

Eine individualisierte, altersadäquate Therapie ist notwendig, um eine hohe Therapiezufriedenheit und Compliance zu erreichen.

Glukosemessung

Eine regelmäßige Blutzuckerselbstmessung entweder durch Blutzuckerbestimmung in kapillärem Blut aus der Fingerbeere, mittels Flash-Glukosemessung oder mittels kontinuierlicher subkutaner Glukosemessung (Real-time-CGM) sollte bei allen Kindern durchgeführt werden.

Bei der Blutzuckermessung mittels Kapillarblut ist eine Häufigkeit von 6 bis 10 Messungen täglich empfohlen. Die Messung sollte jeweils VOR den Mahlzeiten stattfinden.

Bei Verwendung der Flash-Glukosemessung sollte analog zur blutigen Messung ein Ablesen der Glukosewerte mittels Scangerät mindestens 6- bis 10-mal täglich erfolgen. Bei hohen Werten oder sehr tiefen Werten oder nicht plausiblen Werten wird die Durchführung einer blutigen Kontrollmessung empfohlen. Insbesondere wenn eine therapeutische Konsequenz abgeleitet wird, sollten blutige Kontrollmessungen angestellt werden.

Bei Verwendung von Real-time-CGM-Methoden in Zusammenhang mit Insulinpumpentherapie oder als Stand-alone-Geräte ist ein regelmäßiges Kalibrieren empfohlen. Der Zusammenschluss von Insulinpumpe mit Glukosesensoren im Sinne einer sensorunterstützten Pumpentherapie hat in den letzten Jahren in der pädiatrischen Altersgruppe stetig zugenommen. Die Möglichkeiten der Hypoglykämieabschaltung sowie der prädiktiven Hypoglykämieabschaltung sind bei Kleinkindern, Kindern mit schlechter Hypoglykämiewahrnehmung sowie bei Kindern und Jugendlichen mit schweren und/oder rekurrenden Hypoglykämien sinnvoll (s. auch ÖDG Leitlinie Kontinuierliche Glukosemessung bei Diabetes mellitus).

Eine regelmäßige Dokumentation der gemessenen Zuckerwerte, Insulindosen und Broteinheiten erscheint im Alltag hilfreich. Alle diabetesrelevanten Geräte (Pumpe, Blutzuckermessgeräte, Sensoren) sollten im Rahmen der ärztlichen Kontrolle ausgelesen und standardisiert ausgewertet und analysiert

werden, um therapeutische Maßnahmen setzen zu können.

Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)

Zur Therapie des T2D wird primär eine Lebensstilmodifikation angestrebt, an Medikamenten sind derzeit nur Metformin (ab dem 10. Lebensjahr) und Insulin zugelassen, es gibt zurzeit noch keine einheitlichen pädiatrischen Empfehlungen. Zahlreiche neuere Medikamente, welche bei Erwachsenen mit T2D eingesetzt werden, sind für die pädiatrische Altersgruppe noch nicht erprobt/zugelassen.

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. Im Rahmen der Schulung sollte auf kulturelle Ernährungsgewohnheiten Rücksicht genommen werden.

Neben einer altersgerechten Kalorien- und Energiezufuhr soll ein ausreichender Anteil an Kohlenhydraten (50–55 %) zur Sicherstellung eines regulären altersentsprechenden Wachstums zugeführt werden [10].

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.

Psychologische Interventionen

Das multidisziplinäre Behandlungsteam sollte durch eine/n Psychologen/in unterstützt werden, welche/r bei der Erfassung der psychosozialen Situation der Patienten/Familien im Rahmen dieser chronischen Erkrankung eine wichtige Rolle einnimmt und ggf. auch spezifische Interventionen durchführen kann. Der Erstkontakt mit Kind und Familie erfolgt idealerweise während der Manifestation.

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 erfolgt im Homesetting mit Glucagon (0,5–1 mg) i.m. oder s.c. bzw. im Kliniksetting mit Glucose i.v. (2–3 ml/kgKG 10% Glucose). Die Glucagon-Fertigspritze sollte in jedem Haushalt mit einem Kind mit T1D vorhanden sein. Der Einsatz der Glucagon-Notfallspritze setzt eine entsprechende Schulung voraus [11]. Andere Applikationsarten (nasales Glucagon) sind derzeit in Österreich noch nicht erhältlich.

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 2 Dekaden abgenommen hat. Eine Korrelation von niedrigen HbA_{1c}-Werten und damit verbunden höherer Hypoglykämierate konnte nicht bestätigt werden [12].

Eine weitere akute Komplikation ist die diabetische Ketoazidose (DKA). In Österreich wurde im Zeitraum 1989 bis 2008 bei mehr als einem Drittel der Patienten im Rahmen der Diabetesmanifestation eine Ketoazidose festgestellt [13, 14].

Die klinischen Zeichen einer DKA sind: Dehydratation, Tachykardie, Tachypnoe, Kußmaul-Atmung, Azetongeruch, Übelkeit und Erbrechen 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.

Die Therapie und Überwachung von Kindern mit DKA sollte grundsätzlich von Ärzten 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 Vermeidung von akuten Komplikationen zählt zu den vorrangigen Zielen in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D.

Langzeitkomplikationen und Screeninguntersuchungen

Bei den Follow-up-Untersuchungen sollen routinemäßig die Körperlänge, das Gewicht, der Blutdruck, das Pubertätsstadium sowie die Injektionsstellen bzw.

Katheterinjektionsstellen (cave Lipohypertrophien/Lipoatrophien und Hautirritationen) und CGM-Stellen (Ekzeme/Hautirritationen/Abszesse) kontrolliert werden.

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 normoglykämie Stoffwechseleinstellung angestrebt werden, um das Auftreten von diabetischen Komplikationen wie eine diabetische Retinopathie [14, 15], eine Mikroalbuminurie [16, 17] oder eine Hypertonie [18] bei Jugendlichen zu verhindern.

Ein jährliches Screening auf mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathie (Morgenharn: Albumin/Kreatinin-Ratio), Retinopathie (Fundoskopie) und Neuropathie (klinische Untersuchung auf Sensibilität, Vibrationsempfinden und Reflexe) wird jährlich ab dem 11. Lebensjahr und 2 bis 5 Jahren Diabetesdauer empfohlen. Bei einer Diabetesdauer <10 Jahren und guter Stoffwechselkontrolle scheint ein 2-jähriges Retinopathiescreening ausreichend zu sein.

Ein Screening auf makrovaskuläre Komplikationen soll nach dem 11. Lebensjahr begonnen werden (jährlich RR, alle 5 Jahre Lipidstatus) [19].

Bei Verdacht auf eine Hypertonie sollte eine 24-h-Blutdruckmessung durchgeführt werden (unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer Normwerte) [20, 21]. ACE-Hemmer werden zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks im Kindes- und Jugendalter empfohlen und haben sich als sichere und effektive Therapie 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. Des Weiteren vermindern ACE-Hemmer die Progression von einer Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie und erhöhen die Regressionsrate zur Normoalbuminurie [21].

Assoziierte Erkrankungen

Kinder und Jugendliche mit T1D haben ein höheres Risiko, weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln.

Bis zu 29% der Patienten mit T1D entwickeln positive Schilddrüsenantikörper (Autoimmunthyreoiditis – AIT); 3–8% der Jugendlichen haben eine Hypothyreose. 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 und dem Alter assoziiert [22].

Ein Screening auf assoziierte AIT (mittels TSH, fT₄, fT₃ und TPO⁻ und Tg AK) wird bei Erstmanifestation und danach alle 2 Jahre bei asymptomatischen Patienten empfohlen.

Die Zöliakie (CD) wird bei 1–10% der Kinder mit T1D diagnostiziert, wobei Kinder mit sehr jungem Diabetesmanifestationsalter ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie haben. Die klassischen Symptome der Zöliakie, wie z.B. Gedeihstörung und aufgetriebenes Abdomen, sind eher selten, meist sind die Patienten asymptomatisch. Ein Screening auf Zöliakie (mittels EMA, tTG und zusätzlicher Ausschluss eines IgA-Mangels) wird bei Erstmanifestation und danach nach 2 Jahren und 5 Jahren empfohlen. Bei klinischen Symptomen oder erstgradigen Verwandten mit CD sollte öfter gescreent werden. HLA-DQ2 und HLA-DQ8 sind bei Patienten mit T1D häufig positiv und werden deshalb nicht als Screeninguntersuchung empfohlen.

Kinder mit positiven CD-Antikörpern sollen gastroenterologisch untersucht und das Vorliegen einer Zöliakie soll bioptisch gesichert werden.

Weitere Autoimmunerkrankungen wie Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Vitiligo oder Polyendokrinopathien und Autoimmungastritis sind seltener. Bei Symptomen sollten Diabetologen auch an die Möglichkeit dieser selteneren Autoimmunerkrankungen denken.

Transition

Im Alter von 18 bis 19 Jahren bzw. mit Abschluss der Schulausbildung/Lehre sollten die Patienten an die Erwachsenenmediziner 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. 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 sehr bewährt.

Rückmeldungen nach erfolgreicher Transition an den Pädiater sind wünschenswert.

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

Interessenkonflikt B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Menarini, Roche. E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly, Roche. S.E. Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Sanofi.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
- Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. *J Pediatr*. 2009;155:190. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.010>.
- Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Fritsch M, Waldhör T. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children (15 years (1999–2015)). *Paediatr Diabetes*. 2016;24(Suppl 17):94.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CY, Aschner P, Craig ME. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. 2018 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
- Beckles ZL, Edge JA, Muggleston MA, Murphy MS, Wales JK, Guideline Development G. Diagnosis and management of diabetes in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;352:i139. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs D. Glycemic control targets and glucose monitoring for children and adolescents with type 1 diabetes. 2018 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. *Pediatr Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.1111/ped.12737>.
- Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie*. 2017;12(Suppl 2):S190–S202.
- American Diabetes Association. Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S105–S113.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F, European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653–62.
- Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Pediatr Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.1111/pedi.12738>.
- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, Maahs D. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Pediatr Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.1111/pedi.12698>.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW. 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):1358–1313.
- Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010;53:1057–61.
- Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989–2011. *J Pediatr*. 2013;163(5):1484.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
- 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.
- Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Austrian/German Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation DPV Initiative, German Competence Network for Diabetes Mellitus. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(5):956–61.
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch PHR. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007;30:2523–8.
- Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska Bahu T, Oxford Regional Prospective Study Group. Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care*. 2001;24(3):555–60.
- Donaghue KC, Marcovecchio L, Wadwa RP, Chew EY, Wong T, Calliari E, Zabeen B, Salem MM, Craig ME. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Pediatr Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.1111/pedi.12742>.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
- Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Pediatr Diabetes*. 2018;31 <https://doi.org/10.1111/pedi.12740>.

Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung Gestationsdiabetes (GDM) wird als Glukosetoleranzstörung definiert, die erstmals in der Schwangerschaft entdeckt wird. GDM ist mit einer erhöhten fetomaternalen Morbidität sowie Langzeitkomplikationen bei Mutter und Kind assoziiert. Frauen, die die Kriterien eines manifesten Diabetes bereits in der Frühschwangerschaft erfüllen (Nüchternplasmaglukose >126 mg/dl, Spontanglukosemessung über 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 oder Prädiabetes; Fehlbildungen, Totgeburt, wiederholte Aborte oder Geburtsgewicht über

4500 g in früheren Schwangerschaften; Adipositas, metabolisches Syndrom, Alter über 35 Jahre, bei Gefäßerkrankungen, Auftreten von Diabetessymptomen wie Glukosurie, ethnische Zugehörigkeit zu Gruppen mit hohem Risiko [arabisch, S- und SO-Asien, Lateinamerika]) empfohlen (Evidenzklasse B). GDM wird durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) oder durch Nüchternplasmaglukosekonzentrationen über 92 mg/dl diagnostiziert. Bei hohem Risiko kann ein OGTT (120 min; 75 g Glukose) bereits im ersten Trimenon sinnvoll sein, ist aber in jedem Fall bei allen Schwangeren mit bis dahin unauffälligen Glukosewerten zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche vorgeschrieben (Evidenzklasse B). Auf Basis der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study“ und nach den aktuellen WHO-Empfehlungen liegt ein GDM vor, wenn der Nüchternplasmaglukosewert 92 mg/dl, der 1-Stunden-Wert 180 mg/dl oder der 2-Stunden-Wert 153 mg/dl überschreiten (OGTT; 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 erhalten eine Ernährungsberatung und müssen ihre Blutzuckerwerte regelmäßig kontrollieren. Ebenso sollte, falls nicht kontraindiziert, die körperliche Aktivität erhöht werden. Falls die Blutzuckerspiegel nicht im Therapiebereich liegen (nüchtern <95 mg/dl und 1 h nach den Mahlzeiten <140 mg/dl) soll als erste Wahl eine Insulintherapie initiiert werden. Neben der mütterlichen Stoffwechselüberwachung ist auch ein fetales Monitoring notwendig, um die mütterliche und fetale/neonatale Morbidität und die perinatale Mortalität möglichst gering zu halten. Alle Frauen mit GDM müssen 4 bis 12 Wochen nach der Entbindung neuerlich einen OGTT (75 g; WHO-Kriterien)

A. Kautzky-Willer (✉) · J. Harreiter · Y. Winhofer-Stöckl
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

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

A. Berger · A. Repa
Klinische 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, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich

durchführen lassen, um ihre Glukosetoleranz neu zu klassifizieren. Bei Normalbefund soll der OGTT alle 2 Jahre wiederholt werden (Evidenzklasse B). Alle Frauen müssen über ihr (7-fach erhöhtes relatives) Risiko informiert werden, im weiteren Verlauf einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, sowie über mögliche Präventionsmaßnahmen. Dazu gehören Gewichtsreduktion bei Übergewicht, gesunde Ernährung und ausreichend körperliche Aktivität. Auch die Kinder sollen hinsichtlich einer unauffälligen Entwicklung regelmäßig nachuntersucht werden, und die ganze Familie soll über Lebensstilmaßnahmen zur Aufrechterhaltung/Verbesserung der Gesundheit informiert werden. Die regelmäßige Durchführung von geburtshilflichen Kontrollen sowie Ultraschalluntersuchungen wird empfohlen. Im Rahmen der neonatalen Untersuchungen müssen bei Neugeborenen von GDM-Müttern Blutzuckerkontrollen erfolgen und bei Erfordernis geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Schlüsselwörter Gestationsdiabetes · Diabetische Fetopathie · Typ-2-Diabetes mellitus · Schwangerschaft · Schwangerschaftskomplikationen

Gestational diabetes mellitus (Update 2019)

Summary Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a glucose tolerance disorder with onset during pregnancy and is associated with increased fetomaternal morbidity as well as long-term complications in mother and child. Women who fulfil the criteria of a manifest diabetes in early pregnancy (fasting plasma glucose >126 mg/dl, spontaneous glucose level >200 mg/dl or HbA1c >6.5% before 20 weeks of gestation) should be classified as having manifest diabetes in pregnancy and treated as such. Screening for undiagnosed type 2 diabetes at the first prenatal visit (evidence level B) is particularly recommended in women at increased risk (history of GDM or prediabetes, malformation, stillbirth, successive abortions or birth weight >4500 g in previous pregnancies, obesity, metabolic syndrome, age >35 years, vascular disease, clinical symptoms of diabetes, e.g. glucosuria, or ethnic groups with increased risk for GDM/T2DM, e.g. Arabian countries, south and southeast Asia and Latin America). A GDM is diagnosed by an oral glucose tolerance test (OGTT) or a fasting glucose concentration ≥ 92 mg/dl. 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 24–28 gestational weeks in all pregnant women with previous non-pathological glucose metabolism (evidence level B). Based on the results of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study and following the recent WHO recommendations, GDM is present if the fasting plasma glucose level exceeds 92 mg/dl, the 1 h level exceeds 180 mg/dl or the 2 h level exceeds 153 mg/dl after glucose load-

ing (OGTT international consensus criteria). A single increased value is sufficient for the diagnosis and a strict metabolic control is mandatory. After bariatric surgery an OGTT is not recommended due to the risk of postprandial hypoglycemia. All women with GDM should receive nutritional counselling, be instructed in self-monitoring of blood glucose and to increase physical activity to moderate intensity levels, if not contraindicated. If blood glucose levels cannot be maintained in the therapeutic range (fasting <95 mg/dl and 1 h postprandial <140 mg/dl) insulin therapy should be initiated as first choice. Maternal and fetal monitoring is required in order to minimize maternal and fetal/neonatal morbidity and perinatal mortality. After delivery all women with GDM have to be re-evaluated by a 75 g OGTT (WHO criteria) 4–12 weeks postpartum to reclassify the glucose tolerance and every 2 years in cases of normal glucose tolerance (evidence level B). All women have to be informed about their (sevenfold increased relative) risk of developing type 2 diabetes (T2DM) at follow-up and possible preventive measures, in particular weight management, healthy diet and maintenance/increase of physical activity. Monitoring of the development of children and recommendations for a healthy lifestyle are necessary for the whole family. Regular obstetric examinations including ultrasound examinations are recommended. Within the framework of neonatal care, neonates of GDM mothers should undergo blood glucose measurements and if necessary appropriate measures should be initiated.

Keywords Gestational diabetes mellitus · Diabetic fetopathy · Type 2 diabetes mellitus · Pregnancy · Pregnancy complications

Grundsatzstatement

Frauen mit in der Schwangerschaft erstmals aufgetretener oder diagnostizierter Glukosetoleranzstörung haben gegenüber Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz ein höheres Risiko an perinataler Morbidität und Mortalität, eine höhere Rate an operativen Entbindungen und ein höheres Risiko, postpartal einen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) 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]. 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 diagnostiziertem anderen Diabetestyp sollen wie Patientinnen mit präkonzeptionell bekanntem Diabetes mellitus behandelt und überwacht werden (s. Leitlinie: Gravidität bei vorbestehendem Diabetes). Ein präkonzeptionell bestehender T2DM kann angenommen werden, wenn bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche

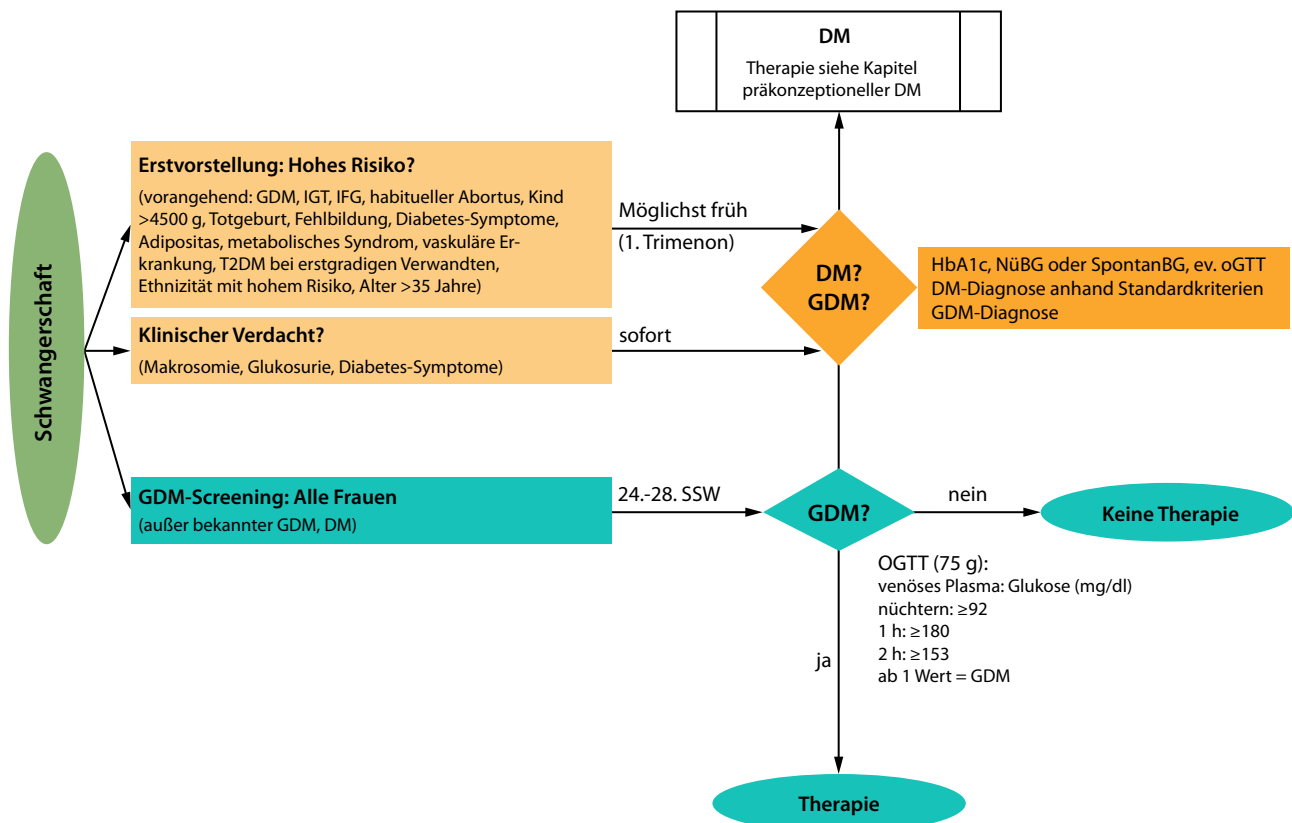


Abb. 1 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) – Risiko-
koevaluierung und Diagnose. *DM* Diabetes mellitus, *GDM* Ge-
stationsdiabetes, *IGT* gestörte Glukosetoleranz, *IFG* ge-

störte Nüchternglukose, *SSW* Schwangerschaftswoche, *OGTT* oraler Glukosetoleranztest, *NüBG* Nüchternglukose, *HbA1c* Langzeitzucker, *BG* Blutglukose

die Kriterien für einen manifesten Diabetes erfüllt werden (Nüchternblutzuckerwert ≥ 126 mg/dl oder Spontanmessungen über 200 mg/dl; bzw. 2-h-Wert im oralen Glukosetoleranztest [OGTT] ≥ 200 mg/dl) oder ein HbA_{1c} ab 6,5 % gemessen wird. Frauen mit GDM haben postpartal ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2DM und sollen deshalb über Präventionsmaßnahmen informiert und lebenslang überwacht werden.

Risikoevaluierung und Diagnose

Bei Erstvorstellung beim Frauenarzt wird die Schwangere bezüglich ihres Risikos für GDM oder Diabetes mellitus eingestuft. Bei Vorliegen eines höheren Risikos soll die Frau möglichst früh 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):

- 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
- Totgeburt
- Habituellem Abortus (>3 Fehlgeburten hintereinander)
- Diabetes-Symptome
- Adipositas ($BMI \geq 30$ kg/m²)
- Alter über 35 Jahre
- Metabolisches Syndrom
- Vaskuläre Erkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit [PAVK])
- Familienanamnese von T2DM bei erstgradigen Verwandten
- Ethnizität (arabisch, S- und SO-Asien, Lateinamerika)

Bei Auftreten von diabetesspezifischen Symptomen oder klinischen Auffälligkeiten (vermehrter Durst, Polyurie, Glukosurie; Makrosomie) ist ein Test – auch bei unauffälligem Vorbefund und unabhängig von der Schwangerschaftswoche – unmittelbar durchzuführen (Abb. 1).

In der Austrian Gestational Diabetes Study (AGDS) waren ein GDM in einer früheren Schwangerschaft, das Auftreten einer Glukosurie, Übergewicht (präkon-

zeptioneller BMI > 27 kg/m²), ein Alter über 30 Jahre und der Verdacht auf Makrosomie im Ultraschall die besten unabhängigen Prädiktoren für einen GDM [5], wobei das Risiko bei vorangegangenen GDM fast 3-fach, ansonsten ungefähr 2-fach erhöht war. Eine frühe Manifestation eines GDM ist v. a. durch eine Adipositas-bedingte Insulinresistenz verursacht [6]. Eine multizentrische europäische Studie zeigte, dass fast jede vierte adipöse Frau bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche erhöhte Blutzuckerwerte im Sinne eines GDMs nach IADPSG/WHO 2013-Kriterien und Parameter des metabolischen Syndroms aufwies [7].

Alle Schwangeren müssen in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75 g OGTT auf GDM untersucht werden (Abb. 1). Ausgenommen sind Frauen mit bereits vorher diagnostiziertem GDM oder Diabetes bzw. wenn der unmittelbar gemessene Nüchternwert (venöse Plasmaglukose) 92 mg/dl oder höher ist, da bei diesen Frauen bereits eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben ist und auf eine weitere Glukosebelastung verzichtet werden kann. Der OGTT ist im Mutter-Kind-Pass verankert und verpflichtend für den Erhalt des vollen Kinderbetreuungsgelds. Ebenfalls ausgenommen von der Durchführung eines OGTT sollen Frauen nach metabolischer Chirurgie werden, da das Risiko einer postprandialen Hypoglykämie (Dumping-Phänomen) nach der Ingestion der Glukoselösung besonders hoch ist [8]. Nach bariatrischer Operation werden daher regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen zur Diagnose eines GDM herangezogen. Ebenso ist die Verwendung eines Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) in diesem Fall denkbar [8] (Evidenzklasse C).

Methodik: Diagnostischer 75g oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test soll bei allen Frauen mit bisher unauffälligen oder unbekanntem Blutglukosewerten in der Schwangerschaft zwischen 24. und 28. Schwangerschaftswoche morgens nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz durchgeführt werden. Eine Änderung der Ernährung oder Diäten vor dem Test bzw. eine Reduktion der Kohlenhydrate sollten vermieden werden. Ebenso sollten vor dem Test keine außergewöhnlichen körperlichen Belastungen erbracht werden. Der Testbeginn sollte zwischen 6.00 und 9.00h 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.

Tab. 1 Bewertung: OGTT 75 g (nach WHO- und IADPSG-Empfehlung [10, 48]). OGTT oraler Glukosetoleranztest, WHO „World Health Organization“, IADPSG „International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups“

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

Um möglichst exakte OGTT-Resultate zu erhalten, ist es erforderlich, gewisse Standards zu berücksichtigen [9]. Diese sind wie folgt (abgeleitet nach [9]):

- Messungen aus venösem Plasma und nicht aus Kapillarblut.
- Messung in einem zertifizierten Labor nach zertifizierten Methoden, da eine Einschränkung der Aussagekraft durch präanalytische Fehler sehr wahrscheinlich ist.
- Am Testtag ist vor dem Test eine Einnahme kontrainsulinärer Medikamente (Thyroxin, Progesteron, Glukokortikoide, Sympathomimetika) vor dem OGTT zu vermeiden.
- Nach Einleitung der fetalen Lungenreife mittels Glukokortikoiden sollte man bis zur Testdurchführung mindestens 5 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 sollten zur Bewertung herangezogen werden.
- Bei Hyperemesis gravidarum oder stärkerer Schwangerschaftsübelkeit ist der Test um einige Tage zu verschieben.

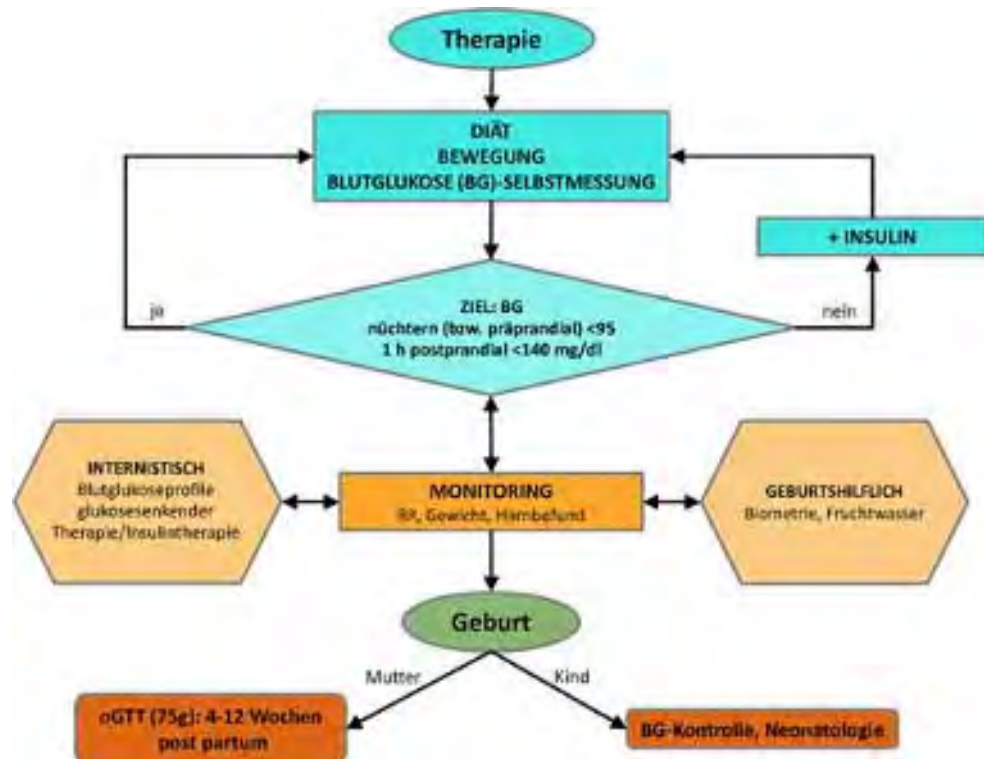
Die internationale Klassifikation (Tab. 1; [10, 11]) beruht auf evidenzbasierten (= aus der HAPO-Studie für kindliche Komplikationen abgeleiteten) Blutzuckergrenzwerten [12, 13]. Ab einem pathologischen Wert ist ein GDM diagnostiziert.

Anhand von Auswertungen der Schwangerschaftsergebnisse an 5 österreichischen Zentren konnten auch ein einfacher Algorithmus und Risikoscore zur Vorhersage des GDM entwickelt werden, der auf der Messung der Nüchternplasmaglukose beruht und im Einzelfall herangezogen werden kann [14].

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 weder eine Verbesserung im fetalen Outcome

Abb. 2 Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM)–Behandlung. BG Blutglukose, RR Blutdruck, OGTT oraler Glukosetoleranztest



(„large for gestational age“, LGA oder Makrosomie) noch eine Verbesserung der mütterlichen Stoffwechselsituation oder GDM-Prävalenz erreicht werden [15]. In der DALI-Studie konnte im Vergleich 3 verschiedener Interventionsgruppen (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Kombination aus beiden) 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 [15]. Unklare Evidenz liegt bei Interventionen durch körperliche Aktivität vor. Bei adipösen Frauen konnten mit Ernährungsmaßnahmen das GDM-Risiko sowie eine kindliche Makrosomie verringert werden. Dies konnte bei körperlicher Aktivität nicht beobachtet werden. Eine Supplementation mit Probiotika und Myo-Inositol 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 [15]. Die bisherigen Studien zeigen, dass der Beginn einer Lebensstilmodifikation nach dem ersten Trimester zu spät ist. Dies wird in einer Übersichtsarbeit bestätigt, die zeigt, dass ein Interventionsbeginn vor der Schwangerschaft effektiver ist als in der frühen Schwangerschaft [15].

Therapie

1) Diabetologische/internistische Betreuung

Erstellung eines individuellen Therapieplans bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit Ernährungsempfehlungen, Bewegung und Blutglukose-selbstmessungen (Abb. 2):

- 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 bis 4 kleine Zwischenmahlzeiten inklusive Abendsnack sollte erfolgen [16]. 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 1600 und 1800 kcal/Tag [16]. Eine Gewichts-

Tab. 2 Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach IOM-Empfehlungen [17]

BMI	BMI-Limits (kg/m ²) (WHO)	Empfohlene Zunahme während der Schwangerschaft (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 Einstellungsziele

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

Kontrolle muss bei jedem Kontrollbesuch erfolgen bzw. selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden.

Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sollte dabei den Empfehlungen des Institute of Medicine folgen (Tab. 2; [17]).

- b) Schulung in Blutglukoseselbstmessung (BGS). Dokumentation der BG-Profile: mindestens 4 Messungen täglich (nüchtern, 1 h [evtl. auch 2 h] postprandial). Bei Beginn einer Insulintherapie sollte die Patientin über die Symptome und das Risiko von Hypoglykämien sowie über das richtige Verhalten in dieser Situation von geeignetem Fachpersonal 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, nicht-europäischer Herkunft und Diabetes in der Familienanamnese assoziiert [18]. 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 [19]. Eine Reduktion der Blutzuckermessungen (Messung alle 2 Tage) kann bei guter Blutzuckereinstellung und fortgeschrittener Schwangerschaft überlegt werden.
- 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.

d) Therapieziele und pharmakologische Therapie:

Bei unzureichender Einstellung durch Lebensstilmaßnahmen ist unmittelbar eine medikamentöse Therapie einzuleiten. Insulin sollte gegenüber oralen glukosesenkenden Medikamenten aufgrund der deutlich besseren Studienlage und keiner Plazentagängigkeit bevorzugt eingesetzt werden [20].

Werden die Grenzwerte überschritten (Tab. 3), ist eine individuell anzupassende Insulintherapie zu beginnen. Liegen Nüchternglukosewerte über 110 mg/dl ist ein sofortiger Therapiebeginn mit Insulin empfehlenswert [9]. Die mütterlichen BG-Profile müssen auch während der Geburt im Zielbereich liegen (80–130 mg/dl), um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern. Der HbA_{1c}-Wert ist für die Diagnose eines GDM ungeeignet, kann aber zur Verlaufskontrolle der Metabolik herangezogen werden und soll jedenfalls in einem Referenzbereich von HbA_{1c} < 6 % angesiedelt sein.

Bei wiederholten Glukosewerten zwischen 90 und 95 mg/dl nüchtern/präprandial und/oder 130 und 140 mg/dl 1 h postprandial soll die fetale Biometrie zur Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie begonnen werden muss, herangezogen werden. Liegt eine fetale asymmetrische Wachstumssteigerung vor und ist die abdominelle Zirkumferenz über der 75. Perzentile des Gestationsalters, ist eine Insulinisierung zu empfehlen bzw. die Insulindosis zu steigern. Bei kindlicher Makrosomie oder Wachstumsretardierung können auch individuell angepasste geringere oder höhere mütterliche Blutglukosegrenzwerte gewählt werden [9].

Regelmäßige biometrische 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 durchgeführt werden.

Insulin

Für Insulin ist die derzeit vorliegende Datenlage am besten dokumentiert. 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 rezente Metaanalyse kei-

ne signifikanten Differenzen in Bezug auf mehrere maternale oder neonatale Parameter im Vergleich zu NPH-Insulin [21]. 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 [21]. Für neuere Langzeitinsuline (z. B. Degludec) gibt es noch keine Evidenz. Randomisiert kontrollierte Studien zu Insulin Degludec werden erwartet, Fallbeschreibungen zeigen derzeit keine maternale oder kindliche Komplikationen in der Schwangerschaft [22].

Schnell wirksame 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 derzeit nur Vigilanzdaten in der Gravidität vor [23], die keine besonderen Auffälligkeiten in der Schwangerschaft zeigen, jedoch sollte es aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht verwendet werden. Die Analoga konnten aber bisher nur teilweise Überlegenheit gegenüber Normalinsulin zeigen [21]. 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. Das ultraschnell wirksame Insulin Aspart (Fiasp) ist in der Schwangerschaft zugelassen. Fiasp wird rascher resorbiert, ist daher schneller wirksam als bisherige Analoginsuline und wird zur Optimierung postprandialer Hyperglykämien angewendet.

Orale Antidiabetika

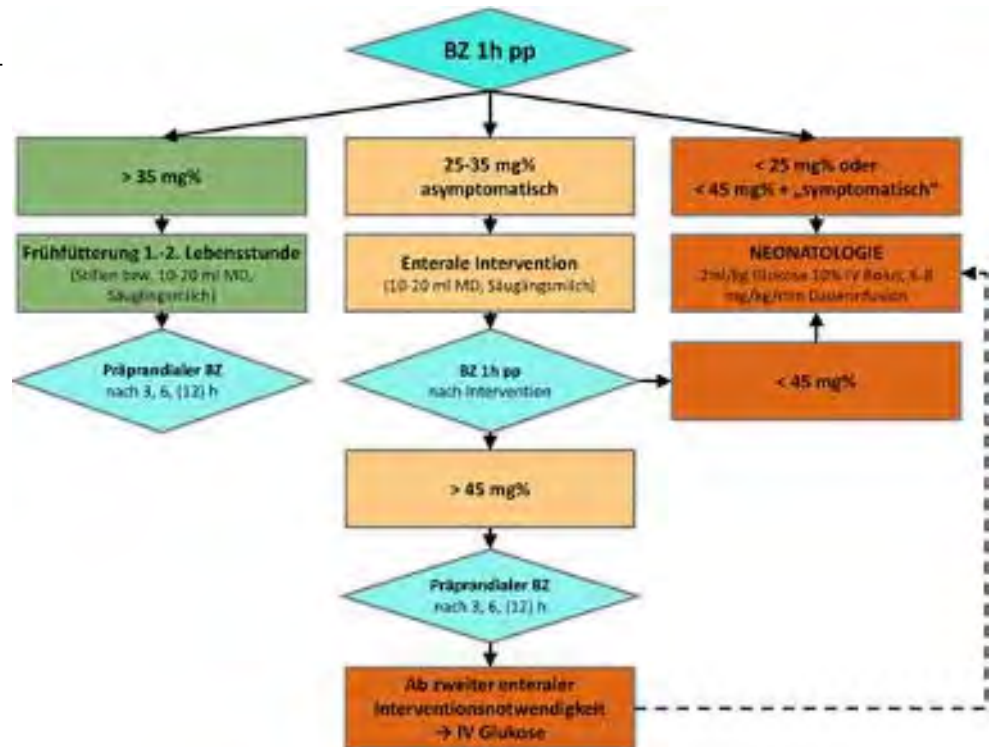
Der Sulfonylharnstoff Glibenclamid und das Biguanid Metformin werden in manchen Therapieempfehlungen (z. B. NICE, ADA Guidelines, DDG-Leitlinien) als mögliche Alternativen oder zusätzlich zu Insulin in der Schwangerschaft genannt. Metformin (FDA Kategorie B) und Glibenclamid sind plazentagängig. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen über den Einsatz von Glibenclamid und Metformin (beide Evidenzklasse Ib, beide plazentagängig) [24, 25] 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 mit einbezogen werden.

Metformin An die Gabe von Metformin sollte insbesondere bei übergewichtigen insulinresistenten Frauen als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin gedacht werden [16]. Unter Gabe von Metformin ab

der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine niedrigere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien, jedoch eine höhere Frühgeburtenrate beobachtet [24]. Eine rezente Metaanalyse zeigt geringere maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und häufiger Geburten vor dem Geburtstermin bei Frauen mit Metformintherapie verglichen zu Insulintherapie [26]. Die Mütter in der Metformingruppe konnten bei der Nachuntersuchung postpartal eher ihr Ausgangsgewicht erreichen als die insulinbehandelten Frauen; bezüglich des postpartalen Glukosetoleranzstatus bestanden keine Unterschiede [24]. Ein weiterer Grund für einen zögerlichen Einsatz von Metformin sind fehlende Langzeitdaten zur kindlichen Entwicklung. Die MIG-Studie zeigte, dass Kinder aus der Metformintherapiegruppe in der Schwangerschaft erhöhte subkutane Fettmasse verglichen zur Insulingruppe aufwiesen – die Gesamtkörperfettmasse blieb jedoch vergleichbar [27]. Eine rezente Studie konnte bei Nachkommen von Müttern, die bei PCOS 1700–2000 mg Metformin in der Schwangerschaft erhielten, 4 Jahre nach Entbindung ein deutlich erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas im Vergleich zur Placebogruppe feststellen [28].

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 allenfalls präferiert werden, wenn der GDM bereits vor der 25. Schwangerschaftswoche besteht oder Glukosewerte über 110 mg/dl vorherrschen [16]. 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 [26]. Auch im Vergleich zu Insulin häufte sich unter Glibenclamid das Risiko für Makrosomien, neonatalen Hypoglykämien und höherem Geburtsgewicht [26]. Neugeborene aus Glibenclamid behandelten GDM-Schwangerschaften weisen zudem höheres Risiko für Geburtskomplikationen (Hypoglykämie, Atemnotsyndrom des Neugeborenen [RDS], Intensivstationsaufenthalte, LGA) auf [29]. In einer rezenten randomisiert kontrollierten Studie konnte ein höheres Risiko an kumulativ perinatalen Komplikationen (Makrosomie, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie) in der Glibenclamidgruppe im Vergleich zu Insulin festgestellt werden [30]. 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 dieser Datenlage ist die primäre Verwendung von Insulin zur Behandlung von GDM klar zu favorisieren [31].

Abb. 3 Flussdiagramm Blutzuckermanagement bei Risikoneugeborenen. *BZ* Blutzucker, *MD* Maltodextrin, *pp* postprandial, *iv* intravenös



2) Geburtshilfliche Überwachung

- 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 mit GDM sollten in einem Krankenhaus mit diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie entbunden werden. 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 mit einbezogen werden [32–34]. Eine Einleitung wegen schlechter Blutzuckereinstellung vor Schwangerschaftswoche 38+0 sollte wegen frühgeburtlichkeitsbedingter Mor-

bidität vermieden werden. Vielmehr sollte eine pränatale Optimierung der Blutzuckerwerte erfolgen.

Es ist bekannt, dass das Risiko für eine Schulterdystokie ab einem Geburtsgewicht von 4250 g signifikant ansteigt [35]. Ab einem geschätzten Geburtsgewicht von 4500 g sollte deshalb bei einer Schwangeren mit GDM eine Sectio empfohlen werden. Bei einem Schätzwert von 4000–4499 g sollte eine differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokierisiko erfolgen, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz.

3) Überwachung und Management des Neugeborenen

Ein Routinemonitoring ist für eine Hochrisikopopulation an Neugeborenen sinnvoll (Abb. 3), 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 neurologischen Langzeitkomplikationen einhergehen können [36].

Blutglukosebestimmungen nach Geburt

Erste Messung: In Abhängigkeit vom Risikofaktor soll bei zu erwartender Hypoglykämie 30–60 min nach Geburt (bei schlecht eingestellter Gestationsdiabetes), ansonsten innerhalb der ersten 2 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 eher bereits nach 30 min erfolgen.

Weitere Messungen: Zumindest 2-mal 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 2 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 sollte 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

Insbesondere Kinder aus diabetischer Schwangerschaft sollen bereits innerhalb der ersten Lebensstunde angelegt werden. Nahrung aus der Flasche (Anfangsmilch) soll nur angeboten werden, wenn Stillen nicht möglich/erwünscht ist bzw. als Intervention bei zu niedrigem Blutzucker (s. „Intervention“) [37].

Intervention

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

Intravenös: Bei extremer Hypoglykämie <25 mg%, symptomatischen Kindern <45 mg% oder persistierender Hypoglykämie (falls die Kontrolle 1 h nach Intervention <45 mg% ist, oder falls trotz zweimaliger enteraler Intervention weiter korrekturbedürftige präprandiale Blutzuckerwerte gemessen werden) → 2 ml/kg Glukose 10 % als i.v.-Bolus, gefolgt von

6–8 mg/kg/min als kontinuierliche Infusion. Es wird eine schrittweise Reduktion der intravenösen Glukosezufuhr unter Beginn der enteralen Ernährung und präprandialen Blutzuckerkontrolle empfohlen.

Kinder von Frauen mit GDM haben ein höheres Risiko, im späteren Leben übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln [38]. 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 Mahlzeiteinnahme <200 mg/dl) ist keine weitere Diättherapie oder Blutzuckerselbstmessung notwendig. Allerdings muss 4 bis 12 Wochen nach der Geburt eine Reklassifizierung der mütterlichen Glukosetoleranz mittels Standard-OGTT (2 h-75 g OGTT) erfolgen. Bei pathologischem Befund müssen Therapieempfehlungen erfolgen (s. allgemeine Lebensstilintervention, Diabetestherapie). Im Fall eines postpartal bestehenden Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz [2-h-Wert 140–199 mg/dl] im OGTT oder erhöhter Nüchternglukose [100–125 mg/dl]) ist eine Diät zu verordnen und vermehrte körperliche Aktivität (Ausdauertraining) anzuraten. Eine Subanalyse des Diabetes Prevention Programs zeigte, dass bei vergleichbarer Ausgangslage bezüglich Glukosetoleranzstatus und Insulinresistenz Frauen mit Anamnese eines GDM ein doppelt so hohes Risiko für die Progression zu einem manifesten Diabetes aufwiesen wie jene Frauen, die eine unauffällige Schwangerschaft hatten und dass diese Gruppe von einer Therapie mit Metformin besonders profitierte [39]. Diese wurde im 10-Jahres-Follow-up erneut bestätigt: Lebensstilmaßnahmen und Metformin konnten das Diabetesrisiko um 35–40 % verglichen zu Placebo verringern [40]. Eine Analyse des Wiener GDM-Programms zeigte dass ein 2-h-Blutzuckerwert im ersten OGTT post partum 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 [41].

Alle Patientinnen müssen 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.

Bei unauffälligem Erstbefund sollen die Frauen alle 2 bis 3 Jahre mittels OGTT oder zumindest mittels Messung der Nüchternglukose und des HbA_{1c} nachuntersucht werden (WHO-Kriterien).

Diabetische Schwangere sollen, wenn immer es möglich ist, ihr Kind stillen, da protektive Effekte in Studien gezeigt werden konnten [16]. Bei einer

Stlldauer von mehr als 3 Monaten weisen stillende Mütter eine um bis zu 10 Jahre verzögerte Progression von GDM zu T2DM auf als nicht stillende Frauen [42].

Eine bestehende Metformintherapie bei stillenden diabetischen Müttern sollte fortgeführt werden, falls dies erforderlich ist [16].

Frauen nach GDM sollen reine Gestagenpräparate insbesondere in der Stillzeit vermeiden, da sich dadurch das Risiko für die Manifestation eines T2DM erhöhen könnte [43]. 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 [44].

Nachbetreuung der Kinder

Bei Nachkommen von GDM-Schwangerschaften ist ein erhöhtes Risiko für Übergewicht/Adipositas und T2DM bekannt [45]. Ein gesunder Lebensstil und regelmäßige Gewichtskontrollen sind zu empfehlen. Bei Hinweisen auf Hyperglykämie ist eine sofortige Abklärung empfohlen (cave: keine HbA_{1c}-Testung bei Kindern und Jugendlichen zur Diagnosestellung [s. auch Leitlinie Definition, Diagnosescreening]). Ein T2DM-Screening sollte bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Adipositas (BMI > 95. Perzentile, geschlechts- und altersadjustiert) oder mit Übergewicht (BMI > 85. Perzentile) und mütterlichem GDM in der Schwangerschaft des Kindes erfolgen [46].

Evidenzlage

Gesichert ist, dass eine mütterliche Hyperglykämie im 1. Trimenon mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Embryopathie, im 2. und 3. Trimenon für die Entwicklung einer diabetischen Fetopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist [2]. Die „Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO)“ Studie zeigte des Weiteren, dass ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Blutzuckerwerte im OGTT und den kindlichen Komplikationen besteht [12].

Während eine Diättherapie alleine nicht eindeutig zu besseren fetalen Ergebnissen in Metaanalysen führt, ist die Verbesserung der postprandialen Blutglukosewerte unter Insulintherapie mit einer geringeren Morbidität verbunden. Neue Studien konnten belegen, dass eine Behandlung (Diät, Insulin bei Bedarf) des GDM das Risiko für schwere kindliche Komplikationen im Vergleich zu unbehandelten Frauen signifikant reduzieren konnte [3, 4].

Es konnte klar gezeigt werden, dass Frauen nach GDM ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines T2DM haben [1] und auch ein höheres Risiko für folgende kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegt [47]. Lebensstiländerungen im Sinne der Diabetesprävention führen zu einer deutlichen Verringerung der Diabetesmanifestationsrate [39, 40]. In der Schwangerschaft

war v. a. in Risikogruppen der Erfolg der bisherigen GDM-Präventionsstudien bescheiden oder nicht vorhanden [15]. Kinder von Frauen mit GDM haben ein höheres Risiko, selbst übergewichtig zu werden und Stoffwechselstörungen zu entwickeln.

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: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Novo Nordisk, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Sanofi Aventis, Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. D. Bancher-Todesca, A. Berger und A. Repa geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5).
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009;373(9677):1789–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60515-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60515-8).
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>.
4. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003395.pub2>.
5. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1689–95. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2301>.

6. Bozkurt L, Göbl CS, Pfligl L, et al. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1113–20. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4055>.
7. 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–e2. <https://doi.org/10.2337/dc16-0200>.
8. Harreiter J, Schindler K, Bancher-Todesca D, et al. Management of pregnant women after bariatric surgery. *J Obes.* 2018;4587064. <https://doi.org/10.1155/2018/4587064>.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. AWMF-Registernummer 057–008. 2018.
10. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676–82. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>.
11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.012>.
12. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
13. 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. <https://doi.org/10.2337/db08-1112>.
14. Göbl CS, Bozkurt L, Rivic P, et al. A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and a risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(12):3173–81. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2726-7>.
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. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>.
17. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. 2009. <http://iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines/Report%20Brief%20-%20Weight%20Gain%20During%20Pregnancy.pdf>. Zugegriffen: 24. Juni 2015.
18. 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. <https://doi.org/10.2337/dc17-0369>.
19. 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002101>.
20. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S137–S43. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
21. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749–56. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3692-3>.
22. 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>.
23. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, et al. Insulin glulisine in pregnancy – experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Eur Endocrinol.* 2015;11(1):17–20. <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.01.17>.
24. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>.
25. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x>.
26. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>.
27. 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. <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>.
28. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>.
29. 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. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.74>.
30. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4072>.
31. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Needle beats pill in gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0050-0>.
32. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.005>.
33. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, et al. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000938.pub2>.
34. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.021>.
35. Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to

- 4000 g be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):831–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90424-P](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90424-P).
36. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Deutsche Diabetes Gesellschaft, et al. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. *Frauenarzt.* 2003;44(4):439–41.
 37. Chertok IR, Raz I, Shoham I, et al. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(2):166–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00921.x>.
 38. 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. <https://doi.org/10.2337/dc06-2361>.
 39. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0772>.
 40. 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>.
 41. 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318220e18f>.
 42. 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. <https://doi.org/10.2337/db12-0393>.
 43. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, et al. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(3):613–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1940>.
 44. 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. <https://doi.org/10.2337/dc08-0706>.
 45. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3985-5>.
 46. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
 47. Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(1):91–108. <https://doi.org/10.2217/whe.13.69>.
 48. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO reference number: WHO/NMH/MND/13.2. 2013. 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/. Zugegriffen: 18. Mai 2015.

Gravidität bei vorbestehendem Diabetes (Update 2019)

Alexandra Kautzky-Willer · Jürgen Harreiter · Yvonne Winhofer-Stöckl · Raimund Weitgasser · Monika Lechleitner

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

Zusammenfassung Bereits vor 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 sind 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 Schilddrüsensyndromfunktion, 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 mütter-

lichen 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, intensivierete Insulintherapie mit multiplen täglichen Insulininjektionen oder eine Insulinpumpentherapie tragen zum Erreichen einer guten mütterlichen Stoffwechselkontrolle während der Schwangerschaft bei. Orale Antidiabetika (Metformin) können vor allem bei Typ 2 Diabetes und Adipositas helfen die Insulinsensitivität zu verbessern, sollten jedoch aufgrund der Plazentagängigkeit und ungewissen Langzeitergebnissen bei den Nachkommen mit Bedacht verordnet werden.

Univ.-Prof. Dr. A. Kautzky-Willer (✉) · J. Harreiter · Y. Winhofer-Stöckl

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

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

M. Lechleitner
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl – Natters, Hochzirl, 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 2019)

Summary In 1989 the St. Vincent Declaration aimed to achieve comparable pregnancy outcomes in diabetic and non-diabetic women. However, currently women with pre-gestational 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 the conception. In addition, thyroid dysfunction, hypertension as well as the presence of diabetic complications should be excluded before pregnancy or treated adequately in order to decrease the risk for a progression of complications during pregnancy as well as maternal and fetal morbidity. Especially in women with type 1 diabetes mellitus in early pregnancy the risk of hypoglycemia is highest and decreases with the progression of pregnancy due to hormonal changes causing steady increase of insulin resistance. In addition, obesity increases worldwide and contributes to increasing numbers of women at childbearing age with type 2 diabetes mellitus and further deterioration of pregnancy outcomes in diabetic women. Maternal glycemic control should aim to achieve normoglycemia and normal HbA_{1c} levels, possibly without hypoglycemia, but is associated with the development of diabetic embryopathy and fetopathy if dysglycemia occurs. Intensified insulin therapy with multiple daily insulin injections and pump treatment are effective in reaching good metabolic control during pregnancy. Oral glucose lowering drugs (Metformin) may be considered in obese women with type 2 diabetes mellitus to increase insulin sensitivity but should be also prescribed cautiously due to crossing the placenta and lack of long-time follow up data 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 Stoffwechsellaage 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). Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) in der Schwangerschaft tritt aber aufgrund steigender Adipositasprävalenz im gebärfähigen Alter immer häufiger auf. Rezente nationale Erhebungen zeigen eine kontinuierliche Zunahme des T2DM, der zusätzlich zur Hyperglykämie auch durch die adipositasbedingten Risiken und oft auch durch ein höheres mütterliches Alter kompliziert wird [1, 2]. Daten der Universitätsklinik in Wien haben einen Anstieg an stark übergewichtigen graviden Frauen mit T2DM bestätigt [3], wobei selbst bei den Schwangeren mit T1DM im letzten Jahrzehnt ein signifikanter Anstieg im BMI festgestellt wurde. Sowohl bei T1DM als auch T2DM waren neben der Stoffwechselkontrolle und Diabetesdauer zu Schwangerschaftsbeginn, der mütterliche BMI und ein höherer Blutdruck mit schlechteren Schwangerschaftsergebnissen verbunden [4]. Migrantinnen sowie Frauen aus niedrigen sozialen Schichten machten 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.

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 [5]. 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 Patientinnenjahre) gezeigt werden, wobei das niedrigste Risiko bei Verwendung von intrauterinen und implantierbaren subdermalen kontrazeptiven Methoden beobachtet wurde [6]. Das Hauptproblem bei vorbestehendem Diabetes ist die Entstehung einer diabetischen Embryopathie [1, 2]. Aus diesen Gründen werden eine prinzipielle präkonzeptionelle Beratung und engmaschige Betreuung aller Frauen mit 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 [5, 7]. Generell sollte versucht werden, die Patientin so gut als möglich an normoglykämische Werte zu nähern, sofern dies ohne Hypoglykämien möglich ist. Bei einem HbA_{1c} über 8%

Tab. 1 Risiko für kongenitale Fehlbildung und perinataler Mortalität nach HbA_{1c} (nach [7])

HbA _{1c} [%]*	Kongenitale Fehlbildungen (%)	RR (95% KI)**	Perinatale Mortalität (%)	RR (95% KI)**
<6,9	3,9	1,4 (0,8–2,4)	2,1	2,8 (1,3–6,1) [#]
6,9–7,8	4,9	1,8 (1,0–2,9)	2,8	3,8 (1,9–7,3) [#]
7,9–8,8	5,0	1,8 (0,9–3,3)	3,3	4,4 (2,0–9,4) [#]
8,9–10,3	3,9	1,4 (0,6–3,1)	6,3	8,3 (4,2–15,9) [#]
≥10,4	10,9	3,9 (1,8–7,8) [#]	5,5	7,3 (2,5–19,8) [#]
Durchschnittsbevölkerung	2,8	1,0	0,75	1,0

RR relatives Risiko
^aStandard Referenzwert 5,4 ± 1,0 (Mittelwert ± 2SD) in der nichtdiabetischen Durchschnittsbevölkerung
^bIm Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. [#] Signifikant höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Signifikanzniveau 0,05)

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 nicht-diabetischen Schwangeren [8]. Dabei stieg das Fehlbildungsrisiko linear an (nahezu 30% per 1% HbA_{1c}-Anstieg über 6,3%). Das Hypoglykämierisiko ist insbesondere 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 [9]. Um eine normoglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, müssen die Frauen in funktioneller Insulintherapie geschult oder in der Pumpentherapie erfahren sein. Prinzipiell sind die beiden Therapieformen in ihrer Effektivität vergleichbar. Dies wird in einem Cochrane Review bei allgemein schlechter Studienqualität bestätigt [10]. Aufgrund des Fortschritts in der Pumpentechnologie wird die Durchführung von neuen, qualitativ hochwertigen Studien empfohlen. Eine multizentrische Studie mit fast 400 Schwangerschaften mit Frauen mit Typ 1 Diabetes zeigte unter einer Pumpentherapie im Vergleich zu einer Basis-Bolus-Therapie niedrigere HbA_{1c}-Werte bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko [11]. Eine rezente Analyse der CONCEPTT Studie zeigte allerdings ein schlechteres Outcome von schwangeren Frauen mit Insulinpumpentherapie im Vergleich zu Basis-Bolus Therapie [12]. 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

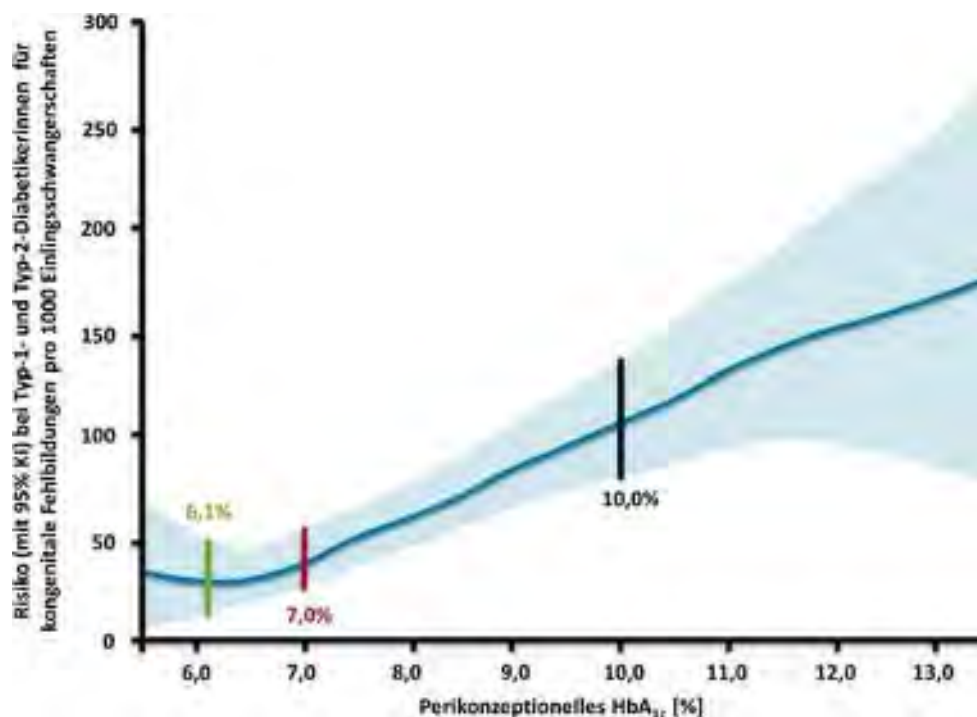
erleichtern. In der erst kürzlich publizierten CONCEPTT Studie konnte bei der Verwendung von CGMS in der Schwangerschaft oder der Zeit der Schwangerschaftsplanung bei Frauen mit T1DM gezeigt werden, dass ein besseres neonatales Outcome im Vergleich zur kapillären Blutzuckerselbstmessung mit signifikant weniger LGA Geburten, Hypoglykämien und Aufhalten auf der neonatologischen Intensivstation und kürzerem Spitalsaufenthalt verbunden ist [13]. Ebenso konnte eine signifikant geringere Zeit in der Hyperglykämie 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 [14].

Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine Abklärung diabetischer Spätkomplikationen dringend erforderlich (Tab. 2). Eine Kontrolle des Augenhintergrundes beim Spezialisten, Kontrolle der Nierenfunktion und falls erforderlich weitere Abklärung durch einen spezialisierten Facharzt, die Einstellung des Blutdrucks mit in der Schwangerschaft geeigneten Medikamenten (potentiell 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, 15]. 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 [16].

Gravidität

Während der Schwangerschaft soll versucht werden, individualisiert die bestmögliche Stoffwechsellage unter Berücksichtigung der Hypoglykämie-Wahrnehmung und -häufigkeit, der individuellen Fähigkeiten sowie der Lebensumstände mit normoglykämischen Blut-

Abb. 1 Zusammenhang von perikonzeptionellem HbA_{1c} bei Frauen mit Diabetes und dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung (nach [6]). Das National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) empfiehlt einen HbA_{1c} unter 6,1%, die American Diabetes Association (USA) unter 7,0% bei Frauen mit Diabetes, die einen 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)



zuckerwerten (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 [5]. Gerade zu Beginn der Schwangerschaft ist die Hypoglykämierate relativ groß und die Insulindosis vorsichtig anzupassen. Insbesondere bei Frauen mit Typ 1 Diabetes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft 3- bis 5-fach höher als vor der Schwangerschaft [17]. 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 [5, 18]. Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit T2DM kann auch eine zusätzliche Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz

zu mildern [5, 19]. Bei langzeitiger Einnahme von Metformin und Schwangerschaft wird eine Vitamin B12 Kontrolle empfohlen [18]. 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 [20, 21]. Das ultraschnell-wirksame Insulin Aspart (Fiasp®) ist in der Schwangerschaft ebenso zugelassen. Für Glulisin liegen in der Gravidität derzeit nur Vigilanzdaten vor [22], 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 [23]. In einer Vergleichsstudie zwischen Detemir und NPH-Insulinen wurden vergleichbare HbA_{1c}-Werte und ein ähnliches Hypoglykämierisiko beschrieben [23, 24]. Die Detemirgruppe konnte jedoch signifikant niedrigere Nüchternwerte in der 24. und 36. Schwangerschaftswoche

Tab. 2 Übersicht: Erforderliche Maßnahmen vor und in der diabetischen Schwangerschaft (nach [15])

Insulintherapie	Funktionelle Insulintherapie (Basal-Bolus-Prinzip) oder Insulinpumpe werden präferiert
	Der Wechsel auf komplexere Dosierungsformen sollte möglichst vor Beendigung von Verhütungsmethoden erfolgen
Hypoglykämie-risiko	Kann limitierend für eine optimale Therapieeinstellung sein
	Besonders in der Frühschwangerschaft bei T1DM ist das Risiko besonders hoch (3–5 × erhöht) [17]
Folsäure	Empfohlen: Beginn mit Folsäurepräparat drei Monate vor Beenden der Verhütung [15]
Augenkontrollen	Kontrolle beim Spezialisten bei Kinderwunsch empfohlen (Fundus)
	Bei Retinopathie ist falls erforderlich eine Therapieeinleitung durchzuführen. Der Kinderwunsch sollte bis zur Stabilisierung verzögert werden
	Kontrolle: jedes Trimester, 3 Monate postpartum, danach je nach Erfordernis (zumindest 1 ×/Jahr)
Nierenfunktion	Bei Niereninsuffizienz sollte ein spezialisierter Facharzt vor Absetzen der Verhütungsmethoden eine Risikoab- und -aufklärung durchführen
	Regelmäßige Kontrollen in Schwangerschaft sind erforderlich
Blutdruck	Zielwert: 130/80 mm Hg (Kontraindikation: ACE Hemmer + AT1-Rezeptor-Blocker)
	Abklärung einer KHK, wenn vorhanden: Risikoab- und -aufklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung
	Erhöhtes Präeklampsierisiko: Aspirin® (60–150 mg/Tag) zur Prävention nach der 12. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt empfohlen
Lipide	Statine, 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 [30]
Endokrine Abklärung	Messung von TSH und TPO Antikörper vor Schwangerschaft
	Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion vor Schwangerschaft empfohlen (5–10%)

Tab. 3 Blutglukose – Zielwerte in der Gravidität

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

vorweisen [23]. Auch in der Analyse der perinatalen Komplikationen gab es zwischen den Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbare Resultate [25]. Eine rezente Metaanalyse von Insulin Glargin Daten mit etwa 700 diabetischen schwangeren Frauen verglichen zu NPH zeigt vergleichbare maternale und kindliche Ergebnisse [26]. Insulin Degludec ist in der Schwangerschaft derzeit nicht zugelassen. Bisher gibt es zu Insulin Degludec in der Schwangerschaft nur Fallberichte, die keine negativen Outcomes beschrieben haben [27].

Während der Geburt sind Blutzuckerwerte zwischen 80–110 mg/dl anzustreben [28]. Nach Entbindung ist eine rasche Reduktion der Insulindosen um etwa 50% und enge Blutzuckerkontrolle erforderlich, da die Insulinsensitivität rasch zunimmt [28].

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. Frauen mit Nephropathie haben aber ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und einer Frühgeburt sowie einer Wachstumsretardierung des Kindes. Im Falle von bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Spätkom-

plicationen 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). 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 [29].

Diabetes in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Präeklampsierisiko verbunden. Daher sollte eine präventive Anwendung von niedrig dosiertem Aspirin (60–150 mg/Tag) nach der 12. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt begonnen werden, um die Morbidität, Mortalität und auch Kosten zu senken [5].

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. J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Astra Zeneca, Novo Nordisk, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl 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, Allergan, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Phar-

ma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp&Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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

Literatur

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing pre-existing diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060–79. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>.
2. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08599-9).
3. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Diabetes und Schwangerschaft. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;11(1–4):23–42. <https://doi.org/10.1007/s11812-016-0078-9>.
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. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2033>.
5. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137–S43. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
6. O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, et al. Hormonal contraception and risk of thromboembolism in women with diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):233–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-1534>.
7. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1046–8. <https://doi.org/10.2337/dc08-2061>.
8. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(4):936–47. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2455-y>.
9. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-6-30>.
10. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3>.
11. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3163-6>.
12. 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. <https://doi.org/10.2337/dc18-1437>.
13. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5).
14. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, 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. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0386>.
15. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>.
16. 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. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
17. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(5):558–66. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03604.x>.
18. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. 2017;60(9):1612–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4351-y>.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE guideline (NG3). 2015.
20. 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. <https://doi.org/10.2337/dc06-1887>.
21. 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. <https://doi.org/10.2337/dc06-2586>.
22. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, et al. Insulin Glulisine in pregnancy—experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):17–20. <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.01.17>.
23. 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. <https://doi.org/10.2337/dc11-2264>.
24. 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. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1213>.
25. 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. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.799650>.

26. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749–56. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3692-3>.
27. 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>.
28. Feldman AZ, Brown FM. Management of type 1 diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2016;16(8):76. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0765-z>.
29. Harreiter J, Schindler K, Bancher-Todesca D, et al. Management of pregnant women after Bariatric surgery. *J Obes.* 2018;4587064. <https://doi.org/10.1155/2018/4587064>.
30. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité. Embryotox – Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. 2018. <https://www.embryotox.de>. Zugegriffen: 7. Apr. 2018.

Diabetesschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019)

Raimund Weitgasser · Martin Clodi · Sarah Cvach · Michaela Riedl · Monika Lechleitner · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Diabetesschulung und Selbstmanagement nehmen eine zentrale Rolle in der Diabetesbetreuung ein. Das dabei angestrebte Patientenempowerment 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 zu schaffen. Neben dem Zuwachs an Wissen über die Erkrankung konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte Dia-

betesschulung ergebnisorientiert Parameter wie Blutzucker, HbA_{1c}, Blutdruck und Körpergewicht positiv beeinflussen kann. Neuere Schulungsmodelle betonen neben der Ernährung die körperliche Bewegung als wichtigen Bestandteil der Lebensstiltherapie und bedienen sich interaktiver Methoden, um die persönliche Verantwortung herauszuarbeiten. Spezifische Situationen (z. B. verminderte Hypoglykämieerkennung, Krankheit, Reisen) und technische Neuerungen wie Glukosesensorsysteme und Insulinpumpen bedürfen zusätzlicher Schulungsmaßnahmen durch Informationsaustausch in Kleingruppen, unterstützt durch adäquate elektronische Hilfsmittel (Diabetes-Apps, Diabetes-Web-Portale).

Schlüsselwörter Diabetesschulung · Erwachsene · Schulungsprogramme · Selbstkontrolle · Empowerment

Diabetes education and counselling in adult patients with diabetes (Update 2019)

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 it to their life style situation. Diabetes 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, HbA_{1c}, blood pressure and body

R. Weitgasser (✉)
Abteilung für Innere Medizin,
Privatklinik Wehrle-Diakonissen,
Guggenbichlerstraße 20, 5026 Salzburg, Österreich
raimund.weitgasser@pkwd.at

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

M. Clodi · M. Riedl
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität Wien, Wien, Österreich

S. Cvach
SKA-Rehabilitationszentrum Alland für
Stoffwechselerkrankungen, Alland, Österreich

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

B. Ludvik
I. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien,
Österreich

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) and technical innovations, such as glucose sensor systems and insulin pumps require additional educational measures by information exchange in small groups supported by adequate electronic tools (diabetes apps and diabetes web portals).

Keywords Diabetes education · Adults · Training support · Self-management · Empowerment

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 Diabetesbehandlung. 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 Risikoreduktion bei Diabetes mellitus informiert. Diese Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten werden bei der Schulung im Zusammenhang mit dem Selbstbehandlungsverhalten überprüft.

Moderne Ansätze in der Diabetesschulung bevorzugen dabei die Integration des Diabetes in den gelebten Alltag und bieten Bewältigungsstrategien zum Lösen persönlicher, sozialer und anderer Probleme an. Damit sollen sowohl die Lebensqualität erhalten als auch akute und chronische Folgen der Erkrankung verhindert werden. Langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Lebensstilmodifikation sind damit ebenso gemeint wie das „Empowerment“ zum Selbstmanagement des Diabetes. Allgemeinmaßnahmen stehen dabei vor und begleiten medikamentöse Interventionen. 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

Primär muss jedem 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 einer Insulinbehandlung stationär an einer geeigneten Krankenhausabteilung. 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 Ärzte, 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. Bei Therapieänderung, insbesondere einer Umstellung von oraler Therapie auf eine parenterale Behandlung (wie GLP-1-Analoga und Insulin), soll unbedingt erneut eine Diabetesschulung erfolgen. Da insbesondere Lebensstilmaßnahmen einer stetigen Auseinandersetzung damit bedürfen, sind wiederholte Schulungs- und Motivationsmaßnahmen notwendig und sinnvoll.

Inhalt und Umfang der Diabetesschulung

Typ-1-Diabetes

- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung
- Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- Befähigung zur Integration der Diabetestherapie in den Alltag

Interaktiv mit praktischen Beispielen unter Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose),
- Kenntnissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten zur Behandlung (Insulinapplikation, Insulindosisanpassung),
- Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Blut- bzw. Gewebszucker, Keton, Blutdruck),
- Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Infekte) zur Prävention,
- Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, sensorische und autonome Neuropathie, diabetischer Fuß) zur Prävention,
- Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette,

Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung) zur Prävention,

- Kenntnissen zu einer gesunden Ernährung und entsprechenden Interaktion zwischen Ernährung und Insulintherapie (Grundlagen Ernährung und Diabetes, BE-Berechnung etc.),
- Kenntnissen zu körperlicher Aktivität, Sport und deren Auswirkungen auf die Erkrankung und die Insulintherapie,
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen etc.),
- Information zu Kontrazeption, Schwangerschaft, Vererbung,
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Blutfette, HbA_{1c} etc.),
- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Status der Behinderung, Finanzausgleich etc.).

Typ-2-Diabetes

Interaktiv mit praktischen Beispielen unter Vermittlung von:

- Kenntnissen über die Physiologie des Stoffwechsels,
- Kenntnissen über die Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose), Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen,
- Kenntnissen und praktischen Fertigkeiten zu einer gesunden Ernährung in Abhängigkeit von BMI und Therapieform,
- Kenntnissen und praktischen Fertigkeiten zu körperlicher Aktivität und Sport,
- Erlernen von Selbstkontrolle und Anwendung notwendiger Maßnahmen (Blut- und Gewebszucker, Blutdruck),
- Kenntnissen und Fähigkeiten zur Behandlung (medikamentöse Therapie),
- Kenntnissen und Fertigkeiten in einer Zusatzschulung für Insulintherapie,
- Erkennung und Behandlung von akuten Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Infekte) zur Prävention,
- Erkennung und Behandlung von diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß) zur Prävention,
- Erkennung und Behandlung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung) zur Prävention,
- Information zum Verhalten in besonderen Situationen (Krankheiten, Reisen, Festtage, körperliche Aktivität etc.),
- Information zu regelmäßigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Gewicht, Blutdruck, Augen, Füße, Blutfette, HbA_{1c}, Kreatinin, Mikroalbumin/ Eiweiß im Harn etc.),

- Information zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Status der Behinderung, Finanzausgleich etc.),
- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz,
- Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung, insbesondere durch Anbieten von Bewältigungsstrategien zum Lösen von laufenden persönlichen, sozialen und anderen Problemen,
- Übernehmen der persönlichen Verantwortung für seine Krankheit.

Spezielle Schulung/Beratung für Personen mit:

- Gestationsdiabetes,
- Insulinpumpen, Glukosesensoren,
- Hypoglykämieerkennungstörung etc.

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 Schuleinheiten, 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, Diätologe und Arzt mit entsprechender Ausbildung, gesichert werden.

Die Ergebnisqualität der Schulungen sollte durch Kontrolle der Zielparame- ter Körpergewicht, Blutdruck, Blutzucker und HbA_{1c} festgestellt werden. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes erfolgt dies am besten im Rahmen der im DMP „Therapie aktiv“ vorgegebenen Quartalsuntersuchungen.

Spezifische ethnisch-kulturelle Aspekte 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 Bei-

spiel seien hier die auf dem „Düsseldorfer Schulungsmodell“ basierenden Programme zum Typ-1- „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 1 Diabetiker“, Typ-2-Diabetes „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die nicht Insulin spritzen“, das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten, die Insulin spritzen“ genannt, bei welchen die Wissensvermittlung im Vordergrund steht.

Neuere Programme sind z. B. das an der MedUni Wien entwickelte 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). Diese Programme zielen auf das Empowerment der Patienten ab. Die Verwendung von multimedialen Schulungsmaterialien mit alltagsgerechten Beispielen unterstützt dies. Als stark interaktives Schulungsprogramm gelten die „Conversation Maps®“ („Gesprächslandkarten“) [6–8]. Diese sind ergebnisorientiert und flexibel auf Alltagssituationen aufgebaut. Neuere Programme sind evidenzbasiert entwickelt und bauen auf internationalen klinischen Guidelines der IDF (International Diabetes Federation) auf [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.bewegungsbox.at) eingesetzt werden.

Auch für die Schulung von Komplikationen stehen verschiedene Programme zur Verfügung: z. B. „HYPPOS“ (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].

Diabetes-Apps (z. B. MySugr) und Diabetes-Portale (z. B. Diabetes-Patientenfuchs) können Unterstützung bieten, Metaanalysen beschreiben dazu eine HbA_{1c}-Verbesserung um 0,5 % [11–13].

Evidenzlage

Metaanalysen [14–17], ein NICE-Report [18] und ein bereits älterer Cochrane Review [19] 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 systoli-

schen 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, 19–22]. Dies gilt ebenso für solche mit individualisierter Betreuung, Einbeziehung psychosozialer Komponenten, altersangepasste Programme sowie die längerfristige Betreuung in Form von Einzelberatungen oder Nachschulungen in Gruppen [1, 6, 18–21]. Ein aktueller Standard liegt dazu beispielsweise von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der American Diabetes Association vor [1, 2] (LoE 1++, Grade A).

Im Licht der zunehmenden Diabetesprävalenz werden Betreuungsprogramme mit wiederholtem Schulungsbedarf durch medizinisches Personal alleine kaum mehr zu bewältigen sein [23]. Disease-Management-Programme sind in der Diabetesbetreuung effektiv [24]. Peer-Support-Programme, in welchen Patienten selbst initiativ werden, um das Empowerment zu fördern, können unterstützend eingesetzt werden, zeigen aber uneinheitliche Effekte [25, 26].

Interessenkonflikt R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Roche diagnostics, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. S. Cvach hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: Dexcom, Eli Lilly, Elsevier, Medtronic Österreich, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis. 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. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dome, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda. B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, 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.

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

Literatur

1. Kulzer B, Haller N, Müller UA, et al. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme. 2013. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de (Erstellt: 06.2013).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl.1):38–50.
3. NICE updates guidance to help adults and children achieve better control of their diabetes. 2014. <http://www.nice.org.uk>.
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. 2012. www.idf.org.
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. 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):2009–2013.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. London, National Institute for Clinical Excellence. NG28. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. <http://www.nice.org.uk>.
19. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group-based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD3417.
20. 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.
21. 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.
22. White RD. Patient empowerment and optimal glycemic control. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):979–89. Mar 19, epub ahead of print.
23. 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.
24. 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.
25. Qi L, Liu Q, Qi X, et al. Effectiveness of peer support for improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2015;15:471. May 6, published online.
26. Patil SJ, Ruppert T, Koopman RJ, Lindbloom EJ, Elliott SG, Mehr DR, Conn VS. Effect of peer support interventions on cardiovascular disease risk factors in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2018;18(1):398.

Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2019)

Thomas C. Wascher · Lars Stechemesser · Jürgen Harreiter für den Ausschuss Leitlinien

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

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 Diabetes Gesellschaft zum Einsatz der Blutzuckerselbstkontrolle dar.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Blutzucker · Selbstkontrolle

Blood glucose self monitoring (Update 2019)

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 (✉)
I. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien, Österreich
thomas.wascher1@chello.at

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

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

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 HbA1c)
- II. erhöhte Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien)
- III. verbesserte Krankheitsbewältigung (Empowerment)

Basis einer adäquaten BZSK ist eine entsprechende Schulung des Patienten. Die Befähigung zur Selbstkontrolle sollte auf jährlicher Basis überprüft werden. Die BZSK sollte integrierter Bestandteil im Rahmen der Schulungs- und Behandlungsinteraktionen zwischen Patienten und 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 HbA1c-Wertes nicht erfasst werden. Weiters erhält der Patient über die BZSK unmittelbare Rückmeldungen über den Einfluss von Ernährung und Bewegung auf seine Blutzuckereinstellung. Dies kann das Verständnis für die Erkrankung und die empfohlene Therapie verbessern. Die Messzeitpunkte und Häufigkeit der

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

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

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 Patienten und Diabetesteam unterstützen.

BZSK bei Hypoglykämieverdacht und in Ausnahmesituationen

Grundsätzlich sollte jeder Verdacht einer Hypoglykämie, d. h. jede Hypoglykämiesymptomatik durch eine Blutzuckermessung überprüft werden. Nur so lassen sich Pseudohypoglykämien ausschließen. Akut-intermittierende Erkrankungen, physische und psychische Ausnahmesituationen sollten in ihrer Auswirkung auf den Blutzucker durch BZSK überprüft werden. Die Resultate der BZSK setzen Patienten in die Lage rechtzeitig Therapien anzupassen bzw. das betreuende 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

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

Kontrollsituation Blutzuckerkontrollen pro Monat, ca.	A (5)	H (10–15)	STP (25–30)	TK (30–150)	Kontrollen/Monat
Ausschließlich Diät	X	–	X	–	30
OADs ohne Hypoglykämiepotential	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

eine Änderung der Nierenschwelle nicht verwertbar. Zusätzlich wird die Harnzuckermenge auch medikamentös beeinflusst. Bei der Einnahme von SGLT-2-Hemmern wird eine Glukosurie therapeutisch induziert, wodurch die Harnzuckerkontrolle gänzlich ihre Aussagekraft verliert. Im Hinblick auf die o. a. differenzierten Aufgaben der BZSK ist evident, dass diese keinesfalls durch eine Harnzuckerkontrolle erfüllt werden können.

Blutzuckerselbstkontrolle versus Blutzuckertagesprofil beim Arzt

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

Kontinuierliches Glukosemonitoring

Technisch steht die Möglichkeit des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGMS) in Echtzeit in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit über mehrere Tage mittels (derzeit meist noch) extern kalibrierter Sensoren zur Verfügung. Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt keine Routinemethode der Blutzuckerkontrolle dar. Indikationen für den kurzfristigen, diagnostischen Einsatz sind etwa der Verdacht auf nächtliche, nicht wahrgenommene Hypoglykämien, oder unerklärlich stark schwankende Blutzuckerwerte. Indikationsstellung und Durchführung sollten daher an Schwerpunkteinrichtungen erfolgen. Im Zusammenhang mit einer intensivierten Insulintherapie oder einer Therapie mittels CSII (Pumpentherapie) stellt das CGMS für spezielle Patientengruppen (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, nächtl. Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien) eine unabdingbar wichtige,

die Patientensicherheit fördernde, dauerhafte Therapieunterstützung dar.

Flash Glukosemesssysteme

Für Patienten mit funktioneller Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie steht als Alternative zur blutigen Messung das kontinuierliche Monitoring mittels Flash Glukosemessung in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit zur Verfügung. Anders als beim CGMS handelt es sich jedoch nicht um ein Echtzeit-System – vielmehr müssen die Daten zumindest alle 8 h ausgelesen werden, um ein komplettes 24 Stundenprofil zu erhalten. Damit ist, im Gegensatz zum CGMS, keine Alarmfunktion möglich. Sehr wohl werden aber im Vergleich zur blutigen Punktmessung wesentlich umfangreichere und strukturiertere Informationen generiert. Bei unklaren oder besonders hohen oder niedrigen Messwerten werden vom System zusätzliche blutige BZSK empfohlen.

Struktur und Häufigkeit der BZSK

Die Struktur und Häufigkeit der Messungen hängen 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 zahl-

reichen Studien von BZSK. Die strukturierte und ausreichend häufige BZSK kann – als Bestandteil einer entsprechenden Schulung – die glykämische Kontrolle und die glykämische Variabilität bei diesen Patienten verbessern [1, 2].

Die Studienlage über den Nutzen von BZSK, insbesondere bei Typ-2-Diabetes-Patienten ohne Insulintherapie, ist weniger eindeutig. Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, die mit Insulin behandelt werden, scheint, so wie bei Typ-1 Diabetikern, eine höhere Intensität der BZSK, gemessen an der Zahl der täglichen Kontrollen, mit einem niedrigeren HbA_{1c} assoziiert zu sein [3, 4]. In der selben Querschnittsuntersuchung konnte dies für Typ-2 Diabetiker unter oralen Antidiabetika nicht gezeigt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 [5] kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage zwar einen bescheidenen Effekt der BZSK auf das HbA_{1c} bei Typ-2 Diabetikern ohne Insulintherapie vermuten lässt, weitere Studien allerdings dringend notwendig wären (Evidenzklasse A). In einer weiteren Metaanalyse findet Jansen [6], dass bei Patienten unter oraler Therapie nur eine sogenannte „Feedback kontrollierte“ BZSK in einem gering aber signifikant verbesserten HbA_{1c} resultiert (Evidenzklasse A). Dies bedeutet, dass erst eine adäquate Reaktion auf die BZSK potentiell 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 HbA_{1c} feststellen. Andererseits zeigen auch die retrospektive ROSSO Studie [9] wie auch eine große ($n=610$), randomisierte Studie [10] günstige Effekte der BZSK auf das HbA_{1c}. 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 HbA_{1c} 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.

Interessenkonflikt T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Roche. L. Stechemesser hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Roche. J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Astra Zeneca, Novo Nordisk, Takeda.

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; <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0278>.
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Golland 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 mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005060.pub2>.
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>.

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus (Update 2019)

Ingrid Schütz-Fuhrmann · Birgit Rami-Merhar · Sabine E. Hofer · Elke Fröhlich-Reiterer · Julia Mader · Marietta Stadler · Martin Bischof · Sandra Zlamal-Fortunat · Markus Laimer · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Die Leitlinie repräsentiert die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur diagnostischen und therapeutischen Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung bei Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, basierend auf der zurzeit zur Verfügung stehenden Evidenz.

Schlüsselwörter Kontinuierliche Glukosemessung · Diagnostische und therapeutische Anwendung · Indikationen und Voraussetzungen für die Betreuung von Patienten

CGM – Continuous Glucose Monitoring-Statement of the Austrian Diabetes Association (Update 2019)

Summary This position statement represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association

regarding the clinical diagnostic and therapeutic application, safety and benefits of continuous subcutaneous glucose monitoring systems in patients with diabetes, based on current evidence.

Keywords Continuous glucose monitoring · Diagnostic and therapeutic applications · Requirements to provide medical care for diabetes patients

Definitionen

Nach Art der Analyse

Retrospektive Analyse

Dabei wird eine verblindete, kontinuierliche interstielle Glukosemessung retrospektiv systematisch analysiert.

I. Schütz-Fuhrmann (✉)
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien, Österreich
ingrid.schuetz-fuhrmann@wienkav.at

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

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

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

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

M. Stadler
Diabetes Research Group, King's College London, London, Großbritannien

M. Bischof
Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Österreich

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

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

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

Intermittently scanned CGM (isCGM) oder Flash Glukose Messung (FGM)

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung, wobei der Patient nur Wert und Trend erhält, wenn er einen Scan durchführt. Es besteht dabei die Möglichkeit zur retrospektiven Analyse des Glukoseverlaufes sowie die aktuelle Trendangabe mittels Pfeilsystem, die aktuell zu erwartende Glukoseexkursion betreffend. Das System verfügt über keine Alarmfunktion.

Real-Time-Monitoring

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Anzeige der Werte auf einem Display. Zusätzlich werden Trends angezeigt, und Alarme warnen den Patienten bei Über- oder Unterschreiten definierter Grenzwerte. Temporäre Unterbrechungen der Insulinzufuhr bei Unterschreiten von definierten Schwellenwerten der gemessenen interstitiellen Glukose sind bei einer sensorunterstützten Pumpentherapie möglich. Seit 2015 steht ein weiteres System zur Verfügung, welches bereits vor Erreichen des individuell definierten und programmierten Grenzwertes die Insulinzufuhr unterbricht (prädiktive Hypoglykämie-Unterbrechung).

Diagnostische Anwendung von CGM

Die Systeme werden zeitweise angewandt, um spezifische Glukose-Exkursionen zu identifizieren. Mit diesem Wissen wird die bestehende Therapie optimiert, ohne dass ein Sensorsystem auf Dauer eingesetzt wird.

Nach Dauer der Anwendung

Intermittierende Anwendung von CGM

Die Systeme können verblindet sowie auch Real-time, für einen zeitlich begrenzten Raum (z. B. 1–2 Wochen) zu diagnostischen und/oder therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.

Therapeutische Anwendung von CGM

Dauerhafte kontinuierliche interstitielle Glukosemessung, welche es dem Anwender erlaubt, auf Basis von Trends und Glukosewerten unmittelbare Therapieanpassungen umzusetzen.

Verfügbare CGM-Devices in Österreich (Stand Herbst 2018)

Enzyme-tipped Katheter – subkutan

- iPro® (Fa. Medtronic): retrospektives Monitoring-system, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, interstitielle Glukosewerte werden alle 5 min gespeichert. Blutige Messungen sind während der Sensoranwendung notwendig, um eine retrospektive Auswertung inkl. Kalibrierung zu erreichen.
- Guardian Connect®/Paradigm® Veo™/MiniMed® 640G: Real-Time-System – hoch/tief-Alarme, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein

Sensor ist 6 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min. Eine blutige Messung der Glukose zur Kalibrierung ist mindestens 2× täglich beim Enlite™ Sensor notwendig. Anwendung bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.

- DexCom SEVEN®/DexCom G4®/G5® Platinum/G6® (Fa. Dexcom): Real-Time-System – hoch/tief-Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 7 bis 10 Tage, je nach Modell, anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min, akustisch kann zwischen Hypoglykämie und Hyperglykämie unterschieden werden. Mittels Applikation ist die Anzeige der Glukosewerte am Handy mit Alarmierung möglich. Blutige Messungen zur Kalibrierung sind für den G4® und G5® notwendig (mindestens alle 12 h). Anwendung bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.
- FreeStyle Libre (Fa. Abbott): Real-Time-System – keine Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 14 Tage anwendbar, durch einen 1 s-Scan wird der aktuelle Glukosewert, basierend auf den Ergebnissen der letzten Minute, abgebildet, keine blutige Kalibrierung notwendig bzw. möglich. Anwendung bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr zugelassen.

Eversense® CGM System

Basierend auf Fluoreszenz Technologie wird ein gering mit Kortison beschichteter Sensor in den Oberarm (subkutan) implantiert, die Messung der Glukose findet in der interstitiellen Flüssigkeit statt. Die Daten werden über einen Transmitter direkt an eine Smartphone App übertragen und aufbereitet. Neben den üblichen Alarmen über das Smartphone alarmiert der Sensor auch über das Vibrieren des Transmitters direkt am Oberarm. Das System muss im Abstand von 10 bis 14 h blutig kalibriert werden. Die Sensoren können 6 Monate im Oberarm verbleiben. Das System ist ab dem 18. Lebensjahr zugelassen.

Einleitung

Bei den in Österreich zur Verfügung stehenden Geräten erfolgt die kontinuierliche Messung der Glukose subkutan über einen Sensor im interstitiellen Gewebe. Dabei wird alle paar Minuten ein Durchschnittswert ermittelt. Zur Kalibrierung der Systeme wird ein Blutglukosewert benötigt, nur beim FreeStyle Libre ist eine Kalibrierung nicht nötig und vom System her nicht möglich. CGM kann bei Kindern und Erwachsenen angewandt werden. Die Daten können „verblindet“ erhoben und retrospektiv analysiert werden oder auch auf einem Monitor sichtbar gemacht und zu unmittelbaren Therapieanpassungen herangezogen werden. Alarme warnen bei den Real-Time-Systemen vor Hyper- und Hypoglykämien.

Wichtig ist, dass eine Verzögerung zwischen dem interstitiellen Wert und dem Blutglukosewert von ca. 5–20 min besteht. Die Verzögerung kann sich verlängern, wenn sich der Blutzucker sehr rasch ändert.

Trends bei der interstitiellen Glukosemessung sind für die Änderung der Blutglukosewerte repräsentativ, aber absolute interstitielle Werte stimmen nicht immer mit den Blutglukosewerten überein. Eine kapilläre Glukosemessung sollte bei extremen Werten zur Plausibilitätsprüfung vor einer Therapieentscheidung herangezogen werden. CGM (retrospektiv und Real-Time) erlaubt die Darstellung der glykämischen Variabilität und hilft bei der Analyse der Glukoseexkursionen in Hinblick auf ihre Ursachen (Insulindosis, Mahlzeiten, Bewegung). Real-time-Systeme erlauben dem Anwender, zusätzlich unmittelbar auf Glukosetrends zu reagieren. Zusätzlich wurden Systeme entwickelt, die selbstständig auf voreingestellte Glukosewerte reagieren, die Pumpe bei diesen Werten stoppen oder abhängig von der Sinkgeschwindigkeit der Glukose bereits vor Erreichen des voreingestellten Grenzwertes die Insulinzufuhr unterbrechen.

Indikationen für CGM

Evidence-based klinische Indikationen

Therapeutisch – der kontinuierliche Einsatz von CGMS führt bei Erwachsenen (Alter ≥ 25 Jahre) unter funktioneller Insulintherapie zu einer signifikanten HbA1c-Senkung [1, 2] (EK Ib). Der Nutzen dieser Therapie (eine signifikante Reduktion des HbA1c) konnte sogar bei Patienten mit einem befriedigenden Ausgangs-HbA1c gezeigt werden, ohne dass es zu einer Zunahme der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien kam [3] (EK Ib). Die Verbesserung der Glykämie hing von der Tragedauer des Sensors ab [1, 4] (EK Ib). Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einer automatischen Insulinunterbrechung bei Erreichen vordefinierter Grenzwerte reduzierte die kombinierte Rate von schweren und moderaten Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Dabei kam es zu keiner HbA1c-Veränderung oder zum Auftreten von Ketoazidosen [5] (EK Ib).

Bei Kindern und Jugendlichen ist in den letzten Jahren die Anwendung der sensorunterstützten Pumpentherapie angestiegen, wobei Patienten mit Pumpen und Sensortherapie die niedrigsten HbA1c-Werte erreichten [6, 7] (EK Ib, EK III). Weiterführende Studien zum Closed loop System zeigten vielversprechende Ergebnisse mit reduziertem Hypoglykämierisiko und mehr Zeit im Glukosezielbereich [8] (EK IIb), [9] (EK IB), [10] (EK IIa), [11] (EK IIb).

Zum Intermittently Scanned CGM (Flash Glucose Monitoring) liegen erste prospektiv randomisierte Studien vor [12] (EK Ib). Dabei wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 der Interventionsgruppe, welche durchschnittlich einen HbA1c von 6,7% aufwiesen, die Zeit, welche im hypoglykämischen Bereich verbracht wurde, signifikant reduziert. Der HbA1c veränderte sich in beiden Gruppen nicht. Die Behandlungszufriedenheit stieg mit dem iCGM.

Ähnliche Ergebnisse wurden damit für Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt [13] (EK Ib).

Evidenz zum Nutzen des retrospektiven Einsatzes von CGM in Hinblick auf eine HbA1c-Verbesserung besteht zurzeit weder bei Kindern noch bei Erwachsenen.

Potenzielle klinische Indikationen

Auf Basis der Studienlage und der persönlichen Erfahrung der Autoren wurde für folgende CGM-Indikationen ein Konsens erreicht:

Diagnostische Anwendung

Retrospektiv

- Verdacht auf nächtliche Hypoglykämien oder Hyperglykämien in den frühen Morgenstunden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2;
- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung – insbesondere bei niedrigem HbA1c, ohne dass über Hypoglykämien berichtet wird;
- wenn der HbA1c-Wert trotz intensiver Insulintherapie und optimalem Selbstmonitoring nicht abgesenkt werden kann;
- in der Schwangerschaft oder bei geplanter Schwangerschaft, wenn der HbA1c-Wert $\geq 6,1\%$ ist oder wenn trotz optimierter intensiver Insulintherapie wiederholt Hypoglykämien auftreten;
- bei Stoffwechselstörungen (Glykogenosen, Insulinom, kongenitaler Hyperinsulinismus);
- bei Patienten mit zystischer Fibrose im Rahmen einer gestörten Glukosetoleranz oder eines CFRD zur optimalen Therapieeinleitung und Optimierung;
- als Instrument zur Schulung des Patienten (z. B. Einfluss von Mahlzeiten, Sport oder spezielle Lebenssituationen).

Therapeutische Anwendung

CGM wird empfohlen:

- bei CSII oder funktioneller Insulintherapie mit dem Pen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, wenn auch nach Therapieoptimierung eine HbA1c-Senkung auf den individuellen Zielbereich nicht möglich ist;
- bei schweren und/oder nächtlichen Hypoglykämien sowie bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen;
- bei moderaten Hyperglykämien in speziellen Situationen, z. B. bei schwangeren Frauen zum Erreichen der prä- und postprandialen Zielwerte [14] (EK Ib) und zur postpartalen Umstellung, bis eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht ist; bei schwangeren Frauen zur Verbesserung des neonatalen Outcomes [15] (EK Ib);

- bei Patienten mit einem HbA1c < 7,0%, welche das Gerät fast täglich (≥70%) nutzen, um Hypoglykämien zu vermeiden;
- bei Patienten, welche mehr als 10 mal täglich den Blutzucker messen müssen, um ihr individuelles Therapieziel zu erreichen, und es damit zu einer wesentlichen Einsparung von Blutzuckermessungen kommt (50%);
- bei Kleinkindern und Schulkindern, welche eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung aufweisen, sehr sensibel auf Nahrung und Bewegung reagieren und Hypoglykämien oft nicht artikulieren können;
- bei Jugendlichen mit schlechter Stoffwechseleinstellung und mangelhafter oder zu häufiger Blutzuckerselbstmessung;
- bei Menschen, welche körperlich sehr aktiv sind, beruflich Tätigkeiten ausführen, die eine Glukosemessung erschweren und die eine höhere individuelle Sicherheit (z. B. bei Arbeiten an gefährlichen Maschinen) benötigen.

isCGM (FGM) eignet sich nicht für Patienten mit rezidivierend schweren Hypoglykämien bzw. einer Hypoglykämie Erkennungsstörung, da das System nicht mit einer Alarmfunktion ausgestattet ist.

Voraussetzung für die Verordnung/Weiterverordnung und Betreuung der Patienten

Die Indikation für ein CGM-System kann unter der Voraussetzung, dass ein Behandlungsplan vorliegt und die zu erwartenden Verbesserungen klar definiert sind, initial breit gestellt werden. Da der Gebrauch von CGM die Diabetes-Therapie wesentlich verteuert, soll die Verordnung und die Betreuung der Patienten durch Diabetesspezialisten eines Zentrums (siehe dazu auch Leitlinie „Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“) vorgenommen werden. Dabei sind Erfahrung und Kenntnis in Bezug auf Nutzung von CGM-Systemen Voraussetzung. Dies betrifft sowohl die technische Seite als auch die Interpretation der Daten in Hinsicht auf die Optimierung der Therapie. Die Patienten müssen eine strukturierte Schulung erhalten und lernen, selbstständig Messergebnisse zu interpretieren, um die Therapie entsprechend anzupassen. Das gilt nicht für Systeme, die der retrospektiven Analyse dienen.

Die Entscheidung, welche Therapieoption, rtCGM oder isCGM, für den Patienten geeignet ist, muss durch eine diabetologisch qualifizierte Einrichtung bewertet werden. Da verschiedene rtCGM Systeme zur Verfügung stehen, ist hier die beste Möglichkeit individuell für den Patienten zu evaluieren. Das Auftreten von Hautirritationen stellt einen limitierenden Faktor dar. Hier kann ein Wechsel des Systems indiziert sein. In Österreich wird seit Oktober 2016 iCGM (Flash Glukose Monitoring) für alle Patienten mit

funktioneller Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie erstattet.

Bei der Auswahl der Patienten für ein rtCGM System ist es Ziel, Patienten zu identifizieren, die den Sensor dauerhaft tragen und ihn auch in angemessener Art und Weise anwenden. Wenn der Patient nicht profitiert (glykämische Kontrolle, Patienten-spezifischer Nutzen, Überforderung des Patienten durch „Datenoverload“), soll die sensorunterstützte Therapie wieder beendet und durch die ursprüngliche Therapie (funktionelle Insulintherapie mit dem Pen oder mit einer Insulinpumpe und kapillärer Blutzuckermessung) ersetzt werden.

Interessenkonflikt I. Schütz-Fuhrmann hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare erhalten: Medtronic, Roche, Dexcom, Ypsomed, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Abbott. B. Rami-Merhar hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, sanofi-aventis; Roche, Menarini, Boehringer Ingelheim. S.E. Hofer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Sanofi, Eli Lilly. E. Fröhlich-Reiterer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche. J. Mader hat in den letzten 36 Monaten Honorare von folgenden Firmen erhalten: Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care. Forschungsgelder: A. Menarini Diagnostics, BBraun, Metronom Health, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, sanofi-aventis. S. Zlamal-Fortunat hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Amgen, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Servier, Sanofi, Hipp. M. Laimer hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare erhalten: Novo Nordisk Research Grant, sanofi-aventis, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Roche, Medtronic. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. M. Bischof und M. Stadler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. STAR3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311–20.
2. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2730–2.

3. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1378–83.
4. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coustant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study(ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. 2010;53(12):2487–95.
5. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277818>. CrossRefPubMedGoogle.
6. Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, Mazor Aronovitch K, Loewenthal N, Ben-Ami M, Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Haim A, Abiri S, Pinhas-Hamiel O. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetol*. 2015;52(2):323–9. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0643-6>.
7. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, Maahs DM, Hofer SE, Clements MA, Lilienthal E, Sherr JL, Tauschmann M, Holl RW, Exchange TD, Registries DPV. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1DExchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.1111/pedi.12711>.
8. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, Biester T, Stefanija MA, Muller I, Nimri R, Danne T. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Eng J Med*. 2013;368:824–33.
9. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Home use of day-and night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: a 3-week, free living, randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2019–25.
10. Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus – current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:464–75.
11. Del Favero S, Boscari F, Messori M, Rabbone I, Bonfanti R, Sabbion A, Iafusco D, Schiaffini R, Visentin R, Calore R, Moncada YL, Galasso S, Galderisi A, Vallone V, Di Palma F, Losiouk E, Lanzola G, Tinti D, Rigamonti A, Marigliano M, Zanfardino A, Rapini N, Avogaro A, Chernavsky D, Magni L, Cobelli C, Bruttomesso D. Randomized summer camp crossover trial in 5- to 9-year-old children: outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1180–5. <https://doi.org/10.2337/dc15-2815>.
12. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5).
13. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):573–86.
14. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1680>. CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle.
15. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KE, 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, CONCEPTT Collaborative Group. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5). Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2346.

Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2019)

Guntram Schernthaner · Christoph H. Saely · Gerit-Holger Schernthaner · Bruno Watschinger · Heinz Drexel

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

Zusammenfassung Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten 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 Patientenalter 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. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker sollen in der Hypertonie-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus bevorzugt werden. Calciumantagonisten und Diuretika sind in der Second-Line-Therapie oft notwendig. Nach Erreichung der Zielwerte muss die antihypertensive Therapie fortgeführt werden, wobei regelmäßige Blutdruckmessungen durch die Patienten für die Optimierung der Blutdruckeinstellung sehr hilfreich sind. Neuere Antidiabetika wie SGLT2-Inhi-

bitoren oder GLP1-Rezeptoragonisten haben tragen ebenfalls zur Blutdrucksenkung bei.

Schlüsselwörter Hypertonie · Diabetes · Blutdruckzielwerte · Individualisierung · Vaskuläre Komplikationen

Individualising antihypertensive therapy in patients with diabetes. A guideline by the Austrian Diabetes Association (Update 2019)

Summary Hypertension is one of the most important comorbidities of diabetes, contributing significantly to death and leads 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 cur-

G. Schernthaner (✉)

I. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung,
Juchgasse 25, 1030 Wien, Österreich
guntram.schernthaner@meduniwien.ac.at;
guntram@schernthaner.eu

C. H. Saely

Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches
Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

G.-H. Schernthaner

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

B. Watschinger

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität Wien, Wien, Österreich

H. Drexel

VIVIT Institut, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch,
Österreich

Private Universität im Fürstentum Liechtenstein,
Liechtenstein, Liechtenstein

Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Abteilung für Angiologie, Universitätsspital Bern, Bern,
Schweiz

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

G. Schernthaner

Universität Wien, Wien, Österreich

rent studies and guidelines. According to recent studies, blood pressure values of about 130/80 mm Hg are associated with the best outcome. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are the most effective drugs for treating hypertension in diabetes. Calcium antagonists or diuretics are acceptable as second-line agents. 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 Hypertension · Diabetes · Target values · Individualisation · Vascular complications

Definition

Eine arterielle Hypertonie soll dann diagnostiziert werden, wenn der Blutdruck bei wiederholten Messungen an verschiedenen Tagen $\geq 140/90$ mm Hg liegt. Rezent wurden in den USA niedrigere Grenzwerte für die Diagnose einer Hypertonie vorgeschlagen [1]; aufgrund der fraglichen therapeutischen Konsequenz wird diese neue Definition allerdings kontrovers diskutiert [2–4]. Die vorliegenden österreichischen Leitlinien [5, 6] definieren eine arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus übereinstimmend mit mehreren internationalen Leitlinien als einen Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg.

Epidemiologie und Screening

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität sowohl bei Patienten mit Typ 2 als auch bei Patienten 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 Ausmaß der Adipositas in 50–60% aller Patienten [7]. Der Blutdruck sollte bei jeder Visite eines Patienten mit Diabetes kontrolliert werden. Hypertensive Patienten mit Diabetes sollten ihren Blutdruck auch zuhause selbst regelmäßig kontrollieren. Häufig geht die Hypertonie dem Diabetes zeitlich voraus und findet sich dabei assoziiert mit anderen Komponenten des Insulinresistenzsyndroms. Patienten mit Hypertonie haben ein 2,2-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 5 Jahren einen Diabetes zu entwickeln. Sie sollen deshalb auf das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung gescreent werden.

Im Vergleich zu nichtdiabetischen Patienten findet man insbesondere bei älteren Diabetes-Patienten häufig eine isolierte systolische Hypertonie. Das häufige Fehlen einer physiologischen Nachtabsenkung („Dipping“) geht mit einer Mikroalbuminurie bzw. Linksventrikelhypertrophie einher und ist ein ungünstigster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.

Lebensstilinterventionen zur Blutdrucksenkung

Lebensstilmaßnahmen sind die Basis jeder antihypertensiven Therapie. Bereits bei Patienten 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 Patienten mit Typ 2 Diabetes die Blutdruckwerte um 5/2 mm Hg signifikant [8]. Bei Patienten mit einem Gewichtsverlust $>15\%$ betrug die systolische Blutdrucksenkung sogar 10 mm Hg [8].

Individualisierung des Zielblutdruckes bei Patienten mit Diabetes mellitus?

In epidemiologischen Studien fand sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von makrovaskulären Komplikationen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) sowie mikrovaskulären Komplikationen (diabetische Nephropathie und diabetische Retinopathie) und den erhobenen Blutdruckwerten [7]. Da in epidemiologischen Analysen das niedrigste Risiko bei Blutdruckwerten von 120/80 mm Hg beobachtet wurde [8, 9], glaubte man, dass möglichst niedrige Blutdruckwerte mittels antihypertensiver Therapiemaßnahmen bei Patienten zu erzielen wären. In der IDNT-Studie [10] wurde eindrucksvoll gezeigt, dass das renale Überleben bis unter 120 mm Hg besser ist, dass allerdings die Mortalität bei <121 mm Hg systolisch dramatisch wieder ansteigt (J-Curve).

Bis 2007 wurde deshalb in allen Guidelines ein systolischer Zielblutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus unabhängig vom Alter <130 mm Hg gefordert [11, 12], wobei für Patienten mit diabetischer Nephropathie 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 [13–16]. 2008 wurden in der ACCORD-Studie Nachteile einer zu niedrigen Blutdruckeinstellung (<120 mm Hg) nachgewiesen. Im Blutdruckarm der ACCORD-Studie wurden 4700 Patienten mit Typ 2 Diabetes entweder einer intensivierten Therapie (systolischer Blutdruck <120 mm Hg) oder einem Standardtherapiearm (systolischer Blutdruck <140 mm Hg) zugeordnet [17]. Nach ca. 5 Jahren betrug der Blutdruckwerte 119 mm Hg versus 133 mm Hg. Durch die intensivierte Therapiestrategie wurde der primäre Endpunkt schwerer kardiovaskulärer Ereignisse nicht signifikant gesenkt, Schlaganfälle nahmen um 47% ab, während die Mortalität nicht beeinflusst wurde. Die intensivierte Therapie war al-

lerdings mit schwerwiegenden Rhythmusstörungen, Hyperkaliämie, Arrhythmie und Hypotension assoziiert. Subsets der Patienten in ACCORD mit hohem kardiovaskulärem Risiko profitierten allerdings von einer aggressiven Blutdruckeinstellung [18, 19]. Ähnlich wie bei der Intensität der Glukoseeinstellung [20] scheint es also sinnvoll, die Intensität der antihypertensiven Therapie individuell auf den Patienten anzupassen [21].

Dabei muss aber vorsichtig vorgegangen werden. In einer Studie von Cooper-DeHoff et al. [22] fand sich etwa bei Patienten mit Diabetes und koronarer Herzkrankung unter einer intensivierten Blutdrucksenkung eine Zunahme der Gesamtmortalität; bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten < 110 mm Hg war die Mortalität im Vergleich zu Patienten 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 [23].

Heterogene Blutdruckzielwerte verschiedener Wissenschaftsgesellschaften

Die aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) 2018 [24] 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 rezenten Guidelines der American College of Cardiology/American Heart Association empfehlen hingegen Blutdruckzielwerte von < 130/80 mm Hg bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus [25]. Blutdruckzielwerte von < 130/80 mm Hg werden aber auch von Kanadischen Experten [26], der IDF [27]; WHO; [28], UK-NICE [29] und von Japanischen Experten [30] empfohlen (Tab. 1). Die im September 2018 publizierten Guidelines der ESH/ESC empfehlen ebenfalls einen systolischen Blutdruckzielwert von 130 mm Hg oder niedriger wenn toleriert, allerdings nicht unter

120 mm Hg. Andererseits erlauben größtenteils ältere Guidelines auch höhere Zielwerte ([31, 33, 34]; Tab. 1).

Warum ist das alles so kompliziert?

Die unterschiedlichen Empfehlungen basieren darauf, dass die Studienlage hinsichtlich intensiverer Blutdrucksenkung komplex ist und widersprüchlich interpretiert wird, wobei dies insbesondere für die Studien ACCORD-BP (bei Diabetikern) [35] und SPRINT (bei Nichtdiabetikern) [36] 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 Unterschiede in der Risikobeeinflussung für die Herzinsuffizienz waren kontrastierend: 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 [37]. Auch die unterschiedliche Blutdruckmessung muss 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 (HbA1c-Zielwert < 6,0%) untersucht, wobei in der intensivierten Gruppe eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität beobachtet wurde [35]. In der Re-Analyse der ACCORD-Studie [38] fand sich im glykämischen Standardarm unter intensiverer Blutdrucksenkung eine signifikante Senkung von Schlaganfall (–39%), der CV-Endpunkte (–33%) und des Myokardinfarktes (–37%). Mancia und Grassi [4] diskutieren einen potentiell negativen Effekt von schweren Hypoglykämien im intensivierten Blutzuckerarm auf den potentiell vorteilhaften Effekt der intensivierten Blutdruckeinstellung.

In einer rezenten gepoolten Analyse von ACCORD-PB und SPRINT fanden sich ähnlich günstige Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte unter einer intensivierten Blutdruckkontrolle mit fehlender statistischer Heterogenität [19]. In einer weiteren gepoolten Sekundäranalyse von ACCORD-PB und SPRINT fanden sich hingegen warnende Hinweise, dass eine zu strikte Blutdruckeinstellung die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) steigern dürfte [39]. Bei Patienten 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 m²

Tab. 1 Verschiedene Blutdruckziele verschiedener internationalen Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Ziel	Primäre Medikamentenempfehlung
ACC/AHA [25]	130/80	ACEI/ARB
CHEP [26]	130/80	ACEI/ARB
IDF [27]	130/80	ACEI/ARB
WHO [28]	130/80	ACEI/ARB
UK Nice [29]	130/80	ACEI/ARB
JSH [30]	130/80	ACEI/ARB
IGH [31]	140/80	ACEI/ARB
ESC/ESH [32]	130/80	ACEI/ARB
ADA [24]	140/90	ACEI/ARB
JNC-8P [33]	140/90	ACEI/ARB

ACEI „angiotensin converting enzyme inhibitor“, ARB „angiotensin-receptor blocker“

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 rezente große Kohortenstudie [40] spricht für ein Blutdruckziel <140 mm Hg auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne etablierte kardiovaskuläre Erkrankungen; niedrigere systolische Werte <130 oder <120 mm Hg waren mit keinem zusätzlichen kardiovaskulären Vorteil assoziiert. Aufschlussreich ist auch eine rezente retrospektive Kohorten-Studie aus Hongkong [40] bei 28.014 Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren war nach den erreichten Blutdruckzielwerten deutlich unterschiedlich <120 mm Hg (15,3 %), <130 mm Hg (9,1 %), <140 mm Hg (10,1 %) [40]. Patienten mit erreichten Blutdruckwerten <120 mm Hg hatten ein signifikant höheres Risiko als Patienten 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 Patienten (<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 Patienten mit Blutdruckwerten <140 mm Hg [40]. Bei älteren Patienten (>65 Jahre) hingegen war kein Vorteil für Blutdruckwerte <130 mm Hg zu beobachten [40].

Bezüglich der Zielwerte für den diastolischen Blutdruck besteht eine weitgehende Übereinstimmung der Expertenmeinung. In der HOT (Hypertension Optimal Treatment) Studie fand sich bei Typ 2 Diabetes-Patienten [41] 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 or <90 mm Hg). In der UKPDS-Studie [42] 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 [43] fand sich die niedrigste CV-Ereignisrate bei diastolischen Blutdruckwerten zwischen 80 und 90 mm Hg und systolischen Blutdruckwerten bei 130–140 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 Patienten mit höheren diastolischen Blutdruckwerten (80–90 mm Hg). Die rezenten ESH/ESC Guidelines [32] empfehlen diastolische Blutdruckwerte von <80 –70.

Therapie mit Antihypertensiva

Bei bestätigter Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg bei mehreren Messungen an verschiedenen Tagen) sollte eine medikamentöse Blutdrucktherapie begonnen und zeitnahe angepasst werden. Liegt der Blutdruck $\geq 160/100$ mm Hg, so sollte bereits initial eine Kombination von zwei antihypertensiven Wirkstoffen gegeben werden [44]. 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. Während von verschiedenen Wissenschaftsgesellschaften unterschiedliche Blutdruckzielwerte für Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen werden, besteht bezüglich der Bevorzugung von ACE-Inhibitoren und Angiotensin-2-Rezeptorblockern Übereinstimmung (Tab. 1).

Bei Patienten mit erhöhter Albuminausscheidung (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 Patienten verwendet werden, die eine erhöhte Albuminausscheidung aufweisen. Die Blutdruckzielwerte müssten 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-Patienten mit Nephropathie ist es besonders schwierig die Blutdruckzielwerte zu erreichen, sodass bei der Mehrzahl aller Diabetes-Patienten eine antihypertensive Kombinationstherapie erforderlich ist [44].

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, ALTITUDE) zeigte sich zwar eine stärkere Reduktion der Albuminurie durch die duale Blockade, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie schwere Nebenwirkungen (unter anderem Hypotonie und Hyperkaliämie) wurden allerdings unter dieser Kombinationstherapie signifikant häufiger beobachtet [45–47]. Aufgrund die-

ser Daten empfehlen die 2012 publizierten KDIGO-Guidelines, eine duale Blockade mittels ACE-Inhibitoren und ARB oder ARB plus Renin-Inhibitoren bei Diabetes-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bzw. Albuminurie nicht mehr einzusetzen [48]. 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 Patienten mit zusätzlicher KHK verantwortlich.

Lange Zeit wurden Kombinationstherapien von ACE-Inhibitoren oder ARB mit niedrigdosierten Diuretika favorisiert. In der ACCOMPLISH-Studie [49] wurde allerdings bei 6000 Patienten mit Typ 2 Diabetes und Hypertonie nachgewiesen, dass bei gleichen Blutdruckzielwerten (135/80 mm Hg) die Kombination von ACE-Inhibitoren mit Kalziumantagonisten der Kombination von ACE-Inhibitoren und Diuretika deutlich überlegen war. Die Überlegenheit könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass die Halbwertszeit von Amlodipin wesentlich länger ist als jene von Hydrochlorothiazid. Da Diabetes-Patienten 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 kontrollierten Interventionsstudien gelang es trotz Einsatz von 3 bis 4 Antihypertensiva in den meisten Fällen allerdings nicht, die Blutdruckzielwerte bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie zu erreichen [44]. Noch ungünstiger war es, wenn Patienten mit diabetischer Nephropathie in Studien inkludiert wurden [44].

In einer Blutdruckzielwert-Studie für die Sekundärprävention an 29.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes in Deutschland und Österreich [50] erreichten 67 % der Patienten nach Herzinfarkt den Blutdruckzielwert 130/80 mm Hg und 90 % der Patienten nach Schlaganfall den Zielwertbereich 120/70–140/90. In einer rezenten kanadischen Studie erreichten nur 36 % der von praktischen Ärzten betreuten Diabetes-Patienten den Zielwert von <130/80 mm Hg [51].

Mancia und Grassi [4] berichteten, dass in prospektiven randomisierten Studien bei hypertensiven Diabetes-Patienten nur in 5 von 13 Studien systolische Blutdruckzielwerte ≤ 140 und nur in 6 von 13 Studien diastolische Blutdruckzielwerte ≤ 80 mm Hg erreicht wurden.

Bei Patienten mit inadäquat kontrollierten Blutdruckwerten trotz einer Dreifachkombination antihypertensiver Wirkstoffe, die auch ein Diuretikum einschließt, kann die zusätzliche Gabe eines Mineralkortikoidantagonisten zur Blutdruckkontrolle erwogen werden. Unter dieser Kombinationstherapie sind allerdings regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und des Kaliums unabdingbar. Gegenwertig wird die blutdrucksenkende Wirkung der Mineralkortikoidantagonisten in mehreren Studien auf eine Beeinflussung/Verbesserung des kardiovaskulären und/oder renalen Event-freien Überleben bei Patienten mit Diabetes/diabetischer Nephropathie geprüft.

sung/Verbesserung des kardiovaskulären und/oder renalen Event-freien Überleben bei Patienten mit Diabetes/diabetischer Nephropathie geprüft.

Blutdrucksenkung durch Antidiabetika

Bei Verwendung von mehreren Antidiabetika-Klassen kommt es zu einer signifikanten Blutdrucksenkung, wodurch die Blutdruckeinstellung der Patienten 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 unabhängig davon, ob eine Hypertonie oder eine Normotension vorliegt.

In einer Metaanalyse von Qayyum [52] 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. [53] wurde der blutdrucksenkende Effekt von GLP-1 Rezeptoragonisten in 13 randomized controlled trials (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. [54] an 6 Studien, in denen unter einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren 24-Stunden Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, fanden sich signifikante Blutdrucksenkungen systolisch um 3,76 mm Hg und diastolisch um 1,83 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 Ertogliflozin) nicht signifikant unterschiedlich und korrelierten auch nicht mit dem Ausgangsblutdruck oder der Gewichtsabnahme [54]. Der blutdrucksenkende Effekt der SGLT-2-Inhibitoren ist bezüglich der Nephroprotektion und Kardioprotektion prinzipiell als günstig zu beurteilen.

In der EMPA REG Outcome Studie [55] und in der CANVAS-Studie [56] waren die Ausgangsblutdrucke bei 135/77 mm Hg und 136/78 mm Hg, da ca. 80–90 % der Patienten mit einem oder mehreren Antihypertensiva behandelt wurden. Erwartungsgemäß sank der Blutdruck in beiden 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, Gesamt mortalität, und Progression der Nierenerkrankung, der Blutdruckabfall von BP 135,3/76,6 mm Hg auf 131,3/75,1 mm Hg hat keinerlei negativen Effekt. Diese Daten weisen darauf hin, dass Blutdruckwerte um 130 mm Hg auch bei Hochrisikopatienten mit Typ 2 Diabetes nicht gefährlich sein dürften. Bei älteren Patienten sollte bei einer Kombinationstherapie von Antihypertensiva und SGLT-2-Inhibitoren

Empfehlungen	Klasse ^a	Evidenz ^b
Bei Patienten mit diabetischer oder nicht-diabetischer chronischer Nierenerkrankung wird empfohlen, einen Blutdruck von $\geq 140/90$ mm Hg durch Lebensstilmodifikation und Blutdruck-senkende Medikamente zu behandeln.	I	A
Bei Patienten mit diabetischer oder nicht-diabetischer chronischer Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Wird empfohlen, den systolischen Blutdruck auf einen Zielbereich zwischen 130-139 mm Hg zu senken. • Eine individualisierte Behandlung sollte je nach Verträglichkeit und Wirkung auf Nierenfunktion und Elektrolyte erwogen werden. 	I	A
	IIa	C
RAS-Blocker sind effektiver zur Senkung von Albuminurie als andere Antihypertensiva, und werden als Teil der Behandlungsstrategie bei hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie oder Proteinurie empfohlen.	I	A
Die Kombination von RAS-Blockern mit Kalziumkanalblockern oder einem Diuretikum ^c wird als initiale Therapie empfohlen.	I	A
Die Kombination zweier RAS-Blocker wird nicht empfohlen.	III	A

Abb. 1 Therapeutische Strategien zur Behandlung von Bluthochdruck bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung. RAS Renin-Angiotensin System; ^aEmpfehlungsklasse; ^bEvidenzstufe; ^cbei geschätzter glomerulärer Filtrationsrate < 30 ml/min/1.73 m² kein Thiazid /Thiazid-ähnliches Diuretikum verwenden, wenn nötig Schleifendiuretikum erwägen. (Aus Williams et al. [33]. Reproduced and translated by permission of Oxford University Press on behalf of the Euro-

pean Society of Cardiology. All rights reserved. © European Society of Cardiology. For permissions, please email journals.permissions@oup.com. Please visit: www.escardio.org. OUP and ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Guntram Schernthaler is solely responsible for the translation in this publication. This figure is not included under the Creative Commons CC BY license of this publication)

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 Patienten mit Diabetes

Es existieren nur wenige Studien, die spezielle ältere Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen haben, obwohl 30–60% aller Diabetes-Patienten in der Welt älter als 65 Jahre sind [57]. Ältere Patienten stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, viele Patienten zwischen 65–75 Jahren sind nicht selten frei von Komplikationen, generell ist aber die Komorbidität bei diesen Patienten deutlich erhöht (vor allem Herzinsuffizienz und Nephropathie). Bei komplexen und gebrechlichen Patienten sollten etwas höhere Zielwerte ($< 150/90$ mm Hg) angestrebt werden, bei Patienten ohne Komplikationen empfehlen die Guidelines der ADA und IDF Zielwerte von 140/85, jene von Kanada allerdings $< 130/80$ mm Hg [57]. Die rezenten ESH/ESC Guidelines [32] empfehlen hingegen systolische Blutdruckwerte < 140 – 120 für Patienten mit einem Alter von 65–79 Jahren und idente Werte auch für Patienten > 80 Jahre. Aufgrund der zunehmenden Inzidenz

von Herzinsuffizienz sollten Diuretika in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten nicht fehlen.

Nephropathie

Eine internationale Expertengruppe hat für KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evidenzbasierte Richtlinien für die antihypertensive Behandlung von Diabetes-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder Makroalbuminurie festgelegt, die 2012 publiziert wurden [48]. Für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus ohne erhöhte Albuminausscheidung wurden Blutdruck-Zielwerte $< 140/90$ mm Hg empfohlen. Bei Patienten, die zusätzlich eine erhöhte Albuminausscheidung aufweisen, wurden Zielwerte von $< 130/80$ mm Hg empfohlen [48].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass differente Blutdruckzielwerte unterschiedliche Effekte auf Endorganschäden ausüben [10, 17]. Während möglichst niedrige Blutdruckwerte für die Schlaganfallprävention [17] und zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie [10] 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 vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, sodass von niedrigeren Zielwerten als 130/80 mm

Empfehlungen	Klasse ^a	Evidenz ^b
Eine medikamentöse antihypertensive Therapie wird empfohlen bei Patienten mit Diabetes und einem Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg.	I	A
Bei Patienten mit Diabetes, die Blutdruck-senkende Medikamente erhalten wird empfohlen:	I	A
• Zielwert systolischer Blutdruck: 130 mmHg und <130 mmHg sofern toleriert, jedoch nicht <120 mmHg.	I	A
• Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), Zielbereich für den systolischen Blutdruck 130-139 mmHg.	I	A
• Zielbereich diastolischer Blutdruck: <80 mmHg, jedoch nicht <70 mmHg.	I	C
Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer Kombination von RAS-Blockern mit Kalziumkanalblockern bzw. Thiazid / Thiazid-ähnlichem Diuretikum ^c zu beginnen.	I	A
Die gleichzeitige Gabe zweier RAS-Blocker, z.B. ein ACE-Hemmer und ARB, ist nicht indiziert.	III	A

Abb. 2 Behandlungsstrategien des Hochdrucks bei Patienten mit Diabetes. RAS Renin-Angiotensin System, ACE Angiotensin-Converting-Enzyme, ARB Angiotensin-Rezeptorblocker; ^aEmpfehlungsklasse; ^bEvidenzstufe; ^c bei geschätzter glomerulärer Filtrationsrate <30 ml/min/1.73 m² kein Thiazid/Thiazid-ähnliches Diuretikum verwenden, wenn nötig Schleifendiuretikum erwägen. (Aus Williams et al. [33]. Reproduced and translated by permission of Oxford University

Press on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © European Society of Cardiology. For permissions, please email journals.permissions@oup.com. Please visit: www.escardio.org. OUP and ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Guntram Schernthaner is solely responsible for the translation in this publication. This figure is not included under the Creative Commons CC BY license of this publication)

Hg im Allgemeinen abzuraten ist. 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 Patienten mit präexistenter KHK zurückzuführen war.

In einer rezenten Metanalyse von 24 RCTs an nahezu 70.000 Patienten (14 Studien mit Diabetes und 10 Studien ohne Diabetes) wurde unter einer Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg eine hochsignifikante Reduktion der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) um 21 % nachgewiesen mit einer Number-Needed-to-Treat (NNT) von nur 8 Patienten bei einer Therapiedauer von 5 Jahren [59]. Bemerkenswert ist allerdings der hochsignifikante Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen Patienten 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 Nichtdiabetikern keine Senkung des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz bewirkt, während bei Patienten mit Diabetes mellitus eine nur relativ kleine Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg eine dramatische Verbesserung bewirken könnte.

Allerdings waren sowohl in ACCORD-BP als auch in SPRINT-Studie [39] Patienten im intensivierten Arm einem höheren Risiko für das Entstehen einer CNI (eGFR $>30\%$ auf <60 mL/min per 1,73 m²) ausgesetzt, als im Standard-Arm. Eine Überwachung der Nierenfunktion unter intensiver Blutdruckkontrolle erscheint daher sehr wichtig. Die therapeutischen

Strategien zur Behandlung von Bluthochdruck bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung, wie sie vor kurzem in den neuen ESC/ESH Guidelines empfohlen wurden [33], sind in der Abb. 1 zusammengefasst.

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 Patienten eingeschlossen hatten. Untersucht wurde die Risikosenkung einer Blutdrucksenkung von 10/5 mm Hg bei systolischen Ausgangsblutdrucken >140 , <140 , >130 und <130 mm Hg. Für Patienten mit den niedrigsten Ausgangsblutdrucken (<130 mm Hg) fand sich noch immer eine signifikante Schlaganfall-Reduktion bei Diabetes-Patienten (HR 0,61 [95%CI: 0,47–0,79]).

In der ACCORD-BP Studie [17] 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-Patienten mit PAVK haben eine weitaus schlechtere Prognose als Diabetes-Patienten nach Herzinfarkt oder Schlaganfall, wie in der PROactive-Studie nachgewiesen werden konnte [61]. Früher wurde für PAVK-Patienten generell Blutdruckzielwer-

Tab. 2 Individuelle Blutdruckzielwerte für Patienten mit Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Komorbidität und Alter

Patientenspezifika	Blutdruckzielwert	Kommentar
Keine Komorbidität	<140/85 mm Hg	Benefit wurde bis 130/80 beobachtet, darunter Risikozunahme möglich
Junge Patienten	130/80 mm Hg	Benefit vor kurzem gezeigt
Alte Patienten	<150/85 mm Hg	Zielwert hängt von den Komorbiditäten und Ihrer Komplexität ab
Nephropathie	<140/90 mm Hg	–
Ohne Albuminurie		
Nephropathie	<130/80 mm Hg	Benefit am größten bei 120/80 mm Hg
Mit Albuminurie		
Schlaganfall	120/80 mm Hg	Patienten mit gleichzeitiger KHK 130/80 mm Hg
PAVK	<145/90 mm Hg	Bei kritischer Extremitätenischämie können passager höhere Blutdruckwerte notwendig sein (bis zur Revaskularisierung)
KHK	130/80 mm Hg	Zu niedrige diastolische Blutdruckwerte (<70 mm Hg) sind mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert

te < 130/80 mm Hg gefordert, obwohl dafür keine Evidenz aus Studien vorlag. In der posthoc Analyse der INVEST-Studie [62] wurde das besonders hohe Risiko der PAVK-Patienten (Diabetesanteil 41 %) bestätigt. Bei insgesamt 2699 Patienten mit PAVK (1106 Patienten mit Typ 2 Diabetes) zeigte sich nach einer Studiendauer von 2,6 Jahren ein enger Zusammenhang zwischen den Blutdruckwerten und dem primären Endpunkt (Gesamtmortalität, nichtfatale Herzinfarkt und nichtfatale 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 [62]. Insgesamt ist die Datenlage bei PAVK und Diabetes mellitus besonders schwierig, da es wenig Primärstudien gibt.

KHK

Verschiedene Studien zeigen, dass insbesondere bei Diabetes-Patienten mit gleichzeitig bestehender KHK das Blutdruckziel nicht <130 mm Hg systolisch liegen sollte. So zeigt etwa eine rezente Auswertung von Daten der SAVOR TIMI 53 Studie [43] das niedrigste kardiovaskuläre Risiko bei Blutdruckwerten von 130–140 mm Hg systolisch und von 80–90 mm Hg diastolisch. Da allerdings sehr viele Diabetes-Patienten 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.

Rezente Metaanalysen und Expertenmeinungen

In den letzten beiden Jahren sind mehrere Metaanalysen von weltführenden Experten auf dem Gebiet der Hypertensiologie publiziert wurden. Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse machen es verständ-

lich, warum verschiedene Wissenschaftsgesellschaften unterschiedliche Blutdruckzielwerte empfehlen. Aggarwal et al. [63] analysierten den Effekt von Blutdruckzielwerten < 120/80 mm Hg versus < 140/mm Hg an 14.000 Patienten mit und ohne Diabetes aus den kontrollierten Studien von ACCORD-PB und SPRINT. Patienten 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 Patienten 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 Patienten ohne Diabetes in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck > 140, 130–140 und < 130 systolisch. Während die Blutdrucksenkung auch bei niedrigen Ausgangsblutdrucken bei Nichtdiabetikern für alle Endpunkte positive Effekt zeigte, fand sich dies bei Diabetes-Patienten nur für den Endpunkt Schlaganfall, ein signifikanter Anstieg von Gesamtmortalität und kardiovaskulärem Tod wurde allerdings nicht beobachtet. Aus einer weiteren Metaanalyse hat dieselbe Arbeitsgruppe [64] den Schluss gezogen, dass Blutdruckwerte um 130 mm Hg mit dem geringsten vaskulären Risiko assoziiert sein dürften, eine ganz ähnliche Beurteilung kommt von der Arbeitsgruppe von Sarafidis [65]. Die rezente umfangreiche Analyse von Mancia und Grassi [4] schließt mit der Feststellung, dass die Blutdruckzielwerte bei Diabetes-Patienten 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 unbedingt vermieden werden.

Die Empfehlungen der rezent publizierten ESC/ESH Guidelines [33] für die Therapie der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus sind in der Abb. 2 zusammengefasst.

Individualisierung der Blutdruckzielwerte bei Diabetes-Patienten in Abhängigkeit von der vorliegenden Komorbidität bzw. Alter des Patienten

Ähnlich wie bei der Blutzuckereinstellung erscheint es aufgrund der publizierten kontrollierten Studien sinnvoll, eine Individualisierung der Blutdruckzielwerte in Abhängigkeit vom Alter und der Komorbidität (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, PAVK, Nephropathie) anzustreben, wie in der Tab. 2 dargestellt.

Zusammenfassung

Internationale Wissenschaftsgesellschaften empfehlen für Diabetes-Patienten unterschiedliche Blutdruckzielwerte <140/90 mm Hg (ADA) oder <130/80 mm Hg (AHA, ESH/ESC). Wichtig erscheint es, dass vor allem die konservativen Zielwerte <140/90 mm Hg von allen Patienten erreicht werden. Patienten mit bestimmter Komorbidität – nach Schlaganfall oder bei Vorliegen einer Nephropathie – profitieren allerdings eindeutig von niedrigeren Zielwerten, sodass es aufgrund der gegenwärtigen Evidenz am sinnvollsten erscheint, eine Individualisierung der Blutdruckeinstellung bei Patienten 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. Niedrigere Zielwerte (120/80 mm Hg) sind für die Primär- und Sekundärprävention von Schlaganfall und Nephropathie prinzipiell günstig, wegen des erhöhten Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen ist allerdings Vorsicht angezeigt. Blutdruckzielwerte unter 120 mm Hg systolisch und unter 70 diastolisch können aufgrund der potentiellen Steigerung der Mortalität keineswegs empfohlen werden.

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, Merck, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Genericon, Takeda, Bayer, Roche. 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, G.-H. Schernthaner und B. Watschinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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

Literatur

- Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, Whelton PK. Potential U.S. Population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):109–18.
- Bakris G, Sorrentino M. Redefining hypertension—assessing the new blood-pressure guidelines. *N Engl J Med.* 2018;378(6):497–9.
- Messerli FH, Bangalore S. Lowering the thresholds of diseases: is anyone still healthy? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):119–21.
- 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.
- 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(Suppl 2):S62–S7.
- Schernthaner G, Drexel H, Rosenkranz AR, Schernthaner GH, Watschinger B, Austrian Diabetes Association. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus—2012 guidelines of the Austrian Diabetes Association. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(Suppl 2):23–7.
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet.* 2012;380(9841):601–10.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L, Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1481–6.
- 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.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. 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.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. 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.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis

- A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462–536.
13. Wang J, Geiss LS, Cheng YJ, Imperatore G, Saydah SH, James C, Gregg EW. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988–2008. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1579–81. <https://doi.org/10.2337/dc11-0178>.
 14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A, European Society of Hypertension. 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*. 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. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. 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 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel 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, Knops RE. 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. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, Nesto R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R. 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, Pepine CJ. 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, Abairra C, Duckworth W, VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):34–8.
 25. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S86–S104.
 26. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, de Palma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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*. 2017;71(19):e127–e248.
 27. Daskalopoulou SS, Rabi D, Zamke KB, CHEP for the Canadian Hypertension Education Program. 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):549–69.
 28. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: IDF; 2012.
 29. World Health Organization. A global brief on hypertension. Geneva: WHO; 2013.
 30. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
 31. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37(4):253–390.
 32. Association of Physicians of India. Indian guidelines on hypertension (IGH) – III. 2013. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(2 Suppl):6–36.
 33. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 34. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 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.
 35. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59.
 36. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius

- WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16.
37. Lamprea-Montealegre JA, de Boer IH. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1132–3.
 38. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1721–8.
 39. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, Ix JH, Chonchol M, Kramer H, Cheung AK, Kimmel PL, Whelton PK, Chertow GM. 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.
 40. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Fung CSC, Fong DYT, Choi EPH, Chan AKC, Lam CLK. 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.
 41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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.
 42. 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.
 43. Bergmark BA, Scirica BM, Steg PG, Fanola CL, Gurmu Y, Mosenzon O, Cahn A, Raz I, Bhatt DL, SAVOR-TIMI 53 Investigators. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2018;39(24):2255–62.
 44. Schernthaner G, Schernthaner GH. Hypertension and diabetes: need for combination therapy. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, Hrsg. *Type 2 diabetes. Principle and practice.* 2. Aufl. New York: Informa Healthcare; 2007.
 45. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):547–53.
 46. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Böhm M, Williams B, Yusuf S, Teo K, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):74–83.
 47. Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, Poltronieri C, Garofoli M, Ramundo E, Biadetti A, Verdecchia P. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Curr Drug Saf.* 2012;7(1):76–85.
 48. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl):337–414.
 49. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Heister A, Pitt B, ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):77–85.
 50. Bohn B, Schöfl C, Zimmer V, Hummel M, Heise N, Siegel E, Karges W, Riedl M, Holl RW, DPV-initiative. 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.
 51. Grenier J, Goodman SG, Leiter LA, Langer A, Teoh H, Bhatt DL, Cheng AYY, Tan MK, Ransom T, Connelly KA, Yan AT. Blood pressure management in adults with type 2 diabetes: insights from the diabetes mellitus status in Canada (DM-SCAN) survey. *Can J Diabetes.* 2018;42:130–7.
 52. Adumaitye QRJ. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2006;8:1928.
 53. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. 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.
 54. Baker WL, Buckley LE, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, Carbone S, Abbate Dixon DL. 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:e5686.
 55. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
 56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
 57. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualization of therapeutic strategies. *Diabetologia.* 2018;61:1503–16.
 58. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, ROADMAP Trial Investigators. 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: 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.
 60. Xie XX, Liu P, Wan FY, Lin SG, Zhong WL, Yuan ZK, Zou JJ, Liu LB. 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, PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes—results from PROactive (PROactive 1). *Atherosclerosis.* 2009;202(1):272–81.
 62. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. 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.
 63. 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.

64. 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;35:2138–49.
65. 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; <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0079-5>.

Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2019)

Thomas C. Wascher · Bernhard Paulweber · Hermann Toplak · Christoph H. Saely · Heinz Drexel · Bernhard Föger · Friedrich Hoppichler · Thomas Stulnig · Harald Stingl · Martin Clodi für den Ausschuss Leitlinien

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Hyper- und Dyslipidämie tragen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität diabetischer Patienten bei. Überzeugende Daten zeigen, dass eine medikamentöse Therapie mit Statinen 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 2019)

Summary Hyper- and dyslipidemia contribute to cardiovascular morbidity and mortality in diabetic pa-

tients. 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

T. C. Wascher (✉)

I. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien, Österreich
thomas.wascher1@chello.at

B. Paulweber
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

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

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

H. Stingl
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Melk, Melk, Österreich

M. Clodi
Abteilung für Innere Medizin und Intensivmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

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

Tab. 1 Lipidzielwerte bei hohem bis extremem Gefäßrisiko

<i>Sehr hohes bzw. extrem hohes Risiko</i>	LDL-Cholesterin	<70 mg/dl	
		Bzw. >50 % Reduktion	bei Ausgangs-LDLC 70–135 mg/dl
		<55 mg/dl	bei klinisch manifester atherosklerotischer Gefäßerkrankung
	Nicht-HDL-Cholesterin	<100 mg/dl	
<85 mg/dl		bei klinisch manifester atherosklerotischer Gefäßerkrankung	
<i>Hohes Risiko</i>	LDL-Cholesterin	<100 mg/dl	
		Bzw. >50 % Reduktion	bei Ausgangs-LDL-C 100–200 mg/dl
	Nicht-HDL-Cholesterin	<130 mg/dl	

mellitus in den Leitlinien der ESC in die Risikokategorie „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 mit und schlagen für diese Patienten entsprechend einen niedrigeren LDL-C Zielwert von <55 mg/dl vor.

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) einmalig zu bestimmen

Indikation zur medikamentösen Therapie

Grundsätzlich qualifizieren sich auf Basis der zu erreichenden Zielwerte die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes sowie jene Patienten mit Typ 1 Diabetes, die eine Albuminurie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen für eine lipidsenkende Therapie. Unter 40-Jährige 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

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, sollte 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 40 mg Simvastatin) 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:

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.).

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 sehr selten. CK, GOT, GPT, sollten vor Beginn einer Statintherapie gemessen werden. Eine Routinekontrolle der CK im Follow-up wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen.

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

¹ Ohne zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

² Mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganerkrankung.

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

Interessenkonflikt T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Sanofi. 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. Saelly hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Merck, MSD, Pfizer, 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. E. Hoppichler hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, Sanofi. T. Stulnig hat von folgenden Unternehmen Forschungs-/Reisekostenunterstützung und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AstraZene-

ca, 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, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gebro, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. M. Clodi hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Sanofi.

Literatur

1. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
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 disease: 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 therapy 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.

Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2019)

Thomas C. Wascher · Christoph H. Saely für den Ausschuss Leitlinien

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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

Schlüsselwörter Thrombozyten · Aggregationshemmer · Akute Atherothrombose · Diabetes mellitus

Inhibition of platelet aggregation (Update 2019)

Summary Acute thrombotic complications as a key feature of accelerated atherothrombotic disease typically precipitate cardiovascular events and therefore strongly contribute to cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients. Inhibition of platelet aggregation can reduce the risk for acute atherothrombosis. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association for the use of antiplatelet drugs in diabetic patients according to current scientific evidence.

Keywords Platelets · Antiplatelet drugs · Acute thrombosis · Diabetes mellitus

T. C. Wascher (✉)
 1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus,
 Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien, Österreich
thomas.wascher1@chello.at

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

Grundsatz Statement

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

Indikation zur Therapie

Eine klare Indikation zur Thrombozyten-Aggregationshemmung besteht bei Patienten mit Diabetes in der Sekundärprävention. Diese Patienten sollten Acetylsalicylsäure (62–162 mg/d), oder, bei dokumentierter Acetylsalicylsäure-Allergie, Clopidogrel (75 mg) erhalten.

Eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung (mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y₁₂ Inhibitor) wird im Allgemeinen für ein Jahr nach einem akuten Koronarsyndrom empfohlen.

In der Primärprävention kann Acetylsalicylsäure (75–162 mg/d) bei Patienten mit Typ 1 oder mit Typ 2 Diabetes erwogen werden, wenn diese ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und kein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Von einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko in obigem Sinn ist auszugehen bei den meisten Männern und Frauen ≥ 50 Jahre, die zumindest einen weiteren ausgeprägten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

Bei Patienten < 50 Jahre ohne zusätzliche Risikofaktoren ist eine Acetylsalicylsäure-Therapie in der Primärprävention in Nutzen-Risikoabwägung nicht zu empfehlen. Bei Patienten < 21 Jahren ist Acetylsalicylsäure generell wegen des Risikos eines Reye-Syndroms kontraindiziert.

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 >1%/Jahr entspricht die Zahl verhinderter schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in etwa der Zahl verursachter Blutungen. Die langfristige Auswirkung eines kardiovaskulären Ereignisses ist in aller Regel weit schwerwiegender als jene einer gastrointestinalen Blutung.

Antazida Therapie

In Anlehnung an den Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie ist bei folgenden Risikogruppen der Einsatz einer antaziden Therapie indiziert:

1. Alter >65 Jahre
2. Ulkusanamnese
3. Begleittherapie mit NSAR, Cortison, Antikoagulantien, 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 ([1]; 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 ([2]; Evidenzklasse A).

Zwei Studien an Patienten mit Typ 2 Diabetes [3, 4] 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 [5] 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 [6] 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.

Interessenkonflikt T.C. Wascher und C.H. Saely geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. The antithrombotic trialists collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
2. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tononi G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(3):306–13.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134–41.
4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
5. The antithrombotic trialists collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.
6. The ASCEND study collaborative group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529–39.

Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019)

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

Online publiziert: 12. April 2019
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst Mono- und Polyneuropathieformen, die diabetische Plexopathie, Radikulopathie und die autonome Neuropathie. Die Leitlinienempfehlungen beschreiben die klinischen Symptome und diagnostischen Möglichkeiten, sowie die Therapiemaßnahmen insbesondere bei der schmerzhaften Form der sensorischen Neuropathie, einschließlich der komplexen Problematik des diabetischen Fußes.

Schlüsselwörter Diabetische Neuropathie · Diabetischer Fuß

Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)

Summary These are the guidelines for diagnosis and treatment of diabetic neuropathy and diabetic foot. Diabetic neuropathy comprises a number of mono- and polyneuropathies, plexopathies, radiculopathies and autonomic neuropathy.

The position statement summarizes characteristic clinical symptoms and techniques for diagnostic assessment of diabetic neuropathy, 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

Die diabetische Neuropathie und das diabetische Fuß-Syndrom stellen diabetische Spätkomplikationen dar, die die Lebensqualität des betroffenen Patienten signifikant beeinflussen.

Diabetische Neuropathie

Unter dem Begriff der diabetischen Neuropathie werden Störungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktion zusammengefasst, die in Folge des Diabetes mellitus auftreten und mit vielfältigen klinischen Symptomen einhergehen [1–3]. Typische Symptome der diabetischen Polyneuropathie finden sich bei bis zu 50% aller Diabetiker, insbesondere bei gezielter Befragung [1–7]. Rund 20% der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen [8, 9]. Anzeichen einer diabetischen

M. Lechleitner (✉)
 Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hochzirl–Natters,
 Hochzirl, 6170 Zirl, Österreich
monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

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

C. Francesconi
 Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland,
 Alland, Österreich

M. Kofler
 Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus
 Hochzirl–Natters, Zirl, Österreich

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

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

Neuropathie können bereits bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz bestehen. In der MONICA/KORA-Studie betrug die Prävalenz der Neuropathie rund 30% bei Diabetikern 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, 10, 11]. Symptomatische periphere Neuropathieformen werden grundsätzlich häufiger diagnostiziert als eine autonome diabetische Neuropathie.

Die diabetische Neuropathie korreliert mit dem Lebensalter der Patienten, der Diabetesdauer, der glykämischen Kontrolle, dem Nikotinkonsum, sowie dem Auftreten weiterer mikroangiopathischer Spätkomplikationen [12–14]. In die Entwicklung der diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen involviert, die großteils in Folge der Hyperglykämie auftreten [15, 16]. Dazu zählen die Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion [17], oxidativer Stress und eine Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum [18], 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 [16]. Die Serumkonzentration inflammatorischer Zytokine und von Osteoprotegerin zeigte bei Patienten mit Neuropathie erhöhte Werte [19]. Differentialdiagnostisch müssen weitere Formen der Neuropathie ausgeschlossen werden, wie die alkoholtoxische Neuropathie, ein Vitamin B12 Mangel, Infektionen (Neuroborreliose, HIV-Infektion), chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, Paraproteinämien, Amyloidose und ein paraneoplastisches Geschehen, sowie die Neuropathie in Folge einer Zytostatikatherapie [1].

Klinisches Erscheinungsbild

Distale symmetrische sensomotorische Neuropathie

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

Die Patienten berichten typischerweise über Taubheitsgefühl, Parästhesien und/oder Schmerzen an den unteren und oberen Extremitäten. Die Beschwerden breiten sich strumpf- bzw. handschuhförmig von dis-

tal 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 schmerzhaft diabetische Neuropathie beruht vorwiegend auf Veränderungen der schmerzleitenden dünnen Nervenfasern. Die seltene akute schmerzhaft diabetische 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 Ausmaß von Muskelschwäche bis zur Parese. Die vorwiegend bei älteren Patienten zu beobachtende diabetische Ophthalmoplegie beruht auf Ausfällen im Bereich des 3., 4. und 6. Hirnnerven, führt zu Doppelbildern und orbitalen Schmerzen. Diese Form der Neuropathie zeigt jedoch eine günstige Prognose mit Reversibilität innerhalb von 4–6 Wochen. Periphere Ausfälle werden im Bereich des N. medianus und N. peroneus beobachtet. Auch das Risiko zur Entwicklung eines Kompressionssyndroms, insbesondere eines Karpaltunnelsyndroms, ist beim Diabetiker erhöht.

Diabetische Radikulopathie

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

Diabetische Amyotrophie

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 den Plexus brachialis betroffen sein. Die Patienten berichten über Schmerzen und deutliche Funktionseinschränkungen, wie Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen, aufgrund rasch progredienter atrophierender Paresen der Ober-

schenkelmuskulatur. Differentialdiagnostisch muss diese Form deshalb von orthopädischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Die Prognose der diabetischen Amyotrophie ist günstig.

Autonome Polyneuropathie

Grundsätzlich kann die autonome Neuropathie alle Organsysteme betreffen. Klinisch bedeutsam sind die gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, das Fehlen von Schmerzen bei myokardialer Ischämie (stummer Myokardinfarkt), die Ruhetachykardie und orthostatische Hypotonie, sowie die gestörte Magenentleerung mit entsprechend schwieriger glykämischer Kontrolle [1, 3, 20, 21].

Das Mortalitätsrisiko für Diabetiker mit reduzierter Herzfrequenzvariabilität oder symptomatischer kardiovaskulärer autonomer Neuropathie ist für einen Zeitraum von 5–10 Jahren um das bis zu 5-fache gesteigert [11]. Für den Patienten besonders belastend sind urologische Manifestationen der autonomen Polyneuropathie, wie die Cystopathie und die erektile Dysfunktion [20, 21]. Die diabetische Cystopathie mit einer Störung der Blasenentleerung kann Anlass für wiederholte Infekte sein, die aufgrund der Sensibilitätsstörungen kaum oder nicht wahrgenommen werden. Häufig führt erst die Blutzuckerentgleisung in Folge des Infekts zur entsprechenden klinischen Abklärung und Diagnose.

Diagnostik

Alle Patienten mit Diabetes müssen regelmäßig auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie untersucht werden (distale symmetrische Neuropathie und kardiovaskuläre Symptome in Folge der autonomen Neuropathie) [1]. Die Erstuntersuchung 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 vorgesehen [1] (Evidenzgrad B).

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. Die regelmäßige klinische Kontrolle muss die Fußinspektion beinhalten. Zu beurteilen ist der dermatologische Status (trophische Störungen, trockene, rissige Haut, Hyperkeratosen, Mykose), Fehlstellungen und Fehlbelastungen des Fußskelettes und die vaskuläre Situation (vor allem Fußpulse, Hautkolorit, Temperatur).

Neurologischer Basisstatus

Der klinisch-neurologische Status beinhaltet die Messung des Vibrationsempfindens mittels Stimmgabeltest zur Erfassung der Pallästhesie, die Beurteilung des Berührungsempfindens durch das Semmes Weinstein Monofilament, die Reflexprüfung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Temperaturdiskriminierung und Beurteilung des Lagesinnes [1, 22, 23]. Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung des Schweregrades der diabetischen Neuropathie angeführt [1, 13, 24, 25]. Zu den Diagnosekriterien zählen ein Neuropathie-Defizit-Score von 6 bis 8 oder ein Neuropathie-Defizit-Score von 3 bis 5 mit einem Neuropathie-Symptomen-Score von 4 bis 6. Die Anwendung einer standardisierten Schmerzskala sollte zum vergleichenden Monitoring und zur Überprüfung der Wirkung der therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden. Als einfache klinische Hinweise auf das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie gelten eine Verminderung der Variabilität der Herzfrequenz im Orthostaseversuch und bei Inspiration, sowie ein deutlicher Blutdruckabfall im Aufstehversuch (>30 mm Hg) [20, 21]. Der sogenannte Neuropad-Test kommt als visueller Screeningtest als Indikator für eine diabetische Neuropathie zum Einsatz [26].

Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer diabetischen Neuropathie dar [26–28]. 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 [29].

Die früheste elektroneurographische Veränderung ist eine Amplitudenabnahme des sensorischen Aktionspotentials des N. suralis (<6 μ V). Weitere sensitive Parameter für eine diabetische Neuropathie sind die sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis und die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus. Die eher milde Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit ist Ausdruck einer primären Demyelinisierung, während die Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Potentiale auf einen Axonverlust zurückzuführen ist. Leitungsblöcke sind an sich untypisch mit Ausnahme von Nervenkompressionssyndromen, die wiederum beim Diabetiker häufiger auftreten. Vermehrte temporale Dispersion kommt typischerweise an Engpässen und bei fortge-

schrittener Neuropathie vor. An den oberen Extremitäten empfiehlt sich die Untersuchung des N. radialis, der nicht durch Engpässe im Karpaltunnel bzw. Sulcus n. ulnaris beeinträchtigt ist.

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

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

Das Ausmaß einer axonalen Degeneration dünn- bzw. unmyelinisierter Nervenfasern wird am besten in einer standardisierten 3 mm Hautstanzbiopsie mittels immunhistochemischer Färbung mit dem neuronalen zytoplasmatischen Marker PGP 9.5 quantifiziert [30]. Eine neue nicht-invasive Technik stellt die korneale konfokale Mikroskopie zur Bestimmung der Innervationsdichte, -länge und -verzweigung in der Kornea dar [31].

Therapie der diabetischen Polyneuropathie

Kausale Therapie

Optimierung der glykämischen Kontrolle

Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine Basismaßnahme sowohl in der Prävention, wie auch Behandlung der diabetischen Polyneuropathie dar [1, 2, 8].

Die Ergebnisse der DCCT-Studie konnten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 aufzeigen, dass unter intensiver Insulintherapie und damit verbesserter glykämischer Kontrolle auch die diabetische Neuropathie um 60 % verringert wird [32]. Aus Analysen nach Abschluss der DCCT-Studie geht hervor, dass die prophylaktische Wirkung einer verbesserten glykämischen Kontrolle nachhaltig günstige Effekte zeigt [33]. Auch nach Pankreastransplantation wurde eine verzögerte Progression der diabetischen Polyneuropathie beschrieben [34]. Für Typ 2 Diabetiker bestätigte die UKPDS den Vorteil einer intensivierten glykämischen Kontrolle gegenüber der Standardtherapie mit einer signifikanten Reduktion aller diabetischen Endpunkte um 12 % [35]. In Bezug auf die Neuropathie fand sich erst nach einem langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren eine Reduktion der pathologischen Biothesiometriebefunde. In der 10-Jahre-Langzeitanalyse der UKPDS war ein über den Studienzeitraum hinaus anhaltend günstiger Effekt auf die mikrovaskuläre Spätkomplikationsrate zu beobachten [36].

Der Effekt einer verbesserten glykämischen Kontrolle auf die Prognose der Neuropathie ist bei lang-

dauerndem Typ 1 und Typ 2 Diabetes weniger deutlich ersichtlich.

In der Oslo- [37] und Stockholm-Studie [38], an der Typ 1 Diabetiker mit einer mittleren Diabetesdauer von 13 bzw. 17 Jahren teilnahmen, war ein langer Behandlungszeitraum notwendig, um messbare Effekte auf die Neuropathie nachzuweisen. Für Typ 2 Diabetiker in der ADVANCE [39] und dem VA-Diabetes Trial [40] fanden sich bei langer Diabetesdauer keine signifikanten Effekte einer intensivierten glykämischen Kontrolle auf die Neuropathie.

Thioctsäure

Die Thioctsäure weist antioxidative Eigenschaften auf, verbessert in tierexperimentellen Untersuchungen den nervalen Blutfluss und steigert die Synthese und Sekretion neuraler Wachstumsfaktoren. Die Ergebnisse der ALADIN-, OPRIL- und SYDNEY-Studien weisen auf eine günstige Einflussnahme der Thioctsäure (alpha-Liponsäure) auf die diabetische Neuropathie hin [41–44]. Ein Vorteil der alpha-Liponsäure ist die geringe Rate an Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen.

Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Rund 20–50 % der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen. Die symptomatische Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie umfasst Antidepressiva, Antiepileptika sowie Analgetika [3, 28, 45]. Kombinationstherapien können die Therapieeffektivität der Einzelsubstanz erhöhen. Nur bei einem Drittel der Patienten kann durch eine Monotherapie eine mindestens 50-%ige Schmerzreduktion erreicht werden. Bei therapierefraktären Schmerzen kann die elektrische Rückenmarkstimulation eine Behandlungsoption bieten. Physikalische Therapiemaßnahmen, einschließlich der transdermalen Elektrostimulation, kommen in der symptomatischen Therapie zum Einsatz, wie auch Capsaicin, eine lokal hyperämisierende Substanz.

Antidepressiva

Die schmerzhemmende Wirkung trizyklischer Antidepressiva ist unabhängig vom antidepressiven Effekt zu beobachten. Als kostengünstigste Standardmedikation gilt Amitriptylin, wobei das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil, wie Müdigkeit, Hypotension, Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalten bei Prostatahyperplasie, und Reflextachykardien, eine Kontraindikation für den Einsatz bei älteren Patienten darstellt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils erscheint Nortriptylin günstiger als Tryptizol.

Als dualer Serotonin-Noradrenalin-Re-uptake Inhibitor ist Duloxetine für die Therapie der diabetischen Neuropathie zugelassen. Duloxetine aktiviert deszendierende inhibitorische serotoninerge und noradrenerge Bahnen im Zentralnervensystem [1, 28, 45].

Die Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, leichte Übelkeit und Appetitreduktion, sind meist transient. Duale Serotonin-Noradrenalin-Re-Uptake Inhibitoren können einen nachteiligen Effekt auf den Blutzucker ausüben, was eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation notwendig machen kann. Außerdem sollte insbesondere eine Therapie mit Venlafaxin wegen potentieller Entzugssymptome nur langsam ausgeschlichen werden [28, 46].

Antiepileptika

Für Gabapentin liegen Studienergebnisse über die Effektivität bei diabetischen Neuropathie vor mit Nachweis einer günstigen Einflussnahme auf die Beschwerdesymptomatik [1, 3, 28]. Pregabalin ist zunehmend das Mittel der ersten Wahl, da sich die lineare Pharmakokinetik und wesentlich raschere Aufdosierbarkeit in der klinischen Praxis als vorteilhaft zeigen [47]. Auch für Pregabalin bestätigen Einzelstudien und Meta-Analysen die hohe Wirkeffektivität in der Behandlung der schmerzhaften Neuropathie [28, 47]. Zu berücksichtigen ist die ausschließlich renale Elimination von Gabapentin und Pregabalin, die eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich macht.

Einfache peripher wirkende und zentral wirksame Analgetika

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf einfache peripher wirksame Analgetika, wie z. B. Paracetamol oder Metamizol, ist der Einsatz zentral wirksamer Substanzen, wie Tramadol, empfehlenswert. Bei einer Kombination mit Antidepressiva ist zu beachten, dass pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen selektiven Serotonin-Re-Uptake-Hemmern und Tramadol auftreten können [41]. Stärkere neuropathische Schmerzen erfordern den Einsatz von Opioiden [1, 3, 46].

Symptomatische Therapie der autonomen diabetischen Polyneuropathie

Die symptomatische Therapie der autonomen Neuropathie wird durch das jeweils betroffene Organsystem bestimmt. Bei der kardialen Form mit Ruhetachykardie wird eine Therapie mit Beta-Blockern empfohlen, bei diabetischer Magenentleerungsstörung Metoclopramid und Erythromycin [20, 21]. Bei der erektilen Dysfunktion Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil).

Diabetischer Fuß

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

Bis zu 25 % aller Diabetiker entwickeln ulzeröse Läsionen im Fußbereich, die jährliche Inzidenz wird auf 2 % geschätzt [48]. Das diabetische Fußsyndrom stellt die Hauptursache für nichttraumatische Amputationen dar, rund 40–60 % aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt [49]. In den Industriestaaten beträgt die Inzidenz der Beinamputationen bei diabetischen Patienten 6–8/1000 pro Jahr. Bei 85 % dieser diabetesbezogenen Amputationen ist eine vorangehende ulzeröse Läsion erhebbar [50]. PAVK-Patienten mit Diabetes haben eine schwerwiegendere periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine schlechtere Prognose als PAVK-Patienten ohne Diabetes [51].

Eine periphere diabetische sensomotorische Neuropathie ist bei mehr als 90 % der Fußulzerationen ein ursächlicher Faktor, die periphere arterielle Verschlusskrankung bei zumindest 50 %, und häufig finden sich Überschneidungen [1]. Bei Patienten mit einer Neuropathie können schon kleine Verletzungen zu einem diabetischen Fußsyndrom führen, auch nicht passende Schuhe sind eine häufige Ursache. Die motorische Neuropathie führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Flexoren und Extensoren und damit zu Deformitäten im Bereich des Fußes. Durch die veränderte Mechanik entstehen Areale mit erhöhtem Druck, welche zur Bildung von Hornhautschwielen führen. In diese Hornhautschwielen kann es durch ein weiteres repetitives Trauma zu einer Einblutung/Blasenbildung kommen, welche schlussendlich ebenfalls zum Ulkus führen kann. Als Folge der autonomen Neuropathie findet sich eine trockene, rissige Haut, die eröffneten arterio-venösen Shunts bewirken einen warmen, rosigen Fuß [52].

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

Prävention

Zur Prävention eines diabetischen Fußsyndroms gibt es 5 Schlüsselemente (Tab. 1) (IWGDF Guidelines 2015) [53].

Bei Personen mit Diabetes sollten zumindest jährlich eine Screeninguntersuchung (Vibrationempfinden, Monofilament, Fußpulse tasten) der Füße

Tab. 1 Fünf Schlüsselemente zur Prävention (IWGDF Guidelines 2015) [53]

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

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

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

Tab. 3 Diagnostische Kriterien für PAVK entsprechend ABI [56]

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

durchgeführt werden, um sie einer Risikokategorie zuzuordnen zu können. Die Häufigkeit der weiteren Fußkontrollen erfolgt entsprechend der Risikokategorie (Tab. 2; [53–56]).

Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen umfassen:

- Inspektion des Fußes (Hautveränderungen wie Hyperkeratosen, Mykosen, Nagelstruktur, Fußformveränderungen, Ulzerationen, Nekrose)
- Anamnese (Schmerzen, Sensibilitätsstörungen)
- Untersuchungen auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie
- Untersuchungen auf das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung (PAVK) (Gehstrecke, Fußpulse, ABI <0,9 – kann bei Vorliegen einer Mediasklerose verfälscht sein) (Tab. 3)
- Inspektion der Schuhe

Ein pathologischer ABI ist prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, bei nicht-konklusivem ABI sollte als nächster diagnostischer Schritt eine Duplexsonographie der peripheren Arterien inklusive Analyse des Dopplerspektrums erfolgen [56].

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

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

zum Beispiel Hyperkeratosen frühzeitig abgetragen werden können.

Schulung von Menschen mit Diabetes mellitus und Angehörigen

Die Schulung von Patient und Angehörigen ist ein essentieller Punkt sowohl in der Prävention als auch bei einem bestehenden Ulkus. Präventiv sollten die Füße einmal täglich vom Betroffenen oder mit Hilfe von Angehörigen kontrolliert werden (auch die Zehenzwischenräume). Auf korrektes, gut passendes, nicht zu enges Schuhwerk sollte geachtet werden. Zu vermeiden sind barfuß oder mit dünnen Socken zu gehen, da Fremdkörper zu Verletzungen führen können. Vor dem Anziehen der Schuhe ist der Schuh auf Fremdkörper zu überprüfen. Wärmedecken und ein zu heißes Fußbad gehen mit einer hohen Verbrennungsgefahr einher. Die trockene Haut wird einmal täglich mit einer harnstoffhaltigen Creme gepflegt (nicht zwischen den Zehen). Auf eine korrekte und verletzungsfreie Nagelpflege ist zu achten [1, 48].

Therapie

Fußulkus

Anhand der klinischen Untersuchung sollten Ulzerationen bei Menschen mit Diabetes in neuropathisch, neuro-ischämisch und primär ischämisch klassifiziert werden. Klassisch neuropathische Ulzerationen zeigen sich rund, wie ausgestanzt, mit einer umgebenden Hyperkeratose. Jeder Patient mit einem diabetischen Fußsyndrom muss auf eine vorliegende PAVK gescreent werden. Hinsichtlich der PAVK umfassen die diagnostischen Maßnahmen im Weiteren die farbkodierte Duplexsonographie, sowie nicht-invasive und invasive angiographische Verfahren (MR-Angiographie, CT-Angiographie, konventionelle intraarterielle Angiographie), die in Abhängigkeit von Co-Morbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) und Verfügbarkeit eingesetzt werden. Die Revaskularisation gilt als zentrales Ziel im Stadium III und IV nach Fontaine [55–57].

Infektion

Infektionen sind immer mit einem hohen Amputationsrisiko verbunden. Da alle Wunden immer kolonisiert sind, ist eine Infektion klinisch durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome zu diagnostizieren: Rötung, Überwärmung, Schmerzen, Schwellung, eitriges Sekretion. Bei jeder Infektion kann in weiterer Folge eine Osteomyelitis auftreten. Insbesondere bei tiefen Wunden und bei einer positiven „probe to bone“ (der Knochen kann mit einem sterilen Instrument sondiert werden) muss daran gedacht werden. Bei Verdacht auf eine Osteomyelitis sollte ein konventionelles Röntgen durchgeführt wer-

Tab. 4 Differentialdiagnose neuropathischer Fuß und PAVK

Diagnostisches Kriterium	Polyneuropathie	PAVK
Haut	Warm, trocken, rosig, haarlos	Atroph, dünn, kühl, blass-livide
Fußinspektion	Trocken, Hyperkeratose, Rhagaden, Blasen, Krallen, Hammerzehe, Infekte plantar	Atrophie, Nekrose, Zehe, Ferse Infekte akral
Neurologie	Gestörte Sensibilität (Druck, Schmerz, Vibration, Temperatur)	Keine oder nur diskrete Ausfälle
Schmerzen	Nachts, in Ruhe	Bei Belastung
Durchblutung	Fußpulse +++	Fußpulse fehlend

Tab. 5 Klassifikation des Schweregrades der Infektion

Probe-to-bone-test Vaskuläre Situation Bei lokalen Infektionszeichen Abstrichentnahme Röntgen (MRT) abwägen			
Schweregrad	Milde Infektion	Moderate Infektion	Schwere Infektion
Tiefe	Cutis und/oder Subcutis	Knochen, Sehnen oder Gelenke	Jede Infektion mit systemischen Entzündungszeichen
Entzündungszeichen	Schwellung/Verhärtung Rötung <2 cm und >0,5 cm Lokaler Schmerz/Druck Überwärmung Eitriges Wundsekret	Entzündungszeichen wie bei milder Infektion Rötung >2 cm Keine systemischen Entzündungszeichen	Temp >38 °C oder <36 °C Herzfrequenz >90/min Atemfrequenz >20/min Leukos >12.000 od. <4000
Therapie	Primär ambulante antibiotische Therapie primär gram-positive Kokken	Primär ambulante antibiotische Therapie Stationäre Aufnahme erwägen bei schwerer PAVK Stoffwechsellentgleisung	Stationäre Aufnahme BK abnehmen Je nach Schweregrad chirurgische intervention erwägen

den, bei unklaren Fällen weiters ein MR in Betracht gezogen werden [58, 59].

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

Milde Infektionen werden meist durch aerobe gram positive Kokken verursacht, insbesondere Staphylococcus aureus. Bei chronischen und moderaten bis schweren Infektionen findet man meist Mischinfektionen, inklusive anaerober Erreger [60].

Behandlung eines Ulkus

Als grundlegende therapeutische Maßnahme gilt die Optimierung der glykämischen Kontrolle. Bei einer bestehenden Mangelernährung ist diese auszugleichen [1, 58].

Bei jedem diabetischen Fußsyndrom sollte ein Therapieziel definiert werden. Bei älteren/multimorbiden Patienten kann auch die Erhaltung der Mobilität bzw. Infektionsvermeidung und nicht die Abheilung eines Ulkus das Therapieziel sein.

Gilt als Therapieziel die Abheilung eines Ulkus ist die wichtigste und zugleich schwierigste therapeutische Maßnahme die Druckentlastung. Der Goldstandard hierbei ist ein Total Contact Cast oder ein nicht abnehmbarer Walker. Sind diese Maßnahmen kontraindiziert, sollte ein abnehmbarer Walker verwendet werden. Wenn auch dieser kontraindiziert ist, sind

spezielle Schuhanpassungen in Erwägung zu ziehen. Vorfußentlastungsschuhe sind aufgrund der Sturzgefahr bei einer diabetischen Polyneuropathie nicht zu empfehlen [60, 61]. Bei Vorliegen einer PAVK ist die Revaskularisierung anzustreben, Die optimale Revaskularisierung ist abhängig von der Verschlussmorphologie, den Co-Morbiditäten des Patienten, der lokalen Expertise des Behandlungsteams und der Patientenpräferenz [55, 58].

Bei einer bestehenden milden Infektion sollte eine empirische Antibiose mit Substanzen gegen Staphylokokkus aureus und Streptokokken begonnen werden. Bei moderaten bis schweren Infektionen muss sowohl das gram-positive wie auch das gram-negative Spektrum abgedeckt werden. Gegebenenfalls ist auch eine chirurgische Nekrektomie zu erfolgen. Die Behandlungsdauer mit Antibiotika richtet sich nach der Schwere der Infektion. Milde und moderate Infektionen sollten für 2 Wochen antibiotisch behandelt werden, schwere Infektionen für 3 Wochen. Bei einer bestehenden Osteomyelitis beträgt die Behandlungsdauer 6 Wochen, sollte es dann nicht zu einer Abheilung der Ulzeration kommen, muss die Amputation in Betracht gezogen werden.

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

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

Diabetische Neuroosteoarthropathie (Charcot-Fuß)

Der Charcot-Fuß, dessen Pathogenese immer noch nicht genau geklärt ist, präsentiert sich klinisch als geschwollener, überwärmter, geröteter Fuß mit einer Fußdeformität [61, 62]. Im Röntgen zeigen sich Frakturen bis zur kompletten Auflösung des Fußskeletts. Im MR ist die Erkrankung schwer von einer Osteomyelitis zu unterscheiden. Die wichtigste Differentialdiagnose ist das Erysipel, jedoch fehlen beim akuten Charcot-Fuß ohne Ulzeration die klinischen Zeichen einer bakteriellen Infektion. Man unterscheidet einen aktiven Charcot-Fuß von einem chronisch stabilen Charcot-Fuß. Der aktive Charcot-Fuß muss durch eine absolute Ruhigstellung für bis zu einem Jahr meist mittels TCC in einen chronisch stabilen Charcot-Fuß überführt werden. Der chronisch stabile Charcot-Fuß kann dann wieder mit einem hohen orthopädischen Maßschuh belastet werden.

Zusammenfassung

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

Interessenkonflikt M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Advisory Boards erhalten: Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi. H. Abrahamian hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, MSD. C. Francesconi hat Vortragshonorare und Honorar für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, MSD, Takeda, DEx Com. M. Kofler, W. Sturm und G. Köhler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105–S118.
2. Ziegler D, Gries FA. Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes Stoffwechs*. 1992;1:24–8.
3. Callaghan BC, Cheng HAT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatment. *Lancet Neurol*. 2012;11:521–34.
4. Young MJ, Boulton AJM, Mac IEO, et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital population. *Diabetologia*. 1993;36:150–4.
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 Survey S2 and S3. *Pain Med*. 2009;10:393–400.
6. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34:2220–4.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–93.
8. Guastella V, Mick G. Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. *Diabetes Metab*. 2009;35:12–9.
9. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1518–22.
10. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al. The Rochester diabetic neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*. 1992;42:1164–70.
11. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology*. 1993;43:817–24.
12. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh epidemiology of diabetes complication study. *Diabetes*. 1989;38:1456–61.
13. Van de Pollyranse LV, Valk GD, Renders CM, Heine RJ, Eijk JTM. Longitudinal assessment of the development of diabetic polyneuropathies and associated risk factors. *Diabet Med*. 2003;19:771–9.
14. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):8–14.
15. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy. An update. *Diabetologia*. 1999;42:773–88.
16. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:573–83.
17. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RI, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain*. 2001;124:2448–58.
18. Hoeldike RD, Bryner KD, Van Dyke K. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2011;21:19–28.
19. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2157–63.
20. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2011;3:216–27.
21. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freema R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553–79.
22. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. On behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:629–38.
23. Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther*. 1996;76:68–71.
24. Meijer JW, Bosma E, Leprandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, Van Der Hoeven JH, Hoogenberg K. Clinical diagnosis

- of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptoms and diabetic neuropathy examination score. *Diabetes Care*. 2003;26:697–701.
25. Rahman M, Griffin SJ, Rathman W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med*. 2003;20:368–74.
 26. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007;36:144–66.
 27. Feldman EL. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281–9.
 28. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen JA, Del Toro DR, Feldman EL, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne DW. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011;43:910–7.
 29. Bolton CF, Remtulla H, Toth B, Bernardi L, Lindsay RM, Maryniak O, Burton SR. Distinctive electrophysiological features of denervated muscle in uremic patients. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:539–42.
 30. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies ISJ, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:903–912, e44–9.
 31. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, Boulton AJ. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46:683–8.
 32. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progressive of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
 33. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial. *Diabetes Care*. 2006;29:340–4.
 34. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:119–23.
 35. UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and rate of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;351:837–63.
 36. Holman RR, Paul SK, Bethal MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–84.
 37. Amthor KF, Dahl-Jørgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients. The Oslo study. *Diabetologia*. 1994;37:579–84.
 38. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose levels: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-years followup. *Diabetologia*. 1996;31:1483–8.
 39. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
 40. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;8:129–39.
 41. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):255–61.
 42. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the Nathan 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2054–60.
 43. McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:377–85.
 44. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A, Papanikolaou C, Tentolouris N. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46:1779–90.
 45. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat*. 2015;29:146–56.
 46. Snedcor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167–84.
 47. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub2>.
 48. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Med Assoc*. 2005;293:217–28.
 49. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2018;41:645–52.
 50. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:382–7.
 51. Jude EB, Oyibo S, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:1433–7.
 52. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):225–31.
 53. International Working Group on the Diabetic Foot. 2015. http://www.iwgdf.org/files/2015/website_summary.pdf. Zugegriffen: 9. Juli 2015.
 54. American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists, Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31:1679–85.
 55. European Stroke Organization, Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:762–821.
 56. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ, et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patients with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):236–7.

57. Brandl R, Stiegler H. Das diabetische Fußsyndrom – Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:593–602.
58. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetic foot syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122:416–24.
59. Malecki R, Rosinski K, Adamiec R. Etiological factors of infections in diabetic foot syndrome—attempt to define optimal empirical therapy. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:39–48.
60. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A Systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):119–41.
61. Sanders LJ, Frykberg RG. Charcot neuroarthropathy of the foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, Hrsg. Levin and O’Neals’s. *The diabetic foot.* 6. Aufl. St. Louis: CV Mosby; 2001. S. 439–66.
62. Short DJ, Zgonis T. Management of osteomyelitis and bone loss in the diabetic charcot foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg.* 2017;34:381–7.

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

Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019)

Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Martin Auinger · Susanne Kaser · Sabine Horn · Bernhard Paulweber · Alexandra Kautzky-Willer · Marcus Säemann · Rudolf Prager · Martin Clodi · Guntram Schernthaner · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Alexander R. Rosenkranz

Online publiziert: 12. April 2019
 © Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung Rezente epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 2–3% aller Österreicher Diabetes mit Nierenbeteiligung aufweisen. Diese betrifft somit in Österreich etwa 250.000 Menschen. Das Risiko des Auftretens und Fortschreitens der Erkrankung kann durch Lebensstilinterventionen und Optimierung der Einstellung des Blutdrucks, Blutzuckers und spezielle Medikamentenklassen vermindert werden. In diesem gemeinsamen Artikel der

Österreichischen Gesellschaften für Nephrologie und Diabetologie werden entsprechende Diagnostik und therapeutische Strategien bei diabetischer Nierenerkrankung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter Diabetische Nierenerkrankung · Chronische Niereninsuffizienz · Diabetische Nephropathie · Albuminurie · Mikrovaskuläre Komplikationen

H. Sourij (✉)
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,
 Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische
 Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8010 Graz, Österreich
 ha.sourij@medunigraz.at

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

F. C. Prischl
 IV. Interne Abteilung/Bereich Nephrologie, 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

B. Paulweber
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
 Salzburg, Uniklinikum der PMU, Salzburg, Österreich

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

M. Säemann
 6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie & Dialyse,
 Wilhelminenspital, Wien, Österreich

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

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

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

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

A. R. Rosenkranz
 Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für
 Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz,
 Österreich

**Diabetic kidney disease (Update 2019)
Position paper of the Austrian Diabetes
Association and the Austrian Society for
Nephrology**

Summary Recent epidemiological investigations have shown that approximately 2–3% of all Austrians suffer from diabetes with renal involvement, i. e. 250,000 people in Austria are affected. The risk of occurrence and progression of this disease can be ameliorated by life style interventions as well as optimization of blood pressure, blood glucose levels and special drug classes. The present article represents the joint recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology for the diagnostics and treatment strategies of diabetic kidney disease.

Keywords Diabetic kidney disease · Chronic kidney disease · Diabetic nephropathy · Albuminuria · Microvascular complications

Diabetes mellitus und vaskuläre 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 2017 waren laut österreichischem Dialyse- und Transplantationsregister (OEDTR) 25% der Neuzugänge zur Dialyse Menschen mit Diabetes mellitus (23% Typ-2-Diabetes [DM2], 2% Typ-1-Diabetes [DM1]). Es muss darauf hingewiesen werden, dass seit 2007 die inzidenten Zahlen der Dialysepatienten mit DM2 kontinuierlich rückläufig sind, die Prävalenz jedoch weiterhin steigt oder stabil bleibt [1]. Das Letztere wird durch rezente Daten aus dem OEDTR unterstrichen, die eine Steigerung des Überlebens von DM2-Patienten im Zeitraum von 1998 auf 2007 um insgesamt 1 Jahr zeigen konnten [2].

Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus 1 (DM1)

Der Verlauf der Nierenerkrankung beim Patienten mit DM1 ist weniger variabel als bei Patienten mit DM2 und die optimale/intensivierte Blutzuckereinstellung ist hier die wichtigste Intervention. Bei optimaler Einstellung ($HbA_{1c} < 7\%$ (53 mmol/mol)) kam es nach 30 Jahren zu einer 36- bis 76%igen Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einem $HbA_{1c} \sim 9\%$ [3]. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in der intensiv behandelten Gruppe lag bei 11/1000 Patienten [4]. Sobald entweder eine Hypertonie oder eine Albuminurie (ab Stadium A2) vorliegt, gilt die medikamentöse RAAS-Blockade als gesicherte Therapie [5, 6].

Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus 2 (DM2)

Die Prävalenz des DM2 in Österreich schwankt regional zwischen 7 und 9%, etwa 25% dieser Patienten haben auch eine Niereninsuffizienz (CKD = „chronic kidney disease“) Stadium G3 oder höher ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [7]. Rezente amerikanische Daten gehen ebenso davon aus, dass ca. 24% aller Fälle von chronischer Niereninsuffizienz (i. e. $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Albumin/Kreatinin-Ratio $\geq 30 \text{ mg/g}$ oder beides) nach Korrektur für demografische Faktoren auf das Konto des Diabetes mellitus gehen [8]. Durch das erhöhte Mortalitätsrisiko von DM2-Patienten („competing risk of death“) versterben viele Patienten, bevor sie das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreichen, und somit sind nur ein Viertel aller Patienten mit terminaler Nierenerkrankung DM2-Patienten [1].

Die Nierenerkrankung bei DM2- ist heterogener als bei DM1-Patienten, und somit sind der Verlauf und die Prognose nur ungenau abzuschätzen. Gesichert ist bei DM2 die Wirksamkeit einer RAAS-Blockade sowohl hinsichtlich der Entstehung einer Albuminurie [9, 10] als auch hinsichtlich Progressionsverzögerung der diabetischen Nierenerkrankung, unabhängig vom Blutdruck (gemessen anhand der Albuminurie) [11, 12]. Neben der Reduktion einer manifester Nierenerkrankung konnte in der HOPE-Studie auch eine deutliche Mortalitätsreduktion (24%) gezeigt werden [6].

Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des Typ-2-Diabetes findet sich häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Albuminurie. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40% der Patienten mit einer Albuminurie Stadium A2 (s. unten) eine größere Albuminurie bzw. Proteinurie (Stadium A3), die jedoch insgesamt nur bei etwa 20% der Patienten innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet [13]. Das Auftreten einer Albuminurie per se sowie das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz gehen mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen und Mortalität einher [14]. 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 Patienten mit erhöhten Nierenfunktionsparametern findet sich jedoch keine Albuminurie [13], sodass hier primär eine mikro-/makrovaskuläre Komponente in der Niere anzunehmen ist, auch eine Regression der Albuminurie mit und ohne Therapie ist möglich bzw. ein unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismus, der auch in Zukunft andere therapeutische Schritte als bisher erfordern könnte.

Abb. 1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (a) und deren Risikokonstellation abhängig von der Stadieneinteilung unter Einbeziehung der Albuminurie (b). (Nach [33])

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

a

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

laut KDIGO Guidelines 2012

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

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

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

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 Diabetesdauer länger als 20 Jahre, persistierender Albuminurie, Hypertonie, Retinopathie und progressivem Nierenfunktionsverlust geprägt [15, 16]. Diese Definition wurde später durch die klassischen 5 Stadien des natürlichen Krankheitsverlaufes ergänzt: Stadium 1, Hyperfiltration mit glomerulärer Hypertrophie und transients Albuminurie; Stadium 2, die ruhige Phase mit Normalisierung der GFR und der Albuminexkretion, begleitet von Verdickung der glomerulären Basalmembran und einer Mesangialexpansion; Stadium 3, inzipiente Nephropathie mit persistierender Mikroalbuminurie; Stadium 4, offensichtliche Nephropathie mit Verschlechterung der Albuminurie (von Mikro- zur Makroalbuminurie) und Retinopathie, Blutdruckverschlechterung und Abnahme der Nierenfunktion; und letztlich Stadium 5 mit variablem GFR-Verlust bis zur terminalen Niereninsuffizienz, charakteristischerweise 25 bis 30 Jahre nach Krankheitsbeginn [17]. Obwohl dieses beschriebene Modell und der Ablauf primär auf Daten von Patienten mit DM1 basierte [18, 19], wurde es auch auf

Patienten mit DM2 angewandt und war auch noch zuletzt in den Richtlinien der beiden Gesellschaften so verankert [20]. Mittlerweile geht man davon aus, dass mehr als 50 % der Patienten mit DM2 in Langzeitbeobachtungen eine GFR <60 ml/min ohne vorangehende Albuminurie entwickeln [21–24] bzw. der Verlauf der Albuminurie nicht mit dem Nierenfunktionsverlust korreliert [25]. Ähnliche Beobachtungen gibt es auch für DM1 [26].

Der neue Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ reflektiert die beobachtete strukturelle und klinische Heterogenität sowohl bei DM1 als auch v. a. bei DM2. Daher erscheint der Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ wesentlich besser die unterschiedlichen Verläufe, speziell die vorhergehend beschriebene Diskordanz zwischen Abnahme der Nierenfunktion und Albuminurie, zu reflektieren [27], was bisher nicht entsprechend beachtet wurde. Dieser Begriff wurde daher auch im angloamerikanischen Bereich bereits eingeführt und von den entsprechenden Expertengruppen übernommen [28, 29].

Histologische Untersuchungen zeigten bei Nierenbiopsien von Patienten mit Albuminurie und DM2 3 pathologische Kategorien [30]: Kategorie I mit fast normaler Nierenstruktur, die bei 35 % der Personen mit moderater Albuminurie (vormals Mikroalbuminurie) sowie 10 % der Personen mit Proteinurie gese-

hen wurden; Kategorie II hatte eine typische diabetische Nephropathologie (wie bei DM1) bei 30 % der Patienten mit moderater Albuminurie und 55 % mit Proteinurie. Zusätzlich fanden sich klinisch bei dieser Population auch eine signifikante proliferative Retinopathie, längeres Bestehen des DM2, schlechte metabolische Kontrolle und progredienter Nierenfunktionsverlust; bei Patienten in Kategorie III zeigten sich atypische Veränderungen des Nierengewebes und nur milde glomeruläre diabetische Läsionen in 35 % der Fälle sowohl bei moderater Albuminurie als auch Proteinurie [30]. In der Folge wurde von der Renal Pathology Society eine Klassifikation auf Basis von Biopsien von Patienten mit DM1 und 2 erstellt, die 4 Kategorien (Klasse I–IV) umfasst [31]. Diese neue Klassifikation, welche auch den Grad der interstitiellen Fibrose, interstitiellen Inflammation und vaskuläre Läsionen berücksichtigt, hat zum Ziel, Kriterien zu erstellen, welche sowohl über die Schwere der Läsionen wie über den prognostischen Wert informieren. Tatsächlich könnte dies in Zukunft zu einem wichtigen Tool hinsichtlich Zeitpunkt und Art von Therapien werden und somit das Outcome bei diabetischer Nierenerkrankung positiv beeinflussen [32].

Eine Stadieneinteilung, wie sie früher für die Definition diabetische Nephropathie auch in internationalen Leitlinien durchgeführt wurde, ist aus Sicht der Gesellschaften aufgrund der variablen Verlaufsform zu hinterfragen, weswegen sich die Gesellschaften entschlossen haben, auf die klassische CKD-Klassifikation von KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcome) zurückzugreifen [33]. Diese unterteilt nach der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in Stadien G1 bis G5 (Abb. 1a), unterteilt Stadium G3 in G3a (eGFR 45–59) und G3b (eGFR 30–44) und zusätzlich nach der Albuminausscheidung in A1 (<30 mg/g Kreatinin), A2 (30–300 mg/g) und A3 (>300 mg/g). Zusätzlich wird in der neuen Klassifizierung auch farblich das Mortalitätsrisiko dargestellt (Abb. 1b).

Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung sollte eine der derzeit gängigen Schätzformeln verwendet werden, welche bereits in den meisten Labors implementiert sind. Eine ausschließliche Serumkreatininbestimmung ist v. a. bei älteren Menschen oft irreführend, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht. Die mittels MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist für den Bereich zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m² für Personen über 18 Jahre validiert [34]. Die Basis der Berechnung soll eine nach IDMS („isotope dilution mass spectrometry“)-Goldstandard kalibrierte Serumkreatininbestimmung sein ([35]; Tab. 1). Rezent empfehlen die meisten Gesellschaften die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epide-

Tab. 1 Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion. (Nach [34, 36])

Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD4-Formel
$GFR (ml/min)/1,73 m^2 KÖF = 186 \times (s_{Cr})^{-1,154} \times \text{Alter} - 0,203 \times (0,724 \text{ bei Frauen})$
Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – CKD-EPI-Formel
$GFR = 141 \times \min(s_{Cr}/\kappa, 1) \alpha \times \max(s_{Cr}/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Alter} \times 1,018(\text{Frauen}) \times 1,159(\text{Schwarze})$
<i>KÖF</i> Körperoberfläche, <i>s_{Cr}</i> Serumkreatinin, Frauen: $\kappa=0,7$; $\alpha=-0,329$, Männer: $\kappa=0,9$; $\alpha=-0,411$

Tab. 2 Stadien der Albuminurie. (Nach [33])

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

miology Collaboration)-Formel als Alternative ([36]; Tab. 1). Für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, dass sie v. a. im Stadium 2–3 genauer als die MDRD-Formel und somit besser zur Risikostratifizierung geeignet ist [37, 38].

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

Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

Screening auf Albuminurie

Bei DM1 sollte der Beginn des jährlichen Screenings auf Albuminurie erstmals 5 Jahre nach Diagnosestellung, bei DM2 mit der Diagnosestellung erfolgen. Generell wird empfohlen als Screening nur die Messung der Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn durchzuführen [39]. Es soll an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, dass unter anderem von der American Diabetes Association empfohlen wurde, unabhängig von der Bestimmung der Albuminurie auch eine regelmäßige eGFR-Bestimmung insbesondere bei DM1 mit zumindest 5 Jahren Laufdauer und bei allen DM2-Patienten zu veranlassen [40]. Des Weiteren wäre zu erwähnen, dass die bereits oben genannten KDIGO-Leitlinien empfehlen, den Begriff Mikroalbuminurie (entsprechend dem Stadium A2; moderate Albuminurie) nicht mehr länger zu verwenden, da diese Beschreibung irreführend ist (es handelt sich weder um ein kleines noch ein verändertes Albumin) [33]. Die vorgeschlagenen Kategorien A1–A3 drücken

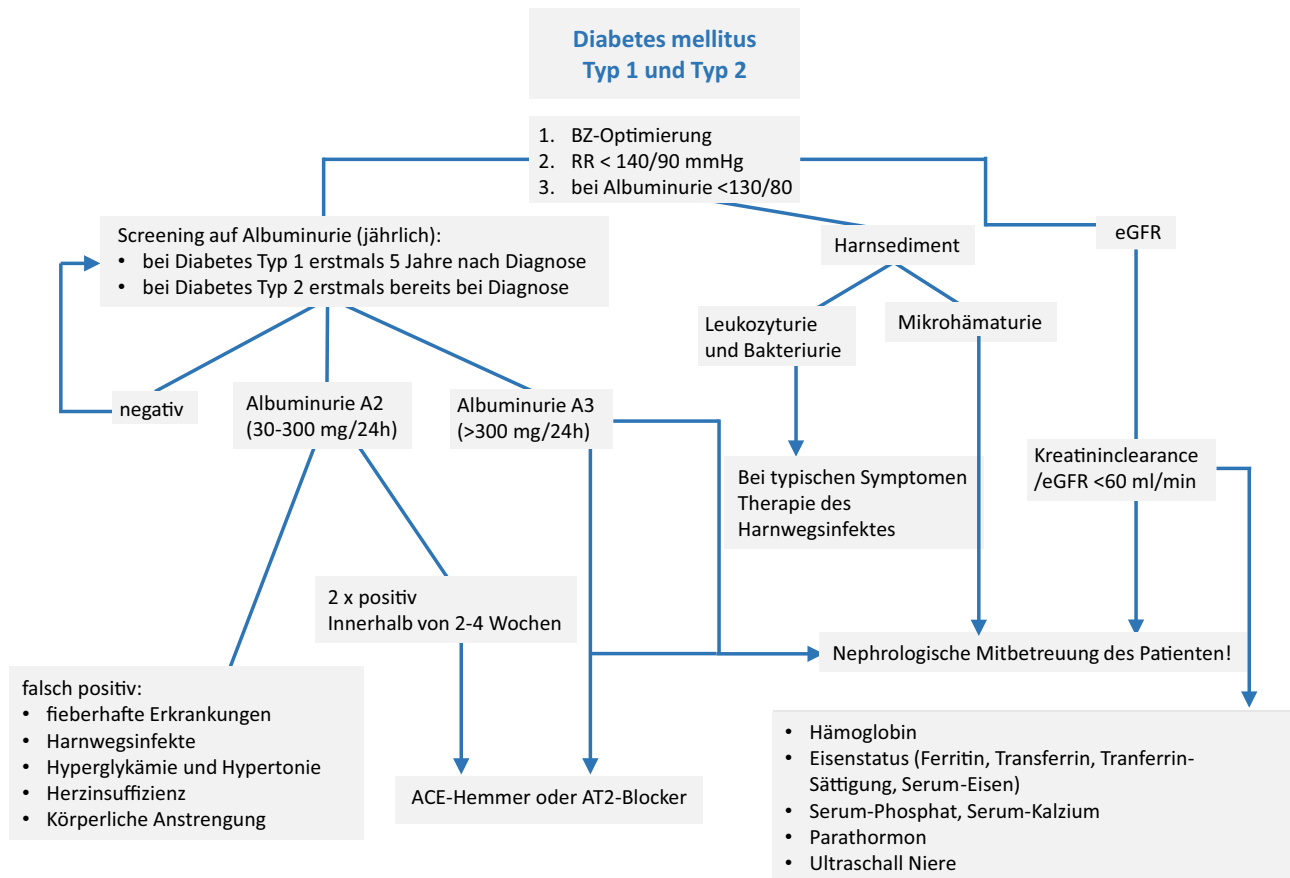


Abb. 2 Flowchart der initialen Abklärung einer möglichen diabetischen Nierenerkrankung

das Ausmaß der Albuminexkretion quantitativ besser aus (Tab. 2).

Aufgrund der Variabilität der Albuminurie wird zur Diagnostik der Albuminurie folgendes Vorgehen empfohlen: Es gilt die 2 aus 3 Regel: Wenn 2 hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine Urinprobe negativ und die andere positiv ist, sollte eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden. Zu beachten ist, dass positive Befunde z.B. auch bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten und arterieller Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung aufgrund nichtdiabetischer Pathologien möglich sind. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin-Ratio bzw. bei Zunahme der Proteinurie die Protein/Kreatinin-Ratio im Harn zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 2.

Differenzialdiagnosen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Auch bei Diabetikern sollte immer an eine mögliche andere, nichtdiabetische Ursache der Proteinurie und/oder Nierenfunktionseinschränkung gedacht

werden, insbesondere wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

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

Differenzialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer „diabetischen Nierenerkrankung“ bestehen können, sind eine hypertensive oder eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße. Bei ausgeprägter Albuminurie sind insbesondere andere renale Erkrankungen (u. a. Vaskulitiden, Glomerulonephritiden) anzudenken. Bei unklaren Befunden sollte großzügig im Rahmen der nephrologischen Ab-

klärung die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt werden.

Therapeutische Gesichtspunkte bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Ernährung

Die Entwicklung und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung sowie durch Vermeidung von Zigarettenrauchen zumindest verlangsamt werden. Hinsichtlich der Eiweißzufuhr mit der Nahrung werden nach den KDIGO-Leitlinien 0,8 g/kg Körpergewicht sowie die Vermeidung der Überschreitung von 1,3 g/kg Körpergewicht empfohlen [33]. Zusätzlich wird noch eine kochsalzarme Diät vorgeschlagen [33]. Es sollte dazu angemerkt werden, dass – obwohl bisher nicht in den Leitlinien angemerkt – je eine Studie bei DM1- und bei DM2-Patienten kritisch die Kochsalzrestriktion hinterfragen, da Hinweise für höhere Mortalität und Progression zur terminalen Niereninsuffizienz bestehen [41, 42]. Dies bedarf aber entsprechender weiterer Studien, bevor Empfehlungen hinsichtlich bestimmter Mengen gemacht werden können.

Neben der allgemeinen Empfehlung wie gesunder Lebensstil werden auch verschiedene Diäten diskutiert, die einen Benefit insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatienten erzielen sollen (mediterrane Diät [43]; Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät [44]). Ob eine entsprechende Diät die Progression einer Albuminurie oder der diabetischen Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Gewichtsmanagement beeinflusst, ist unklar [29].

Gewichtsreduktion bei morbidem Adipositas durch ein bariatrisch chirurgisches Vorgehen wird immer wieder diskutiert, zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich verschiedene metabolische Parameter bei DM2 günstig entwickeln, und das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen reduziert werden kann [45]. Die Option eines bariatrisch-chirurgischen Eingriffes muss im Einzelfall entschieden werden.

Kardiovaskuläres Risiko

Bei bestehendem DM ist bei Nierenerkrankung konsistent eine substanzielle Erhöhung der Mortalität beobachtet worden [14]. Ein Großteil der erhöhten Mortalität ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, obwohl die nichtkardiovaskuläre Mortalität ebenso erhöht ist. Albuminurie und eGFR sind unabhängige und zusätzlich assoziierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität [14]. Sowohl Diabetes als auch chronische Niereninsuffizienz (CKD) haben vergleichbare Inzidenzraten von kardiovaskulären Ereignissen wie Patienten mit manifester koronarer Herzkrankung [46]. Dies führt zur Empfehlung, dass Pati-

enten mit DM, CKD oder diabetischer Nierenerkrankung präventiv hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen so behandelt werden sollen, als ob sie bereits ein solches Ereignis erlitten hätten [46]. Sowohl bei DM1 als auch bei DM2 zeigten Kohortenstudien, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität auf Patienten mit evidenter diabetischer Nierenerkrankung limitiert ist, während Patienten ohne Albuminurie und mit normaler eGFR ein vergleichbares Risiko zur nichtdiabetischen Population haben [47–49]. Diese Beobachtungen ziehen nach sich, dass Behandlungsstrategien darauf ausgerichtet sein sollen, das hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung abzuschwächen, um das Überleben zu verbessern [29]. Der Mechanismus durch welchen die diabetische Nierenerkrankung eine kardiovaskuläre Erkrankung beeinflusst, umfasst genauso traditionelle Risikofaktoren (Hyperglykämie, Hypervolämie und Hypertonie, Lipoproteinmetabolismus, systemische Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion) sowie die Initiierung von Mechanismen spezifisch im Zusammenhang mit der Nierenfunktionseinschränkung (Urämietoxine, Anämie und Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels) [29]. Diese Überlegungen fließen in die unten angeführten Therapieempfehlungen ein.

Lipidstoffwechsel

Die diabetische Nierenerkrankung wird durch Störungen des Lipidmetabolismus in Zusammenhang mit einer Abnahme der Nierenfunktion abhängig vom Stadium der CKD begleitet. LDL-Cholesterin ist ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Sein prognostischer Wert ist allerdings bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer diabetischen Nierenerkrankung eingeschränkt [50]. Das Ausmaß der LDL-Senkung bei der CKD-Population mit Statinen ist vergleichbar mit Personen mit erhaltener Nierenfunktion [51]. Klinische Untersuchungen bei nicht-dialysepflichtiger CKD gehen davon aus, dass kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch Statine bzw. die Kombination Statine/Ezetimibe im Vergleich zu Placebo gesenkt werden [51]. Der günstige Effekt scheint nicht durch die An- oder Abwesenheit von Diabetes modifiziert zu sein. Während also der kardiovaskuläre Benefit durch Statine bei CKD gut dokumentiert ist, haben Statine keine progressionsverzögernde Wirkung hinsichtlich der Nierenfunktion [52]. Daher werden auch, basierend auf den rezenten KDIGO-Leitlinien, Statine bei allen diabetischen Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Nierenfunktionseinschränkung empfohlen [53]. Rezente Daten haben auch gezeigt, dass PCSK9-Hemmer bei Personen im CKD-Stadium 3 (mit und ohne DM2) vergleichbare lipidsenkende Wirkungen und Sicherheitsprofile

wie bei Patienten mit einer eGFR >60 ml/min/1,73 m² aufweisen [54].

Betreuung der Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Eine nephrologische Begutachtung ist bei Unklarheit über die Ätiologie der Nierenerkrankung oder aber fortgeschrittener Nierenerkrankung mit Auftreten von Albuminurie Stadium A2 zu empfehlen, insbesondere um die Diagnose einer diabetischen Nierenerkrankung zu sichern und mögliche Differenzialdiagnosen auszuschließen. Ab Stadium G3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen erfolgen und zusätzlich Augenmerk auf mögliche renale Folgeerkrankungen gelegt werden (s. auch Abb. 2, ab Stadium G3a).

Ab Stadium G4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat, insbesondere wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nierentransplantation oder eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (bevorzugt bei DM1, aber auch in ausgewählten Fällen bei DM2 möglich [55]) zu prüfen. Optimal wäre es, eine präemptive Transplantation (Lebend- oder Post-mortem-Spende) durchzuführen, jedoch ist bei vielen Patienten primär Hämodialyse oder Peritonealdialyse als Ersttherapie erforderlich.

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

Diabeteseinstellung

Bei DM1 und 2 sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. In der Primärprävention sind niedrigere HbA_{1c}-Werte zu fordern als in fortgeschrittenen Stadien 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, Komorbidität, Hypoglykämieeignung und diabetischer Begleiterkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) insbesondere bei älteren Patienten eine individualisierte Festlegung der Therapieziele erfolgen. Bei nachlassender Nierenfunktion ist besonders das erhöhte Risiko der Hypoglykämie zu berücksichtigen. Die Wahl antidiabetischer und anderer Medikamente bedarf bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhter Aufmerksamkeit, da Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen vorliegen können.

Spezielle Aspekte einiger blutzuckersenkender Medikamente

Einige antihyperglykämische Substanzen haben direkte renale Effekte gezeigt, die sich nicht alleine durch die Blutzuckersenkung erklären lassen [56]. Eine Reihe an kardiovaskulären Outcomestudien untersuchte renale Effekte als sekundäre Outcomeparameter:

Empagliflozin, ein Vertreter der SGLT2-Hemmer-Klasse, zeigte in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine signifikante 39% relative Risikoreduktion im kombinierten Endpunkt „Verschlechterung der Nephropathie“, bestehend aus Progression zu Makroalbuminurie, Verdopplung des Serumkreatinins, Beginn einer Nierenersatztherapie oder Tod renaler Ursache [57]. Auch wenn der Neubeginn einer Empagliflozin-Therapie bei einer eGFR von <60 ml/min/1,73 m² nach derzeitiger Fachinformation aufgrund der nachlassenden blutzuckersenkenden Wirkung [58] nicht mehr empfohlen wird, zeigten die EMPA-REG-OUTCOME-Daten, dass der signifikante Benefit der Substanz, der hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse, des kardiovaskulären Todes, der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gezeigt wurde, in der Gruppe jener mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² ebenfalls vorliegt [59].

Auch die weiteren kardiovaskulären Outcomestudien mit den SGLT-2-Hemmern Canagliflozin und Dapagliflozin konnten die Reduktion im kombinierten renalen Endpunkt bestätigen [60, 61].

Von den Vertretern der GLP-1-Rezeptoragonisten hat Liraglutide in der LEADER-Studie den kombinierten renalen Endpunkt (persistierende UACR >300 mg/g, Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund terminaler Niereninsuffizienz) um relative 22% im Vergleich zur Placebogruppe (i. e. Blutzuckersenkung ohne GLP-1-RA) reduziert, ein Effekt, der in erster Linie durch eine Reduktion im Auftreten von Makroalbuminurie getragen wird [62]. Semaglutide bestätigte diesen Effekt in der SUSTAIN-6-Studie [63].

Therapiebesonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

Die Auswahl von oralen Antidiabetika hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und gestaltet sich aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung schwieriger als bei diabetischen Patienten mit normaler Nierenfunktion [64]. Ebenso ist auf die erhöhte Hypoglykämieeignung in diesem Zusammenhang Aufmerksamkeit zu legen [65]. Im Folgenden werden die wesentlichen Substanzen bzw. Substanzgruppen aufgelistet:

- Metformin galt nach früheren Befunden aufgrund seiner Plasmaeliminationshalbwertszeit von 4,0–8,7 h [66], kompletter renaler Elimination und einer möglichen Gefahr einer Laktatazidose bei ein-

geschränkter Nierenfunktion als kontraindiziert bei mittel- bis höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung. Dies wurde in den letzten Jahren jedoch kontrovers diskutiert, da die Evidenz aus der klinischen Praxis fehlt [67, 68]. Die FDA und EMA haben 2016 die Empfehlungen für die Verwendung von Metformin daher geändert. Metformin ist demnach bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert, unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² sollte Metformin nicht neu begonnen werden, die Dosis bei bestehender Therapie auf 1000 mg am Tag beschränkt und der Patient wie seine eGFR engmaschiger überwacht werden. Rezente Studien zur Verwendung von Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion unterstützen diese Vorgangsweise [69] und empfehlen im Stadium 3b die Aufteilung der 1000-mg-Tagesmaximaldosis auf 2-mal täglich 500 mg [70].

Sulfonylharnstoffe (SH) stellen aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht das optimale orale Antidiabetikum bei Patienten mit CKD dar. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es erhebliche Unterschiede. Es sollte auf die Gabe des vorwiegend renal eliminierten Glibenclamid verzichtet werden (heutzutage kaum mehr verwendet) wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie. Gliclazid sollte bei CKD in niedriger Dosierung begonnen und alle 4 Wochen dosistitriert werden. Glimperid kann im Stadium CKD G1–3 in normaler Dosis, im Stadium G4 reduziert (1 mg/Tag) verabreicht werden und sollte im Stadium G5 vermieden werden [71]. Das Hypoglykämierisiko erscheint am niedrigsten bei Gliclazid [72], gefolgt von Glipizid und Glimperid [73]. Dennoch ist insgesamt das Hypoglykämierisiko unter SH 10-fach so hoch wie unter Metformin und 4- bis 5-fach höher als unter Pioglitazon [74–77].

- Bei Verwendung von Repaglinid kann bis Stadium G4 ohne Dosisreduktion vorgegangen werden. Für Repaglinid gibt es im Stadium G5 keine Erfahrung.
- Pioglitazon als einziger verbleibender Vertreter der Thiazolidindione muss nicht dosisreduziert werden [71]. Pioglitazon kann entsprechend der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance >4 ml/min eingesetzt werden. Der Verdacht auf eine gering höhere Rate an Blasenkarzinomen wird noch immer kontroversiell diskutiert [78, 79]. Die Substanz Rosiglitazon wurde aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken in Europa vom Markt genommen [80, 81]. In einer Metaanalyse wurde auch noch gezeigt, dass die Behandlung mit Glitazonen bei Frauen zu einer höheren Frakturrate führen kann, sowohl bei Pioglitazon als auch bei Rosiglitazon [82]. Dieser Effekt war aber nach Absetzen der Substanzen wiederum abgeschwächt [83]. Für Pioglitazon werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen (insbesondere antialbuminurische) disku-

tiert [74, 76, 77]. Die Datenlage ist aber insgesamt schwach [56].

- Der Glukosidasehemmer Acarbose kann grundsätzlich in allen Stadien der CKD gegeben werden, ab Stadium G4 jedoch nur in seiner niedrigsten Dosis (<50 mg) [71].
- Für GLP-1-Analoga gilt: Exenatid 1-mal wöchentlich sollte nach aktueller Datenlage bei Patienten mit einer eGFR <50 ml/min/1,73 m² nicht eingesetzt werden. Liraglutid kann bis zu einer eGFR >15 ml/min/1,73 m² ohne Dosisanpassung angewendet werden [84], für Dulaglutide und Lixisenatide ist bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig (aktuelle Fachinformationen).
- 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 [71]. Es werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen dieser Substanzgruppe diskutiert [77, 85–87]. Zu beachten bleiben auch die Kontraindikationen bei zunehmender Zahl an Kombinationspräparaten mit Metformin.
- SGLT-2-Hemmer: Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin sollten nach derzeitigem Wissensstand unterhalb einer eGFR von 60 ml/min nicht begonnen werden und spätestens ab einer eGFR von 45 ml/min abgesetzt werden [71]. Die positiven kardiovaskulären Effekte wurden bereits oben angeführt [61, 88, 89].
- Bei Insulinen ist auf eine mögliche Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.

Blutdruckeinstellung

Eine antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten hat das Ziel, Auftreten und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung sowie makrovaskuläre Komplikationen und vorzeitigen kardiovaskulären Tod zu vermeiden. Daraus ergeben sich folgende Therapieziele: Verhinderung des Auftretens bzw. Rückbildung einer Albuminurie; Erhalt der Nierenfunktion; Verhinderung der terminalen Niereninsuffizienz; Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Blutdruckziele für Kinder werden im pädiatrischen Kapitel erläutert.

Basierend auf den rezenten Joint National Committee (JNC) 8 und KDIGO-Leitlinien [90, 91], wird der Zielblutdruck mit $<140/90$ mmHg bei diabetischer Nierenerkrankung angegeben und auch von der American Diabetes Association und den European Best Practice Guidelines so übernommen [29, 92], 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 mmHg vorgeschlagen [91]. Eine Unterstützung für diese Zielwerte ergibt sich aus einer limitierten Anzahl von randomisierten Studien, welche auch Patienten mit Diabetes beinhalteten und sich auf kardiovaskuläre Ereignisse fokussierten [29]. Allerdings existieren keine randomisierten Studien hinsichtlich Zielblutdruckwerten, die auf renale Ereignisse eingehen. Daten, welche eine Progressionsverzögerung der CKD zeigen, stammen ausschließlich von 3 randomisierten Studien bei Patienten ohne diabetischer Nierenerkrankung, welche Afroamerikaner mit hypertensiver Nephropathie, Patienten mit IgA-Nephritis und Patienten mit CKD ohne spezifische Diagnose umfassten [93].

Während die Daten derzeit insuffizient sind, niedrigere systolische Blutdruckwerte bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung anzustreben, gab es ein Signal aus klinischen Studien, dass diastolische Blutdruckwerte <70 mmHg und insbesondere <60 mmHg bei älteren Patienten problematisch sind [94]. Daten von Patienten mit Stadium G3 oder höher zeigten, dass ein diastolischer Blutdruckwert <60 mmHg mit einer erhöhten Inzidenzrate an terminaler Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist [95], während andere Studien bei Patienten ohne CKD bei diastolischen Werten <65 mmHg eine Assoziation mit schlechterem Outcome der kardiovaskulären Erkrankungen zeigten [96].

Ein Benefit durch die Verwendung von Blockern des Renin-Angiotensin-Signalweges, sei es durch Verwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers, ist durch eine Fülle von klinischen Daten nachgewiesen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von renalen Ereignissen bei Patienten im Stadium G3 oder höher, solchen mit einer Albuminurie, Hypertonie und Diabetes [5, 97, 98]. Daher stellen diese sicherlich die First-line-Therapie dar, auch wenn es Hinweise gibt, dass andere Antihypertensiva gleichwertig hinsichtlich harter kardiovaskulärer Endpunkte und dem Auftreten von ESRD wären [99]. Das spiegelt sich auch in den europäischen Hypertonieleitlinien wider [100]. Rezent wurde der Focus darauf gelegt, durch eine sog. RAAS-Doppelblockade das Ergebnis bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung noch weiter zu verbessern. Gegensätzlich zur aufgestellten Hypothese mussten 2 klinische Studien vorzeitig aufgrund von höheren Raten an Hyperkaliämie und/oder akutem Nierenversagen und fehlender Effizienz gestoppt werden [101, 102]. Dies wurde auch noch durch die ONTARGET-Studie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten bestätigt [103].

Sehr häufig sind aber zur Erreichung der Zielblutdruckwerte Kombinationstherapien notwendig. Rezent wurde in der ACCOMPLISH-Studie gezeigt, dass die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes, aber auch der Progressionsverzögerung der Nephropathie einer Kombina-

tion mit einem Thiaziddiuretikum überlegen ist [104, 105]. Dies ist umso bemerkenswerter, da in der ACCOMPLISH-Studie 60 % der Studienteilnehmer DM2 aufwiesen.

Zusammenfassung

Zielwerte und Maßnahmen bei diabetischer Nierenerkrankung

- RR <140/90 mmHg
- RR <130/80 mmHg bei Albuminurie (Stadium A2 und A3)
- HbA_{1c}-„Zielkorridor“ meistens 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol) (bei fortgeschrittener CKD)
- HbA_{1c}-„Zielkorridor“ bei Dialyse/Peritonealdialysepatienten 7–8,0 % (53–64 mmol/mol)
- LDL-Cholesteroll-Ziel:
 - Zumindest <100 mg/dl für die meisten Patienten (für Details s. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus)
 - Bei CKD G3 und G4 <70 mg/dl
- Hämoglobin 9–11 g/dl (eGFR Stadium CKDG 4–5)
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8 g/kg bis 1,3 g/kg Körpergewicht
- Thrombozytenaggregationshemmer (Abwägung des potentiellen 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 eines akuten Nierenversagens (CT mit KM: bei eGFR <30 ml; bei arteriellen Angiographien eGFR <45 ml): auf ausreichende Hydrierung achten (<http://www.esur-cm.org/index.php/en/>)
- Multifaktorielles Risikofaktorenmanagement
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleitmedikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Beachten von Harnwegsinfekten (Restharn?) und adäquate Antibiotikatherapie

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

- Je nach CKD-Stadium und Progression mindestens 2- bis 4-mal jährliche Kontrollen
- HbA_{1c}, Lipide
- Bestimmung der Albuminurie bzw. Albumin-Kreatinin-Ratio
- Bestimmung der Retentionsparameter und Serum-elektrolyte (Kreatinin, Harnstoff oder BUN, Kalium)

- Bestimmung der eGFR, bei Unklarheiten Kreatinin-Clearance
- Blutdruckselbstmessung mit Protokollierung, empfohlen ambulante 24-h-Blutdruckmessung

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

- Blutbild
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serumeisen
- Serumphosphat, Serumkalzium
- Parathormon, 25-OH Vitamin D
- Bestimmung der venösen Blutgase insbesondere bei eGFR <30 ml/min
- Cave: Hyperkaliämie beim Einsatz von RAAS-blockierenden Antihypertensiva wie ACE-Hemmern, ARB sowie auch Aldosteronantagonisten
- Interdisziplinäre diabetologisch-nephrologische Betreuung ab eGFR <60 ml/min (Stadium G3)
- Therapieführung durch den Nephrologen – Vorbereitung auf Nierenersatztherapie oder Transplantation ab einer eGFR <30 ml/min (Stadium G4)
- Hepatitis-B-Virus-Impfschutz
- Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nichtdiabetischen Nierenerkrankung ist eine umgehende nephrologische Begutachtung des Patienten zu veranlassen

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda. R. Edlinger hat Honorare für Vorträge in den letzten Jahren von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Takeda, Novartis und Sanofi-Aventis. Betreff der Leitlinien hat R. Edlinger keine unmittelbaren Interessenkonflikte anzugeben. E.C. Prischl hat (während seiner beruflichen Laufbahn) Honorare für Vorträge, Reiseunterstützungen oder Honorare als Mitglied von Advisory Boards von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda erhalten. S. Kaser 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. S. Horn hat von folgenden Unternehmen Vortragshonorare erhalten: Servier, Novartis, Boehringer-Ingelheim. Betreff der Leitlinien hat S. Horn keine unmittelbaren Interessenkonflikte anzugeben. B. Paulweber hat in den letzten Jahren von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare für Vortrags- und/oder Beratungstätigkeiten erhalten: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Bayer, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda. Betreff der Leitlinien besteht kein Interessenkonflikt. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis. M. Säemann hat von folgen-

den Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, Astellas, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Novartis, Otsuka, Vifor. 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. M. Auinger, R. Prager, G. Scherthaner, G. Mayer, R. Oberbauer und A.R. Rosenkranz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

1. Kramar R. Austrian Dialysis and Transplant Registry. Annual report 2017. Accessible via <https://www.nephro.at> (accessed 8th December 2018)
2. Prischl FC, Auinger M, Saemann M, et al. Diabetes-related end-stage renal disease in Austria 1965–2013. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1920–7.
3. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
4. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2342–50.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–9.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation 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(9200):253–9.
7. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl 4):iv113–iv8.
8. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):1984–90.
9. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364(10):907–17.
10. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1941–51.
11. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):281–7.
12. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1577–8.

13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225–32.
14. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–73.
15. 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.
16. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol.* 1936;12(1):83–98.7.
17. 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.
18. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984;74(4):1143–55.
19. Steinke JM, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study G. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(Suppl 4):958–63.
20. Auinger M, Edlinger R, Prischl F, et al. Diabetic nephropathy—update 2012. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(Suppl 2):42–9.
21. 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(24):3273–7.
22. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55(6):1832–9.
23. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *Bmc Nephrol.* 2013;14:46.
24. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009;32(8):1497–502.
25. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419–30.
26. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(6):954–62.
27. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2 Suppl 2):S39–S62.
28. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int.* 2015;87(1):20–30.
29. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):510–33.
30. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996;39(12):1569–76.
31. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556–63.
32. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2 Suppl 2):S3–S21.
33. Group KDIGOKCW. 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):S1–S150.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70.
35. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007;53(4):766–72.
36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
37. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. *JAMA.* 2012;307(18):1976–7.
38. 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(4):660–70.
39. Carville S, Wonderling D, Stevens P, Guideline Development G. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g4507.
40. American Diabetes A. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S105–S18.
41. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(3):703–9.
42. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):861–6.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279–90.
44. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol.* 1995;5(2):108–18.
45. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):271–9.
46. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380(9844):807–14.
47. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302–8.
48. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1985;28(8):590–6.

49. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(7):1651–8.
50. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):979–86.
51. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):263–75.
52. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1825–33.
53. 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(6):1303–9.
54. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1397. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>.
55. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation*. 2013;95(8):1030–6.
56. Prischl FC, Wanner C. Renal outcomes of antidiabetic treatment options for type 2 diabetes—a proposed MARE definition. *Kidney Int Rep*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.008>.
57. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1801–2.
58. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjostrom CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx350>.
59. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137(2):119–29.
60. 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.
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
63. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
64. Schernthaner G, Schernthaner GH. Current treatment of type 2 diabetes. *Internist (Berl)*. 2012;53(12):1399–410.
65. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. *J Clin Med*. 2015;4(5):948–64.
66. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):359–71.
67. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract*. 2011;118(4):380–3.
68. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(4):412–8.
69. 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(24):2668–75.
70. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547–53.
71. 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.
72. 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(1):75–81.
73. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1128–9. author reply 9–30.
74. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, Group QS. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med*. 2005;22(4):399–405.
75. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, Group QS. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):141–7.
76. 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(2):167–74.
77. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study G. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6068–76.
78. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA*. 2015;314(3):265–77.
79. Garry EM, Buse JB, Lund JL, Pate V, Sturmer T. Comparative safety of pioglitazone versus clinically meaningful treatment alternatives concerning the risk of bladder cancer in older US adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):129–40.
80. Mitka M. Panel recommends easing restrictions on rosiglitazone despite concerns about cardiovascular safety. *JAMA*. 2013;310(3):246–7.
81. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1489–91.
82. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115–23.
83. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD Bone study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4059–66.
84. Mann JMO, Raz I, Frimer-Larsen H, von Scholten B, Idorn T, Poulter N, LEADER Trial Investigators. Safety of liraglutide vs. placebo in patients with type 2 diabetes and CKD in the LEADER trial. New Orleans: American Society of Nephrology Kidney Week; 2017.

85. Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2884–94.
86. Panchapakesan U, Pollock CA. DPP-4 inhibitors-reno-protection in diabetic nephropathy? *Diabetes*. 2014;63(6):1829–30.
87. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(5):306–23.
88. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUT-COME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>.
89. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
90. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
91. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2013;83(3):377–83.
92. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490–6.
93. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201–13.
94. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884–93.
95. Peralta CA, Norris KC, Li S, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2012;172(1):41–7.
96. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):233–42.
97. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456–62.
98. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851–60.
99. Bangalore S, Fakhri 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.
100. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
101. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–903.
102. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204–13.
103. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53.
104. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173–81.
105. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–28.

Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2019)

Stephan Radda · Matthias Bolz · Stefan Egger · Vanessa Gasser-Steiner · Martina Kralinger · Stefan Mennel · Christoph Scholda · Ulrike Stolba · Andreas Wedrich für die Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Diabetes mellitus kann diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem, Optikusneuropathie, Katarakt, Sekundärglaukom und Fehlfunktionen der äußeren Augenmuskeln verursachen. Die Inzidenz dieser Spätschäden korreliert mit der Dauer des Diabetes und mit dem Grad der metabolischen Kontrolle. Die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft für Diagnose, Therapie und Nachkontrolle werden übersichtsweise und bezogen auf die jeweiligen Stadien der diabetischen Augenerkrankung präsentiert.

Schlüsselwörter Diabetische Retinopathie · Diabetisches Makulaödem · Retinale Laserkoagulation · Intra-vitreal operative Medikamentenapplikation · Vitrektomie

Diagnosis, treatment and monitoring of diabetic eye disease (Update 2019)

Summary Diabetes mellitus can cause diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optic neuropathy, cataract or dysfunction of the eye muscles. The incidence of these defects correlates with disease duration and quality of metabolic control. Recommendations of the Austrian Diabetes Association for diagnosis, therapeutic procedures and requirements for adequate follow-up depending on stage of diabetic eye disease are summarized.

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

Einleitung

Die vorliegenden Leitlinien wurden 2012 von einer Arbeitsgruppe der Netzhautkommission der Österreichi-

Prim. PD Dr. Katharina Krepler ist Vorsitzende der Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft

S. Radda (✉)
Abteilung für Augenheilkunde, Hanusch-Krankenhaus,
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien, Österreich
stephan.radda@wgkk.at

M. Bolz
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie,
Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

S. Egger
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie,
Uniklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

V. Gasser-Steiner · A. Wedrich
Universitäts-Augenklinik, Medizinische Universität Graz,
Graz, Österreich

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

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

C. Scholda
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie,
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

U. Stolba
Augenabteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung und SMZ
Ost – Donauspital, Wien, Österreich

schen Ophthalmologischen Gesellschaft zusammengestellt, im Jahre 2015 überarbeitet und nun für die vorliegende Version entsprechen dem Stand der Wissenschaft vom August 2018 ergänzt und in eine kompaktere Form gebracht. Als Grundlage für diese Leitlinien wurden neben der aktuellen Literatur vor allem Publikationen der American Academy of Ophthalmology [1–4] und der Deutschen Diabetesgesellschaft [5] verwendet.

Epidemiologie

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

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

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

Risikofaktoren

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

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

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

Diagnostik

Basisuntersuchungen bei jeder Kontrolle

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

Weiterführende Untersuchungsmethoden bei diabetischer Retinopathie bzw. Makulopathie

Optische Kohärenztomographie (OCT – Laserscanner durch die Netzhautschichten) Beurteilung und Lokalisierung eines Netzhautödems, des Zustandes der Photorezeptoren, der Dicke der Nervenfaserschicht und der Glaskörper-Netzhaut-Verbindung [19–23].

OCT-Angiographie (OCTA) Lokalisierung von avaskulären Arealen, Identifizierung einer Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone, Nachweis von Neovaskularisationen und mikrovaskulären Alterationen [64–67].

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

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

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

Stadien der diabetischen Retinopathie

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

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

- mild: Mikroaneurysmen
 mäßig: Netzhautblutungen, Mikroaneurysmen, Austritt von Serumlipiden und -proteinen (harte Exsudate)
 schwer: Blutungen und Mikroaneurysmen in allen 4 Quadranten, perlschnurartige Veränderungen der Venen in zumindest 2 Quadranten oder Auftreten von intraretinalen vaskulären Anomalien (IRMA-Kapillarbettveränderungen)

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

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

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

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

- mild: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula

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

Destruktive Makulopathie massive Lipidablagerungen, Fibrosierungen

Ischämische Makulopathie Kapillarbettausfälle

Untersuchungsintervalle [34–38]

keine oder milde diabetische Retinopathie:	jährlich
mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie:	halbjährlich
schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie:	vierteljährlich
proliferative diabetische Retinopathie:	laufende augenärztliche Kontrolle
mildes diabetisches Makulaödem:	vierteljährlich
mäßiges oder schweres diabetisches Makulaödem:	laufende augenärztliche Kontrolle

Behandlungsziele [8, 39, 40]

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

Ophthalmologische Therapie

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

1. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation von antiVEGF (Lucentis®, Eylea®, Avastin® („off label“)) [41–49, 68].
2. Die fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation [50–52].
3. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation eines Cortisonimplantats (Ozurdex®, Iluvien®) [53, 54].
4. Die panretinale Laserkoagulation („mild scatter“, voll) [55–60].
5. Die Pars Plana Vitrektomie (Glaskörperentfernung mit/ohne Membranentfernung) [61].

Therapie

milde bis mäßige NPDRP:	Observanz
schwere NPDRP:	milde/volle panretinale Laserkoagulation
proliferative diabetische Retinopathie:	volle panretinale Laserkoagulation, Glaskörper-/Netzhautchirurgie, antiVEGF-IVOM (in Kombination)
mildes diabetisches Makulaödem:	Observanz
mäßiges diabetisches Makulaödem:	fokaler/gitterförmiger Laser und/oder antiVEGF-IVOM
schweres diabetisches Makulaödem:	fokaler/gitterförmiger Laser und/oder antiVEGF-IVOM und/oder Kortisonimplantat
Glaskörpertraktion bei diabetischem Makulaödem:	optional Vitrektomie
Glaskörperblutung:	bei ausbleibender Spontanresorption Vitrektomie und panretinale Laserkoagulation
fibrosierte Neovaskularisationen mit Netzhauttraktion:	Vitrektomie mit Peeling der fibrovaskulären Membranen

Fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung [6, 30, 61, 62]

Treten als Folge der diabetischen Retinopathie Komplikationen wie Glaskörperblutungen, und/oder Netzhautablösungen durch Glaskörpertraktion und/oder eine Rubeosis iridis auf, spricht man von einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung.

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

Verlaufskontrollen [1, 63]

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

Interessenkonflikt S. Radda, M. Bolz, S. Egger, V. Gasser-Steiner, M. Kralinger, S. Mennel, C. Scholda, U. Stolba und A. Weidrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Khadem J, Buzney S, Alich K. Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(6):815–20.
- McCarty C, Taylor K, McKay R, et al. Diabetic retinopathy: effects of national guidelines on the referral, examination and treatment practices of ophthalmologists and optometrists. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29(2):52–8.
- Wilkinson C, Ferris F, Klein R, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677–82.
- Hazin R, Colyer M, Lum F, et al. Revisiting diabetes 2000: challenges in establishing nationwide diabetic retinopathy prevention programs. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(5):723–9.
- Hammes H, Lemmen K. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *Diabetes Stoffwechs.* 2002;11(Suppl2):15–6.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15(12):1875–91.
- Zhang L, Krzentowski G, Albert A, et al. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1275–9.
- Stratton I, Kohner E, Aldington S, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 yrs from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44(2):156–63.
- Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(2):215–8.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1084–91.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(7):874–86.
- Orchard T, Forrest K, Kuller L, et al. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053–9.
- Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56(1):1–11.
- 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.
- Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med.* 1999;66(4):247–53.
- Davis M, Fisher M, Gangnon R, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(2):233–52.
- Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology.* 1989;96(6):746–50.
- Gonzalez Villalpando C, Gonzalez Villalpando ME, Martinez Diaz S, et al. A diabetic retinopathy screening program as a strategy for blindness prevention. *Arch Med Res.* 1997;28(1):129–35.
- Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(5):914–20.
- Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(3):172–7.
- Tangelder GJ, Van der Heijde RG, Polak BC, et al. Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(6):2627–34.
- Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(1):149–54.
- Bolz M, Ritter M, Schneider M, et al. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(1):66–72.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology.* 1991;98(Suppl5):834–40.
- Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2002;19(4):285–91.
- Kuo HK, Hsieh HH, Liu RT. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydratic, 45 degrees digital photography is inadequate. *Ophthalmologica.* 2005;219(5):292–6.
- The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study reports 3 and 4. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27(4):273–333.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology.* 1991;5(1):823–33.
- Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996;7(3):13–9.
- Fong D, Ferris F, Davis M, et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(2):137–41.
- Antcliff R, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):223–32.
- The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA.* 2002;287(19):2542–51.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761–74.
- Kohner E, Stratton I, Aldington S, et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med.* 2001;18(3):178–84.
- The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(1):36–51.

36. Squirrell D, Bhola R, Bush J, et al. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):565–71.
37. Flesner P, Sander B, Henning V, et al. Cataract surgery on diabetic patients. A prospective evaluation of risk factors and complications. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(1):19–24.
38. Chung J, Kim MY, Kim HS, et al. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(4):626–30.
39. Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabet Med*. 1998;15(Suppl 4):S47–S50.
40. 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.
41. Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(12):e5–e14.
42. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–77.
43. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146–51.
44. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
45. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609–14.
46. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
47. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375–81. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>.
48. Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>.
49. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>.
50. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609–14.
51. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25.
52. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375–81. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>.
53. Boyer DS. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904–14. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>.
54. Campochiaro PA. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626–635.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.028>.
55. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(4):383–96.
56. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 3. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):254–64.
57. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009–27.
58. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:505–37.
59. Bodanowitz S, Hesse L, Weinand F, et al. Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(1):84–8.
60. Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(7):567–72.
61. Kohner EM, Barry PJ. Prevention of blindness in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1984;26(3):173–9.
62. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, et al. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) report no. 10. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(7):983–91.
63. Dogru M, Nakamura M, Inoue M, et al. Long-term visual outcome in proliferative diabetic retinopathy patients after panretinal photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(3):217–24.
64. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, et al. New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:113–21.
65. De Barros Garcia J, Isaac DLC, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:14.
66. Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):469–77.
67. Schreur V, Domanian A, Liefers B, et al. Morphological and topographical appearance of microaneurysms on optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2018;.
68. Gross JG, Glassman AR, et al. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: anti-vascular endothelial growth factor therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):13–4. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5079>.

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2019)

Martin Clodi · Christoph H. Saely · Friedrich Hoppichler · Michael Resl · Clemens Steinwender · Harald Stingl · Thomas C. Wascher · Yvonne Winhofer-Stöckl · Harald Sourij

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind wechselseitig. Bei Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit sollte aktiv auf Diabetes mellitus gescreent werden, während bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten die kardiovaskuläre Risikostratifizierung immer in Zusammenschau sämtlicher Risikofaktoren, Biomarker und dem klinischen Befinden des Patienten durchgeführt werden sollte. Eine bereits bekannte kardiovaskuläre Erkrankung wie auch das Vorliegen zahlreicher Risikofaktoren stellen wesentliche Kriterien für die Auswahl der individuellen Therapiestrategien dar. Derzeit liegen für Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Pioglitazon, Semaglutid und Liraglutid positive kardiovaskuläre Ergebnisse aus Endpunktstudien vor.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Koronare Herzkrankheit · Herzinsuffizienz · Screening

Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease (Update 2019)

Summary Diabetes mellitus, cardiovascular disease and heart failure are interacting dynamically. Patients being diagnosed with cardiovascular disease should be screened for diabetes mellitus. Enhanced cardiovascular risk stratification based on biomarkers, symptoms and classical risk factors should be performed in patients with pre-existing diabetes mellitus. In patients with previously diagnosed arterosclerotic cardiovascular disease an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events or cardiovascular mortality is recommended after therapy failure of metformin.

Keywords Diabetes mellitus · Coronary artery disease · Heart failure · Screening

M. Clodi (✉) · M. Resl
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, 4021 Linz, Österreich
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich
martin.clodi@jku.at

C. H. Saely
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
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Melk, Melk,
Österreich

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

Y. Winhofer-Stöckl
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

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten 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 Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen. Von 1040 Patienten hatten insgesamt 60 % der Patienten einen abnormen Glukosestoffwechsel. Umgekehrt unterstreichen diese Ergebnisse die hohe Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) im Stadium der gestörten Glukosetoleranz. Unabhängig von den Risikofaktoren lässt sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen gestörter Glukosetoleranz und KHK nachweisen [1].

Stumme myokardiale Ischämien treten bei Diabetes mellitus gehäuft auf und sind in Kombination mit Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen, positiver Familienanamnese und Albuminurie signifikant mit dem Ausprägungsgrad der Koronarsklerose assoziiert [2].

Auch als Folge der KHK ist die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus deutlich gesteigert [3]. Ein Anstieg des HbA1c 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 Patienten verbunden [5]. Für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus werden Hyperglykämie und Hyperinsulinämie, Hypertonie, KHK und kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) als gesicherte Risikofaktoren angesehen [6]. Die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie bewirkt eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität mit Ruhetachykardie (Vagusläsion) und fixierter Herzfrequenz. Neben Hypertonie, KHK, KADN bewirkt die bestehende Hyperglykämie eine bedeutende strukturelle als auch metabolische Veränderungen im Herzmuskel. Auch bei an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Patienten stellen die Diabetesdauer und das HbA1c besonders wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer diabetischen Herzinsuffizienz dar. Zunehmende Bedeutung 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 und/oder eine diastolische Dysfunktion) und durch Bestimmung von NT-proBNP (>125 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 KHK typische EKG-Veränderungen, muss keine weiterführende apparative Abklärung durchgeführt werden.

Diese Empfehlungen basieren maßgeblich auf den Resultaten mehrerer Studien; letztlich ist bei stabiler asymptomatischer KHK 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, Biomarkern und dem klinischen Befinden des Patienten durchgeführt werden. Bei klinischen Symptomen wie einer (zunehmenden) Belastungsdyspnoe, einer zunehmenden Leistungsverminderung oder bei pektanginösen Beschwerden sollen 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.

Derzeit liegen für Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin, Pioglitazon, Semaglutid und Liraglutid po-

sitive kardiovaskuläre Ergebnisse aus Endpunktstudien vor.

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; CI 0,58–0,95; $p<0,001$ für Non-Inferiority), wobei nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutid-Gruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; CI 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 Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) bei bereits kardiovaskulär erkrankten 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, prospektiv 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 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 des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; CI 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 bedingt durch eine intensive Blutzuckerkontrolle darstellen [21–23], wobei eine effektive Blutzuckersenkung besonders, wenn diese bereits bei kurzer Diabetesdauer etabliert wird, langfristig kardiovaskuläre Komplikationen wesentlich reduziert. 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].

Zudem hat sich in den Studien ein Effekt eingestellt, der als „glykämisches Gedächtnis/glycemic memory“ bezeichnet wird. Darunter versteht man, dass sich das kardiovaskuläre System Phasen mit besserer Glukoseeinstellung „merkt“ und dadurch offensichtlich weniger kardiovaskuläre Ereignisse auftreten. Dies hängt möglicherweise mit der Entstehung von neuen Mikro-RNA Molekülen in Kardiomyozyten zusammen.

In der ORIGIN-Studie hatten trotz der kurzen Diabetesdauer 59 % der Teilnehmer ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis, wobei 35 % einen vorangegangenen Myokardinfarkt erlitten hatten. Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zwischen einer Glargin-basierten Basalinsulintherapie im Vergleich zur Standardtherapie [25]. Dies konnte auch für das Insulin Degludec gezeigt werden. Insuline können somit als kardiovaskulär sicher angesehen werden [26].

Gerade das Kollektiv der PROactive-Studie, welches eine Population mit bereits fortgeschrittener kardiovaskulärer Erkrankung umfasst, liefert interessante Daten für die Verordnung von Pioglitazon bei kardiovaskulären Kranken. Insgesamt konnte in der Pioglitazon-Gruppe 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 Therapiestrategien (HR 0,96; 95 % CI 0,74–1,26, $p=0,79$) dokumentiert werden. Generell muss das Kollektiv der TOSCA-IT aufgrund der am Beginn der Studie relativ geringen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen als besonders interessant und praxisrelevant gesehen 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 Endpunktstudien 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 Patienten mit bereits bekannter kardiovaskulärer Grunderkrankung soll eine Substanz mit dokumentierten, positiven kardiovaskulären Effekten eingesetzt werden.

Glukosesenkende Therapie bei Herzinsuffizienz

Bei stabiler Herzinsuffizienz und entsprechend guter Nierenfunktion gilt Metformin heute als Erstlinientherapie. In retrospektiven Datenanalysen konnte bei mit Metformin behandelten, herzinsuffizienten Patienten eine signifikant geringere Mortalität nachgewiesen werden [30, 31]. Dennoch muss unbedingt in Betracht gezogen werden, dass die hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz einen signifikanten Risikofaktor für die potentiell letale Laktatazidose darstellt, welche jedoch insgesamt sehr selten 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 Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin beobachtet. In Examine (Alogliptin), Carmelina (Linagliptin) und Tecos (Sitagliptin) konnte diese Assoziation jedoch nicht beobachtet werden [32].

Die Hospitalisationsrate von Herzinsuffizienz oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz kann durch Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin signifikant reduziert werden. Dieser Effekt wurde sowohl bei Patienten mit bereits bekannter Herzinsuffizienz als auch bei Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz erstdiagnostiziert wurde, dokumentiert. Echokardiographiedaten oder NT-proBNP-Werte wurden in der EMPA-Reg-Studie nicht erhoben. Weitere Studien zur genaueren Evaluierung der Effekte von Vertretern der Gliflozin-Gruppe bei Patienten mit reduzierter Linksventrikelfunktion als auch mit erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF) werden derzeit gerade durchgeführt [3].

Hinsichtlich der GLP-1 Analoga haben sich mögliche positive Effekte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht bestätigt. In der LIVE-Studie

kam es unter Liraglutid zu einer geringen, aber signifikanten Zunahme von kardialen Ereignissen (10% vs. 3%; $p = 0,04$). Die Interpretation der Resultate dieser Studien muss jedoch differenziert erfolgen, da in der LIVE-Studie die Therapiedauer nur 24 Wochen war. In einer Phase-II-Studie zur Evaluierung der Effekte von Liraglutid bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz war die Therapiedauer ebenfalls nur 24 Wochen.

Liraglutid zeigte in der LEADER-Studie keine Reduktion von Herzinsuffizienz-Endpunkten, wobei dies als neutral zu sehen ist.

Die individuelle, multifaktorielle Therapie stellt weiterhin die Grundsäule für eine effektive Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Herzinsuffizienz dar. Bei bereits vorangegangenen atherosklerotisch bedingten Ereignissen sollten Substanzen mit positiven kardiovaskulären Endpunktdaten eingesetzt werden.

Interessenkonflikt M. Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier. C.H. Saely hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda. F. Hoppichler hat in Bezug auf diesen Artikel von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. M. Resl hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis, Novo Nordisk. C. Steinwender hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Firmen Honorare/Forschungsgelder erhalten: Abbott Austria, AstraZeneca, Bayer Austria Gesellschaft, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Boehringer Ingelheim. 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, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gebro, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Novartis, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. T.C. Wascher hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda. Y. Winhofer-Stöckl hat von folgenden Firmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Sanofi. 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.

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;373:2117–2128.
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*. 2019;380:347–357.
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. 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.
31. 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.
32. 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.

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019)

Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Martina Rauner · Yvonne Winhöfer-Stöckl · Judith Haschka

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

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.

Patienten 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 Patienten und Osteoporose gibt.

Patienten mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko sollten genauso wie Patienten 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.

Zur Prävention von Fragilitätsfrakturen sind antiresorptive Medikamente die erste Wahl, entsprechend der nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente. Das Therapiemonitoring soll im Einklang mit der nationalen Osteoporose Leitlinie erfolgen.

Schlüsselwörter Diabetes · Osteoporose · Frakturen · Frakturrisiko · Medikation

Diagnosis and management of patients with diabetes and co-existing osteoporosis (Update 2019)

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

Priv.-Doz. Dr. C. Muschitz (✉) · J. Haschka
Externe Lehre, Medizinische Universität Wien, Wien,
Österreich
christian.muschitz@meduniwien.ac.at

Priv.-Doz. Dr. C. Muschitz
II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern Wien, Stumpergasse 13, 1060 Wien, Österreich

A. Kautzky-Willer · Y. Winhöfer-Stöckl
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

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 · Osteoporosis · Medication

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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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. 2; [4]).

Diabetes assoziierte Risikofaktoren für Frakturen

Diabetes per se ist ein klinischer Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko. 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 Patienten 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 biphasischem 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].

Tab. 1 Einfluss antidiabetogener Medikamente auf BMD (bone mineral density, Knochendichte) und Frakturrisiko in T2DM

Antidiabetogene Medikation	BMD	Frakturrisiko
Metformin	↔/↑	↓/↔
Sulfonylharnstoffe	KD	↔/↑
Thiazolidinedione	↓/↔	↑/↔
Insulin	↔	↑
<i>Inkretin Mimetika</i>		
DPP4 Inhibitoren	↔	↓/↔
GLP1 Analoga	↑/↔	↔
SGLT2 Inhibitoren	↔	↔
Canagliflozin	↔	↑ (?)

↑ Verbesserung/Erhöhung, ↓ Verminderung, ↔ unverändert
 KD keine Daten, DPP4 Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, GLP-1 Glucagon-like peptide-1 Analoga, SGLT2 Natrium-Glucose Cotransporter 2

Tab. 2 Effekte spezifischer Osteoporose Medikamente bei Patienten mit einem T2DM auf BMD und Frakturrisiko [45]

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

Einfluss der Behandlung des Diabetes auf das Frakturrisiko

Das Verhältnis zwischen Diabetes und Knochenfragilität und die Identifizierung jener Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frakturen wird zusätzlich durch die Eigenschaften antidiabetogener 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 Patienten [9].

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 Patienten 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 [10]. Eine Supplementation hat allerdings keinen Schutz vor Frakturen, Sturz oder klinisch relevante Effekte auf die Knochendichte gezeigt [11].

Glykämische Kontrolle

Bei Patienten 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 hypoglykämischen 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 Patienten. Allerdings ist sowohl die Hypoglykämie als auch die Hyperglykämie mit einem erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen assoziiert, wahrscheinlich durch unterschiedliche Mechanismen [12]. Vor allem bei älteren Patienten mit Diabetes wird daher – um das Risiko für hypoglykämische Episoden zu vermeiden – eine weniger stringente Einstellung des Diabetes empfohlen, um das Sturzrisiko zu senken (EASD/ADA Guidelines) [13].

Effekte antihyperglykämischer Therapie auf den Knochen

Metformin

In vitro Studien zeigen einen positiven Effekt von Metformin auf die RUNX2 (Runt-related transcription factor 2) Expression mit einer vermehrten Aktivierung von Osteoblasten. In Mäusen und Ratten führt die Verabreichung von Metformin zu einer verbesserten Frakturheilung. Zudem kann es dem Knochenverlust in Modellen der Östrogendefizienz bzw. einer ketogenen Diät entgegenwirken. Klinische Daten im humanen und Tiermodell 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 [14–16].

Sulfonylharnstoffe

Obwohl in vitro Untersuchungen keinen direkten Effekt von Sulfonylharnstoffen auf das Organsystem Knochen nachweisen konnten, zeigen epidemiologische Daten ein möglicherweise erhöhtes Frakturrisiko unter dieser Medikation. Daten zu Veränderungen der Knochendichte liegen nicht vor. Die Hypothese ist ein indirekt erhöhtes Sturzrisiko bedingt durch Hypoglykämien in dieser Substanzgruppe [14]. Hingegen zeigte sich ein neutraler Effekt auf die BMD in kleinen Patientenkollektiven [17, 18].

Thiazolidinedione

Sowohl in vitro als auch klinische Studien haben bei Rosiglitazon und Pioglitazon einen Verlust von Knochenstruktur nachgewiesen. 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. Die klinische Konsequenz sind Frakturen. Eine rezente Metaanalyse bestätigt den negativen Einfluss von Pioglitazon beim weiblichen Geschlecht, aber auch für das männliche Geschlecht liegen ähnliche Ergebnisse vor [19]. Es wird daher nach derzeitigem Wissenstand empfohlen, bei postmenopausalen Frauen und auch bei Männern mit einem Risikoprofil für Fragilitätsfrakturen diese Substanzgruppe eher nicht einzusetzen [20, 21].

Insulin

In Observationsstudien wurde häufig ein erhöhtes Frakturrisiko für Patienten unter dieser Therapie beschrieben. Patientinnen und Patienten unter einer Insulin-Therapie bzw. unter einer Therapie mit Insulin Sekretagoga haben indirekt durch die Hypoglykämie-induzierten Stürze ein erhöhtes Risiko. Ein weiterer Grund dürfte die längere Krankheitsdauer (>5 Jahre) und/oder eine schlechte glykämische Kontrolle zusammen mit sekundären Komplikationen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, etc.) sein [22].

Inkretinmimetika

Beide Inkretinmimetika Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitoren und Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Analoga haben beim T2DM ein mehrheitlich neutrales skeletales Sicherheitsprofil. Der wahrscheinlichste Mechanismus ist der neutrale bis positive Effekt von GLP-1 auf die Knochenformation durch Änderung der miRNA-Expression und das geringe Risiko in Bezug auf iatrogene Hypoglykämie [23].

SGLT-2-Inhibitoren

Rezente Daten über den Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Canagliflozin beschreiben einen negativen Effekt im Sinne einer Abnahme der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) und einer Zunahme des Knochenbruchrisikos. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht vollständig entschlüsselt, aber SGLT-2-Inhibitoren hemmen im proximalen Tubulus die Reabsorption von Glucose und führen gleichzeitig zu einer vermehrten Reabsorption von Phosphat. Dies führt konsekutiv zu erhöhten Spiegeln von Serum Phosphat, was ein möglicher Trigger für Parathormon (PTH) und einen erhöhten Knochenstoffwechsel ist.

Konträr zu Canagliflozin gibt es derzeit keinen Hinweis auf einen negativen Einfluss von Empagliflozin oder Dapagliflozin auf das Organsystem Knochen, weshalb den beiden letztgenannten Substanzen der Vorzug in dieser Substanzklasse gegeben werden sollte. Allerdings konnte eine Metaanalyse von 20 Studien mit Dapagliflozin, Empagliflozin oder Canagliflozin keine eindeutige Erhöhung der Frakturraten nachweisen. Aus derzeitiger Sicht ist bei Patienten mit T2DM unter Canagliflozin möglicherweise das Frakturrisiko erhöht [24].

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 $\leq -2,5$ basiert auf einer Definition der WHO aus dem Jahr 1994 und definiert die Erkrankung, jedoch nicht die individuelle Interventionsschwelle [25].

Die Mehrzahl der Studien bei Patienten mit T1DM zeigen, dass die BMD bei dieser Patientenpopulation deutlich vermindert ist [26]. 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 Patienten 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 vorherrschend – interessanter Weise auch bei höheren HbA1c Werten. Die höhere BMD ist vor allem am Gewichtstragenden Knochen zu sehen, jedoch nicht am Radius.

Die relativ höhere BMD bei T2DM schützt die Patienten jedoch nicht vor Frakturen. Die Mehrzahl der Patienten mit Frakturen haben einen T-score im osteopenen Bereich, also einem T-score $> -2,5$ [27]. 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 Stu-

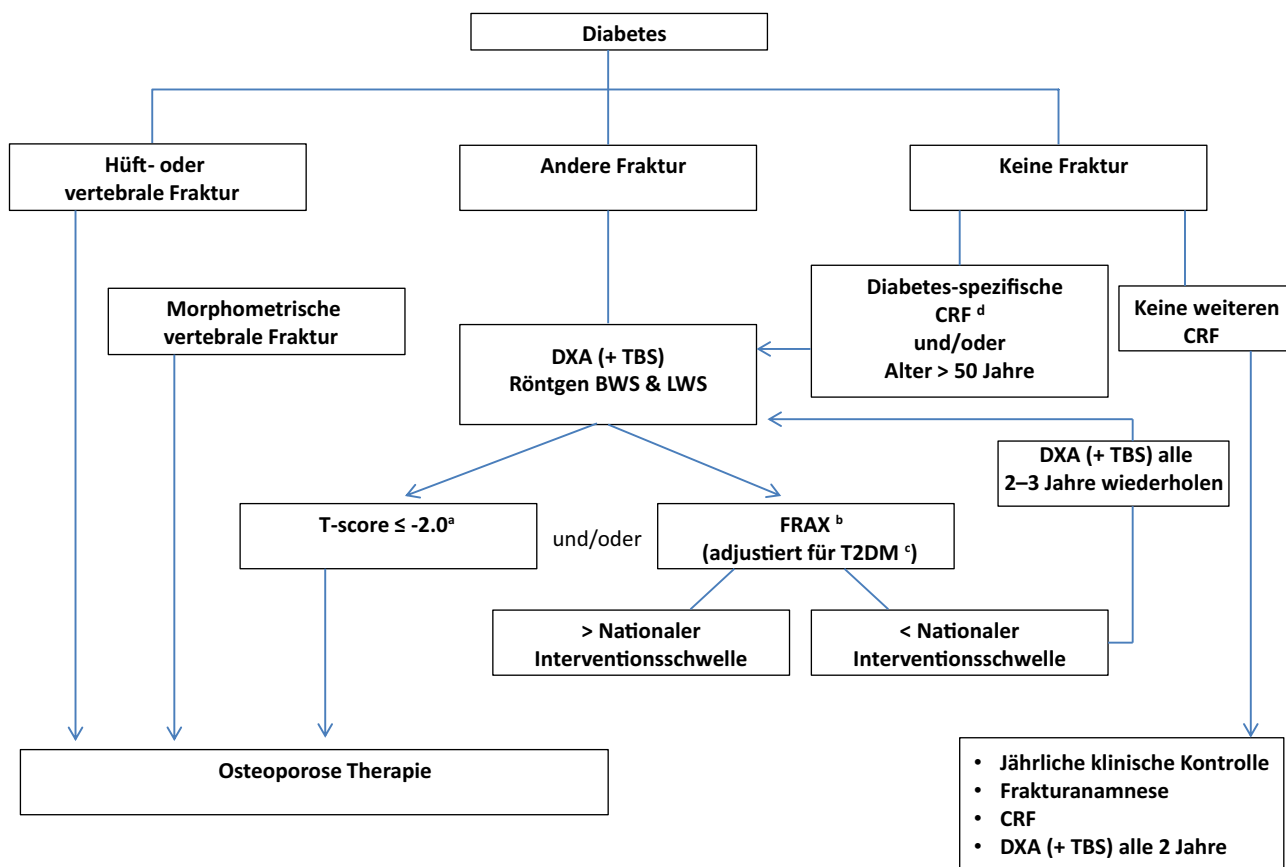


Abb. 1 Evaluation des Frakturrisikos bei Patienten mit Diabetes. (aBei Diabetes ist das Frakturrisiko bei einem T-score $\leq -2,0$ gleich hoch wie beim nicht-diabetischen Patienten mit einem T-score $\leq -2,5$. bIn Österreich gilt folgende nationale Interventionsschwelle im FRAX: 10-Jahreswahrscheinlichkeit für

major osteoporotic fracture: $\geq 20\%$, hip fracture: $\geq 5\%$. cZ. B. mit TBS Korrektur oder der CRF „Rheumatoide Arthritis“ wird auf „Ja“ gesetzt. dZu diesen Frakturen zählen: Humerusfraktur, Schambeinastfraktur, Clavicula, Rippen (=nicht-vertebrale, nicht-Hüft Frakturen))

dien in dieser Patientenpopulation bestätigen, dass die DXA-Messung systematisch das Frakturrisiko unterschätzt, werden unter Berücksichtigung dieses Korrekturfaktors vor allem ältere Patientinnen und Patienten adäquat stratifiziert [28].

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 [29].

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 [30]. Der TBS-Software kann direkt im Rahmen der Messung mit, oder auch retrospektiv den Score berechnen, wodurch sich keine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten ergibt. Im Gegensatz zur DXA-Methode ist der TBS bei Patienten mit T2DM tiefer als in einer nicht-diabetischen Population. In

einer großen Populations-basierten Untersuchung wurden Patienten mit einem TBS von < 1230 als Risikopatienten 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 [31].

Der TBS ist bei Patienten mit guter glykämischer Kontrolle höher und tiefer bei einem schlecht eingestellten T2DM. Der TBS ist somit ein unabhängiger Prädiktor für das Frakturrisiko bei Diabetes (HR $1,27$) bzw. auch ohne Diabetes (HR $1,31$) [32].

Alternative Methoden wie etwa der Ultraschall am Calcaneus oder am Radius zeigen inkonklusive Ergebnisse bei T2DM [33].

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 Mikroarchitek-

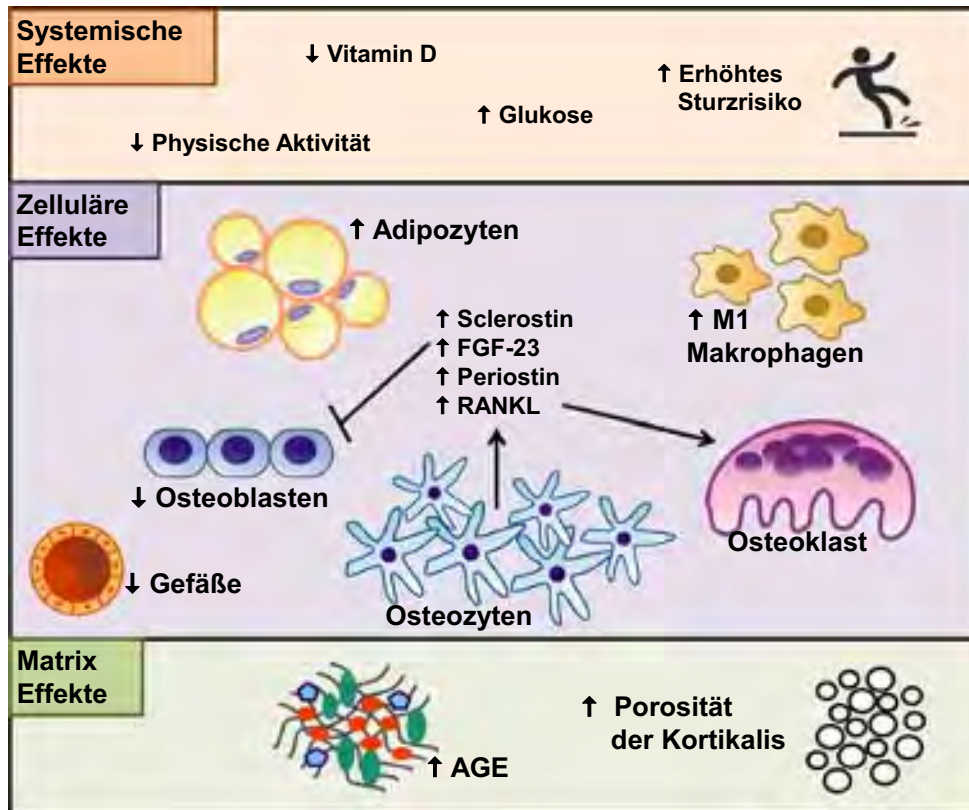


Abb. 2 Effekte des T2DM auf den Knochenstoffwechsel. Auf systemischer Ebene ist T2DM mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel, hoher Glukosewerte, sowie eingeschränkter physischer Aktivität und einem erhöhten Sturzrisiko verbunden, alle, welche zu einer erhöhten Frakturrate führen. Auf zellulärer Ebene 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, 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. 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 poröseren kortikalen Knochenstruktur, welches die mechanische Stabilität des Knochens beeinträchtigt

tur. Die Trabekel beim T2DM sind im Vergleich zum nicht-diabetischen Patienten eher hypertrophiert. Im trabekulären Netzwerk finden sich allerdings auch größere Löcher, zusätzlich ist die kortikale Porosität (bis zu 16%) gegenüber Patienten 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 [34, 35].

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 glycation endproducts). Diese Verlinkungen führen dazu, dass der Knochen an Elastizität und Flexibilität verliert. In

Summe haben diese Untersuchungsergebnisse den Begriff der „Diabetoporose“ geprägt ([36]; Abb. 2).

Knochenstoffwechsel: Histomorphometrie und Serum Marker

Der Goldstandard zur Untersuchung des lokalen Knochenstoffwechsels ist die Histomorphometrie aus bi-optischen 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 Patientinnen und Patienten ist dieser Parameter im trabekulären, endokortikalen und intrakortikalen Bereich um bis zu 70–80% vermindert [37].

In der Mehrzahl der Studien wurde bei Patienten 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 [14]. 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. Untersuchungen bestätigen erhöhte Werte von AGEs und auch von sRAGE (soluble receptors for advanced glycation end-products) als prädiktiven Faktor für eine erhöhte Inzidenz von klinischen und vertebralem Frakturen unabhängig von der BMD [38].

Sclerostin, der endogene Inhibitor des Wnt/ β -Catenin Signalweges und somit der Knochenformation durch Osteoblasten, ist bei T2DM deutlich erhöht. Die Höhe der Sclerostin-Spiegel korreliert bei diesen Patienten mit der Inzidenz von Fragilitätsfrakturen [39]. Bei T1DM verhalten sich die Sclerostin-Spiegel genau gegenläufig zur Inzidenz von Frakturen. Patienten im obersten Drittel der gemessenen Spiegel hatten ein um 81 % geringeres Frakturrisiko verglichen mit Patienten mit Spiegeln im untersten Drittel [40]. 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 [41].

Serum Periostin bzw. dessen Fragmente sind mit einem erhöhten Frakturrisiko bei nicht-diabetischen Patienten vergesellschaftet. Derzeit laufen Studien in großen diabetischen Populationen zur Evaluation dieses Markers [42]. Die Bestimmung von Serum microRNA (miRNA) Signaturen erscheint nicht nur bei diabetischen Populationen zukünftig eine entsprechende Option zu werden ([43, 44]; Abb. 2).

Basisprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium

Die Kalzium- und Vitamin D Substitution ist sowohl eine eigenständige Therapiemöglichkeit der Osteoporose, als auch die absolut notwendige Basis jeder spezifischen Osteoporosetherapie.

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 nichtvertebralem Frakturen verbunden.

Zur Therapie eingesetzt wird Cholecalciferol (Vitamin D₃); 1 μ g 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 (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.

Eine ausreichende Kalziumzufuhr ist primär über die Nahrung sicherzustellen. Patientinnen und Patienten 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 [25].

Spezifische Osteoporosetherapie bei Diabetes

Keine einzige randomisierte Studie hatte bisher als Endpunkt die Wirksamkeit einer spezifischen Osteoporosetherapie bei Patienten mit T2DM. Daher basieren die Empfehlungen für das Management von Patienten 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 [45].

Grundsätzlich sind sämtliche Medikamente zur Behandlung der Osteoporose auch bei Patientinnen und Patienten 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 Muskelschmerzen – 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 Knochenumbau-marker oder anderer messtechnischer oder klinischer Kriterien. Datenbankanalysen geben allerdings Hinweise auf einen Wiederanstieg des Knochenbruchrisikos nach Absetzen einer Bisphosphonattherapie [25].

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 vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen inklusive proximaler Femurfrakturen in Studien bis zu 10 Jahre nachgewiesen. Die Wirkung ist unabhängig von einer eventuellen Vorbehandlung mit Bisphosphonaten [46]. 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 [25].

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 [25].

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 [25].

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 zukünftig eine neue Behandlungsoption auch bei T2DM in der entsprechenden Indikation darstellen [47, 48].

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 [25, 49].

Die wichtigste Entscheidungshilfe für den Beginn einer Therapie ist auch beim Patienten mit Diabetes eine prävalente Fragilitätsfraktur. Das Ziel ist jedoch, die Patienten vor der ersten niedrig-traumatischen Fraktur zu schützen.

BMD Interventionsschwelle

Bei Patienten mit einem manifesten T2DM unterschätzt die DXA-Messung das individuelle Frakturrisiko. Aktuell wird daher bei diesen Patienten 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 entgegen zu wirken (Abb. 3). Diese Anhebung ist jedoch nur in westlichen Populationen zu empfehlen. Patienten aus Asien oder dem Nahen/Mittleren Osten haben bei Alters- und Geschlechts-adjustierter BMD niedrigere Frakturraten, die sich auch bei manifestem Diabetes auswirken.

Patienten mit einem ausgeprägten Verlust an BMD in zwei konsekutiven Messungen ($\geq 5\%$ in zwei Jah-

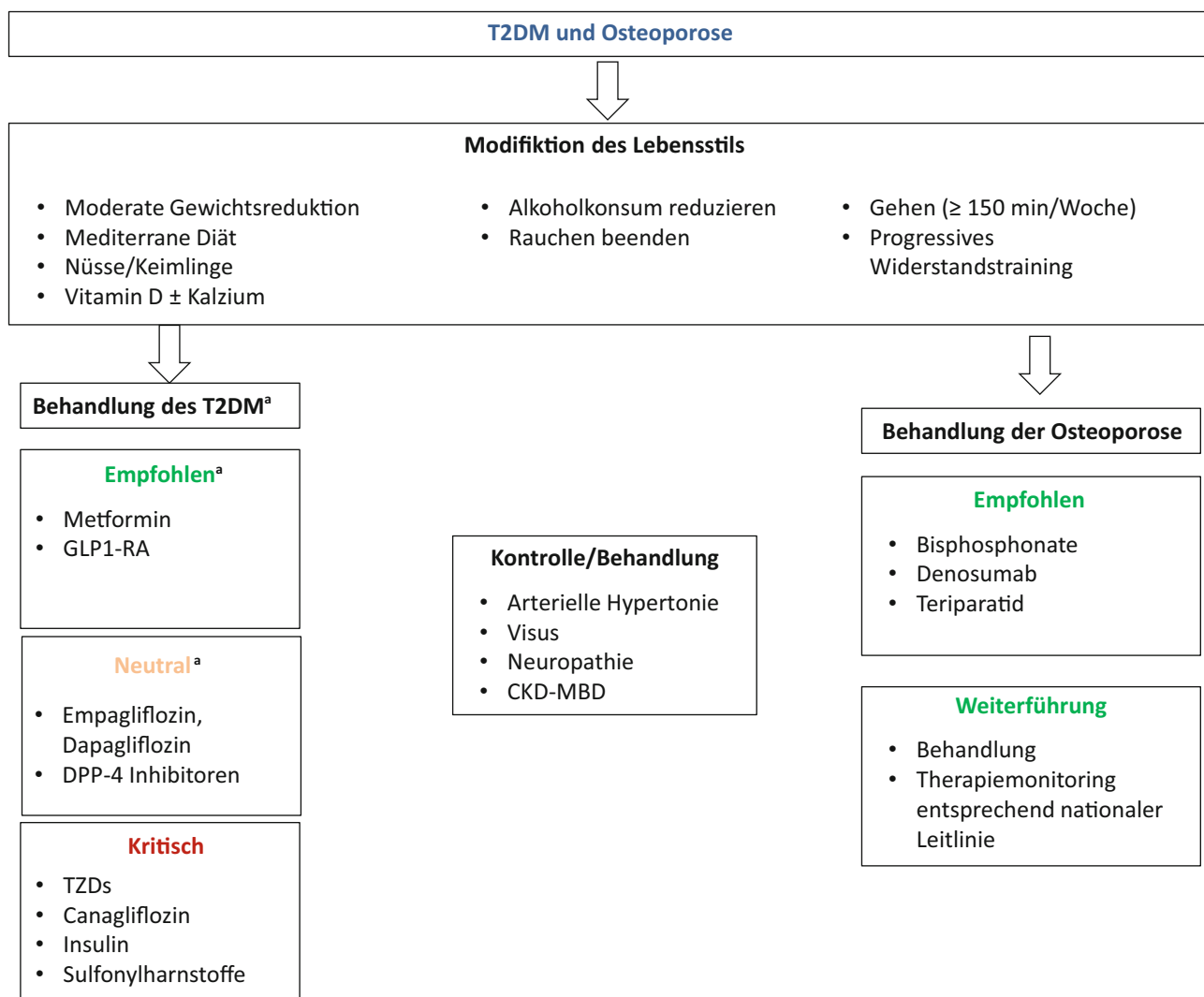


Abb. 3 Strategien zur Behandlung von T2DM aus diabetologischer und osteologischer Sicht. (DPP4 Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, GLP-1 Glucagon-like peptide-1 Analoga, TZD Tiazolidindione, SGLT2 Natrium-Glucose Cotransporter 2 – Canagliflozin, CKD-MBD chronic kidney disease – metabolic bone disease, 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. ^aUnter Berücksichtigung weiterer klinischer Merkmale entsprechend der ÖDG-LL zur Antihyperglykämischen Therapie bei T2DM)

ren) sollten schon bei Werten nahe der Interventionschwelle 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) [50]. 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 Ri-

siko 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 [51]. 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 Patientenalters um 10 Jahre, da der Risikofaktor Diabetes bei dieser

Tab. 3 Risikofaktoren für Frakturen bei Patienten mit Diabetes

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
Krankheits-spezifische Risikofaktoren	Dauer des Diabetes >5 Jahre
	Antidiabetogene Medikamente: Insulin, TZDs, Canagliflozin, Sulfonylharnstoffe
	HbA _{1c} >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“	

Korrektur in etwa dem Risikofaktor Alter (als etablierter CRF im FRAX) entspricht. Die andere Möglichkeit ist (b) die Verminderung des gemessenen T-core 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 ([45]; Tab. 3).

Zusammenfassung

Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Fragilitätsfrakturen. Die Pathophysiologie ist unklar und vermutlich multifaktoriell.

Longitudinale Studien haben den Nachweis erbracht, dass FRAX und BMD mittels DXA (T-score) Messungen und einem eventuell vorhandenen TBS das individuelle Frakturrisiko vorhersagen können. Hierfür muss allerdings eine Adjustierung vorgenommen werden, um das Risiko nicht zu unterschätzen.

Bei der Wahl der antihyperglykämischen Therapie sollen Substanzen mit nachgewiesenem negativem Effekt auf den Knochen nicht zum Einsatz kommen. Bei Vorliegen einer Fragilitätsfraktur ist auf jeden Fall – unabhängig von allen vorliegenden Befunden – eine langfristige spezifische osteologische Therapie indiziert.

Es gibt zurzeit keine Daten aus einem rein diabetischen Kollektiv, weshalb der hier empfohlene Algorithmus einen Konsens einer internationalen Expertengruppe (somit Evidenzgrad D) darstellt.

Demnach sollen Patienten mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko wie Patienten ohne Diabetes behandelt werden.

Auf einen optimalen Vitamin D Spiegel sowie eine ausreichende Kalziumaufnahme (vorzugsweise durch die Nahrung) sollte geachtet werden.

Zur Prävention von Fragilitätsfrakturen sind antiresorptive Medikamente die erste Wahl, entsprechend

der nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente. Das Therapiemonitoring soll im Einklang mit der nationalen Osteoporose Leitlinie erfolgen [25].

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. M. Rauner hat von folgender Firma, die auch förderndes Mitglieder der ÖGKM ist, Honorare für Vorträge und Beratung erhalten: Amgen. Es besteht kein Konflikt mit der Erstellung dieses Manuskripts. Y. Winhöfer-Stöckl 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. J. Haschka hat keine Honorare von Firmen für Vorträge oder Beratung erhalten.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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

Literatur

- Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med.* 2015;32(9):1134–42.
- Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care.* 2015;38(10):1913–20.
- Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1065–77.

4. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med.* 2017;166(8):572–8.
5. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2817–24.
6. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Oden A, et al. Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: the manitoba BMD cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4489–96.
7. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338–46.
8. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jorgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):115–24.
9. 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.
10. Hurskainen AR, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Vuolteenainen 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.
11. 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.
12. 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.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140–9.
14. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208–19.
15. Smieszek A, Tomaszewski KA, Kornicka K, Marycz K. Metformin promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells and exerts pro-osteogenic effect stimulating bone regeneration. *J Clin Med.* 2018;7(12):482.
16. Liu Q, Xu X, Yang Z, Liu Y, Wu X, Huang 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.
17. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:75.
18. Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, Garber A, Baeres FM, Thomsen H, 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.
19. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1395–402.
20. 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.
21. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):914–22.
22. 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.
23. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, 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.
24. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(6):e2903.
25. Initiative „Arznei & Vernunft“ – ein gemeinsames Projekt von Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Pharmig, Österreichischer Ärztekammer und Österreichischer Apothekerkammer; www.arzneiundvernunft.at
26. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL, Bone IC, Diabetes Working G. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R127–R38.
27. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, 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.
28. Schacter GI, Leslie WD. DXA-based measurements in diabetes: Can they predict fracture risk? *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):150–64.
29. 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.
30. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone.* 2015;79:259–66.
31. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, 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.
32. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Manitoba Bone Density P. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602–9.
33. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Tanaka N, et al. Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(5):626–32.
34. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellstrom D, Rudang R, 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.
35. Patsch JM, Rasul S, Huber FA, Leitner K, Thomas A, Kocijan R, 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.

36. Ferrari S. Diabetes and bone. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2): 107–8.
37. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3240–50.
38. 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.
39. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, 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.
40. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge EM, Langdahl BL, Handberg A, et al. Bone structure and predictors of fracture in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):928–36.
41. Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Garcia-Salcedo JA, Reyes-Garcia R, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1667–74.
42. Pepe J, Bonnet N, Herrmann FR, Biver E, Rizzoli R, Chevalley T, et al. Interaction between LRP5 and periostin gene polymorphisms on serum periostin levels and cortical bone microstructure. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):339–46.
43. Heilmeier U, Hackl M, Skalicky S, Weilner S, Schroeder F, Vierlinger K, 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.
44. Feichtinger X, Muschitz C, Heimel P, Baierl A, Fahrleitner-Pammer A, Redl H, 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.
45. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2585–96.
46. Tsoordi E, Makras P, Rachner TD, Polyzos S, Rauner M, Mandanas S, et al. Denosumab effects on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass with or without previous treatment. *Bone.* 2018;120:44–9.
47. Hamann C, Rauner M, Hohna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, 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.
48. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27.
49. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. Geneva: World Health Organization. 1994. <http://www.who.int/iris/handle/10665/39142>.
50. FRAX. www.sheffield.ac.uk/FRAX
51. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):301–8.

Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2019)

Heidemarie Abrahamian · Alexandra Kautzky-Willer · Angelika Rießland-Seifert · Peter Fasching · Christoph Ebenbichler · Alexander Kautzky · Peter Hofmann · Hermann Toplak

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Diabetes mellitus ist häufig mit psychischen Erkrankungen assoziiert. Depressive Störungen kommen bei diabetischen PatientInnen doppelt so häufig vor wie in der nicht-diabetischen Population. Andere psychische Erkrankungen, die gehäuft mit Prädiabetes und Diabetes mellitus vorkommen, sind kognitive Dysfunktionen bis zur Demenz, auffälliges Essverhalten, Angststörungen, Schizophrenie, bipolare Störungen und Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Die ungünstigen Auswirkungen dieser Koinzidenz auf den Stoffwechsel sind nachhaltig und manifestieren als schlechtere metabolische Kontrolle und vermehrte mikro- und makroangiopathische Komplikationen. Ziel dieses Positionspapieres ist sowohl die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen FachkollegInnen sowie sonstiger mit dem Thema befasster Berufsgruppen und Organisationen als auch die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei PatientInnen. Positive Aus-

wirkungen wären die Verringerung der Inzidenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit psychischen Erkrankungen, die konsekutive Reduktion von Spätfolgen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen.

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Psychische Erkrankungen · Depression · Demenz · Therapieadhärenz · Psychopharmaka

Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2019)

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

H. Abrahamian (✉)
Internistisches Zentrum, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, 1140 Wien,
Österreich
heidemarie.abrahamian@wienkav.at

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

A. Rießland-Seifert
1. Psychiatrische Abteilung mit Zentrum für Psychotherapie
und Psychosomatik, Sozialmedizinisches Zentrum
Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich

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

P. Hofmann
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

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

disorders with a higher incidence of diabetes mellitus are cognitive impairment, dementia, disturbed eating behavior, anxiety disorders, schizophrenia, bipolar disorders and borderline personality disorder. The coincidence of mental disorders and diabetes mellitus 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 raise awareness of this special set of problems, to intensify cooperation between involved health care providers and to reduce incidence of diabetes mellitus as well as morbidity and mortality from diabetes in this patient group.

Keywords Diabetes mellitus · Mental disorders · Depression · Cognitive impairment · Adherence · Psychotropic drugs

Einleitung

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, schizotyp und wahnhaftige Störungen sowie bipolare Störungen zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes mellitus führen. Die Ursache dürfte in charakteristischen Besonderheiten der psychiatrischen Erkrankung und in potentiellen 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 PatientInnen auf [4].

In rezenten Publikationen wird das Auftreten von „diabetes distress“ („Diabetes spezifischer Stress“) bei PatientInnen beschrieben, die durch das Selbstmanagement des Diabetes mellitus kognitiv und emotional überfordert sind und psychische Symptome manifestieren. Häufig besteht ein Zusammenhang mit ungünstigen Lebensumständen [1]. Diabetes-spezifischer Stress wird bei Typ 1 und bei Typ 2 Diabetes mellitus beobachtet. Die diagnostischen Kriterien einer Depression werden dabei nicht erfüllt, obwohl teilweise überlappende Symptome beschrieben werden. Da sich Verlauf, Diagnose und Therapie wesentlich unterscheiden, ist eine klare Differenzierung der Begriffe bzw. klinischen Bilder erforderlich [5]. Die Prävalenz von „diabetes distress“ 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 Therapieadhä-

renz beschrieben werden, ist die Diagnostik wichtig [1, 5].

Die Häufigkeit des Auftretens von psychischen Komorbiditäten ist bei Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 unterschiedlich und hängt unter anderem auch mit den jeweiligen pathophysiologischen und psychopathologischen Hintergründen zusammen [4].

Der Einfluss psychischer Erkrankungen auf die Qualität der Stoffwechselkontrolle bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus ist in der Regel ungünstig und signifikant und beeinflusst die Entwicklung von mikro- und makroangiopathischen Spätschäden [1, 4].

Ziel dieses Positionspapieres ist sowohl die Sensibilisierung aller involvierten medizinischen FachkollegInnen sowie sonstiger mit dem Thema befasster Berufsgruppen und Organisationen als auch die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei PatientInnen mit der Koinzidenz Diabetes mellitus und psychische Erkrankung. Analog den Anforderungen des rezent 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 an 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. Um negative Auswirkungen dieser Stressbelastung auf den Stoffwechsel zu minimieren bzw. zu verhindern, sollte jeder Patient/jede Patientin zeitnah zur Diagnosestellung an einer Diabetesschulung teilnehmen [1, 6]. 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 ausreichend 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, 7]. Eine deutschsprachige Version steht zur Verfügung. 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, 8].

Depression

Die Beziehung zwischen Depression und DM ist bidirektional und bildet damit eine Nahtstelle zwischen den medizinischen Fachdisziplinen [1, 9–13].

Nach der ICD-10-Klassifikation unterscheidet man bei PatientInnen mit depressiven Symptomen leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, weiters rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen und andere seltenere affektive Störungen.

Das Risiko für das Erkranken an einer Depression ist für PatientInnen mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch im Vergleich zu einer nicht-diabetischen Kontrollgruppe [14]. In einer Metaanalyse wird die Häufigkeit der Depression bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 17,6% angegeben. Das entspricht einer deutlich höheren Prävalenzrate als bei PatientInnen ohne Diabetes mellitus (9,8%) [14]. Wie auch in der nicht-diabetischen Population sind Frauen häufiger betroffen als Männer (23,8% versus 12,8%).

Als ursächlich werden psychische Belastung durch das Bestehen einer chronischen Erkrankung wie psychogener Stress durch Diagnose und Behandlung sowie gemeinsame pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Die jüngst publizierten Daten der Diabetes Attitudes Wishes and Needs Study 2 (DAWN2) bestätigen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus individuell empfundene Belastungen bezogen auf Lebensqualität, Selbstmanagement, Einstellungen zur Krankheit sowie Defizite durch mangelhafte soziale Unterstützung über mehrere Länder hinaus [15].

Subklinische Inflammation und Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse bzw. des sympathischen Nervensystems werden im Rahmen der Depressionsentstehung bei Diabetes mellitus und anderen chronischen somatischen Erkrankungen als kausal diskutiert [11, 14].

Die Interferenz der Depression mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung dürfte von der Anzahl und Schwere der psychischen Symptome linear abhängig sein [14, 16]. Rezent publizierte Daten der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Studie zeigen, dass bei diabetischen PatientInnen mit Depression die Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Depression signifikant um das 1,8- bis 2,2-Fache erhöht ist [10].

Ein Screening auf das Vorliegen einer Depression ist insbesondere bei PatientInnen mit problematischer Diabeseinstellung sinnvoll und zielführend. Hierfür hat sich der Zwei-Fragen-Test bewährt [17]:

1. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie sich nahezu jeden Tag niedergeschlagen, traurig und hoffnungslos fühlten?
2. Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machten?

Werden beide Fragen bejaht und wird ein durchgehender Zeitraum von mindestens zwei Wochen angegeben, sollte weiter untersucht werden, ob eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt. Allerdings ist zu beachten, dass zwar die Sensitivität dieses Screening-Tests hoch, jedoch die Spezifität bei positivem Ergebnis niedrig ist, sodass neben einer ausführlichen Anamnese eine weiterführende Diagnostik, z. B. mittels Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und WHO-Five-Well-Being Index (WHO-5, <http://who-5.org/>) sinnvoll ist [18, 19].

Therapeutisch empfiehlt sich neben psychotherapeutischen Maßnahmen bei Notwendigkeit (zumeist ab mittelgradigen und schweren depressiven Episoden) die Verordnung von antidepressiver Medikation. Während rezente Metaanalysen die Effektivität aller häufig verordneten Antidepressiva belegen, ist das Nebenwirkungsprofil je nach sowie innerhalb der Substanzklassen verschieden und erfordert eine an das PatientInnenprofil angepasste Auswahl des Therapeutikums [20, 21]. Häufige, für PatientInnen mit einer chronischen Stoffwechselerkrankung besonders relevante Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, Sedierung, Agitation und Schlafstörung, Gewichtszunahme, Erhöhungen der Blutzuckerwerte, Verlängerung der QT-Zeit (Citalopram und Escitalopram), Hyperprolaktinämie, Sexualfunktionsstörungen, Thrombozytenaggregationshemmung und andere [21, 22].

Serotonin Noradrenalin Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sind gegenüber selektiven Serotonin Reuptake-Inhibitoren (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

Tab. 1 Stoffwechselwirkungen von Antidepressiva (modifiziert nach Röss et al. [36])

	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

[12]. Mirtazapin weist die größte Wahrscheinlichkeit für eine Gewichtszunahme auf, während Agomelatin möglicherweise ein besonders günstiges Nebenwirkungsprofil mit Gewichtsneutralität aufweist [23]. Bupropion als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer weist eine gute Wirksamkeit bei geringen metabolischen Nebenwirkungen auf, aber auch ein gering erhöhtes, dosisabhängiges Risiko für zerebrale Krampfanfälle [22].

Als Ausdruck der bidirektionalen Beziehung zwischen Diabetes und Depression zeigte sich für depressive PatientInnen das Risiko an Diabetes Typ 2 zu erkranken in etwa verdoppelt [24]. 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.

Die integrative Behandlung von depressiven und metabolischen Symptomen dürfte synergistische Effekte auf die psychische wie physische Gesundheit bewirken/aufweisen [25].

Auswirkungen von Antidepressiva auf den Stoffwechsel sind in Tab. 1 dargestellt.

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 diabetischen PatientInnen häufiger auf als in der nicht-diabetischen Population, wobei lediglich für generalisierte Angststörungen und für Panikstörungen ausreichende Daten vorliegen [26, 27]. 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 [28, 29].

Für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in der Literatur Hinweise vor, die auf ein vermehrtes Auftreten von Bulimie, Binge Eating Disorder und andere Essstörungen wie Night Eating Disorder schließen lassen. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent [28, 29].

Zu beachten ist in jedem Fall, dass die Komorbidität Essstörung zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, zu einem vermehrten Auftreten von Retinopathie und Neuropathie und zu einer erhöhten Frequenz von Krankenhausaufenthalten wegen diabetischer Ketoazidose führt [29].

Insbesondere bei jüngeren PatientInnen mit instabiler Metabolik und signifikanten Gewichtsschwankungen sollte an Bulimie, Binge-Eating-Disorder oder Insulin-Purgieren, das als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird, gedacht werden.

Die Diagnostik erfolgt mittels Anamnese sowie ergänzend durch strukturierte klinische Interviews

und/oder Fragebögen bzw. gibt es für PatientInnen mit Diabetes mellitus adaptierte diagnostische Instrumente [29].

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 Störung der Impulskontrolle und die Schwierigkeiten bei der Beziehungsgestaltung geprägt, was sich auch auf die medizinische Betreuung auswirkt. Die PatientInnen fallen z. B. durch besonders schlechte Therapieadhärenz, selbstschädigendes Verhalten oder Substanzmissbrauch auf. In einer aktuellen Studie lag die altersstandardisierte Prävalenz von metabolischem Syndrom bei Borderline-PatientInnen 2-fach höher als in der psychisch gesunden Kontrollgruppe (23,3 % vs. 10,6 %) [30]. Die Prävalenz von Diabetes mellitus wird mit 9 % angegeben [31]. Die Ursachen dafür dürften multifaktoriell sein, wobei auch teilweise die verordneten Psychopharmaka zur Diabetesmanifestation beitragen können.

Die wichtigste Basis für das weitere ärztliche Management besteht in der Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung.

Schizophrene und bipolare Erkrankungen

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist bei PatientInnen mit schizophrenen, schizoaffectiven und bipolaren Erkrankungen 2- bis 3-fach höher als in der Normalbevölkerung. PatientInnen mit einer schweren psychischen Störung erkranken an Diabetes mellitus im Durchschnitt 10–20 Jahre früher als die Normalbevölkerung. Die Ursachen dafür dürften nach aktuellem Wissensstand multifaktoriell sein, wobei folgende zu nennen sind: krankheitsspezifische Faktoren, niedriger sozioökonomischer Status, in dessen Folge ungesunder Lebensstil (Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel) [4, 32, 33], ungenügende medizinische Versorgung und nicht zuletzt ungünstige Nebeneffekte bestimmter Psychopharmaka [4, 22]. Die meisten Studien zeigen, dass metabolische Auffälligkeiten bald nach Behandlungsbeginn mit Neuroleptika auftreten, die bei ca. 12–13 % dieser PatientInnen zu einem manifesten Diabetes mellitus führen [30]. 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 PatientInnen mit Schizophrenie signifikante unbehandelte metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies [32].

Neue wissenschaftliche Daten weisen auf einen gemeinsamen Vulnerabilitätsfaktor für Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Schizophrenie hin. Insbesondere wird eine aberrante Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems mit abnormer Bildung von Zytokinen und Adipokinen diskutiert [34].

Die größte Herausforderung bei schwerverlaufenden Erkrankungen und in akuten Krisen ist die mangelnde bis fehlende Krankheits- und Behandlungseinsicht der Betroffenen. Ziel ist immer die Herstellung einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung, auf deren Basis alle weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen aufgebaut und koordiniert werden können. Dazu gehören im Sinne eines Gesamtbehandlungsplans eine möglichst individuell abgestimmte psychopharmakologische Behandlung, eine somatisch-medizinische Diagnostik und Betreuung sowie verschiedene unterstützende sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen.

Kognitive Störungen

Die Klassifikation der Demenz erfolgt nach dem ICD-10-Code in Demenz bei Alzheimer Krankheit, vaskuläre Demenz, Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen, nicht näher bezeichnete Demenz und andere Demenzformen. Sowohl mit Typ 1 Diabetes mellitus als auch mit Typ 2 Diabetes mellitus werden strukturelle zerebrale Veränderungen mit klinischen Manifestationen, wie kognitive Defizite und Demenz, assoziiert. In großen, epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass vaskuläre und Alzheimer Demenz bei diabetischen PatientInnen gehäuft auftreten. Bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist das Risiko für eine vaskuläre Demenz 2- bis 4-fach erhöht und das Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken 1,5- bis 2-fach erhöht [35]. 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 [36, 37]. Passagere kognitive Einschränkungen durch akute Blutzuckeränderungen, wie Hypo- und Hyperglykämie, sind bekannt und werden in diesem Kapitel nicht näher bearbeitet.

Die Heterogenität sowohl der diagnostischen Methoden als auch der untersuchten Populationen erschwert konklusive Aussagen über die Assoziation Diabetes Typ 1 und die Entwicklung von kognitiven Störungen. In der prospektiven Längsschnittstudie Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC-Nachfolgestudie des DCCT) über einen Zeitraum von 18 Jahren zeigten sich keine substanziellen kognitiven Defizite [37]. In einer interessanten Studie zu morphologischen Veränderungen des Gehirns wurden 95 jugendliche PatientInnen mit Typ 1 DM und 49 Geschwister als Kontrollpersonen, im Alter zwischen 7–17 Jahren untersucht. Die Frequenz

Tab. 2 Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika (modifiziert nach [21, 36])

Substanz	Gewichtszunahme	DM-Risiko	Dyslipidämie Risiko
Clozapine	+++	+	+
Olanzapin	+++ (5,0 kg)	+	+
Risperidon	++ (2,0 kg)	DI	DI
Quetiapine	++	DI	DI
Aripiprazol	0/+	–	–
Ziprasidon	0/+ (0,6 kg)	–	–

+ minimal, ++ moderat, +++ stark steigernder Effekt. 0/+ möglicher gering steigernder Effekt. – kein Effekt. DI/Datenlage inkonklusiv. Zahlen in Klammern: Gewichtszunahme in Kilogramm

von schweren Hypoglykämien und HbA1c-Werte als Ausdruck der Glykämie-Exposition wurden dokumentiert und eine entsprechende Stratifizierung vorgenommen. PatientInnen mit höherer Frequenz von schweren Hypoglykämien wiesen ein größeres Hippocampus-Volumen auf als PatientInnen mit einer niedrigeren Frequenz von schweren Hypoglykämien [38].

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 mellitus untersucht [39]. Der Glykämie-Status wurde mittels Nüchternblutzucker und HbA1c ermittelt. Für die Beurteilung der kognitiven Funktion wurde der DSST-Score (Digit Symbol Substitution-Test) und für die Evaluierung der Hirnstruktur wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Obwohl das totale Hirnvolumen in der Gruppe mit intensiverer Diabetestherapie signifikant höher war, zeigte sich kein Unterschied im DSST-Score zwischen intensiverer und Standardtherapie.

Für die Praxis relevant ist die ungünstige Auswirkung der kognitiven Defizite auf das erforderliche Selbstmanagement der Diabeteserkrankung. Für die Diagnostik eignen sich unter anderem folgende etablierte Tests: Demenz-Detektions-Test (DemTect), Mini-Mental-Status-Test (MMST) und der Uhrentest.

Psychopharmaka und Stoffwechsel

Für die erhöhte Morbidität und Mortalität von psychisch kranken PatientInnen werden auch die teils stark ausgeprägten metabolischen Nebenwirkungen zahlreicher Psychopharmaka (viele Antipsychotika, manche Antidepressiva, Phasenprophylaktika) verantwortlich gemacht ([4, 22, 40]; 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 tradi-

tionellen 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 [4]. Die Evidenz für unterschiedliche Effekte der verschiedenen atypischen Antipsychotika ist weniger konklusiv, wobei das Ausmaß der Gewichtszunahme eine Rolle spielen dürfte. In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige prospektive Studien zu diesem Thema. In einem systematischen Review der vorhandenen prospektiven randomisierten Studien zu der Frage: „Blutzucker und Schizophrenie“, finden sich keine konsistenten signifikanten Unterschiede [41]. Die kritische Frage: „Welcher Teil des Risikos für die Manifestation metabolischer Störungen ist den Medikamenten zuzuordnen?“ kann bis dato nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Die einseitige Assoziation zwischen kurzfristiger Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika und dem Diabetesrisiko ignoriert alle anderen Ursachen von Gewichtszunahme bei PatientInnen mit schizophrenen Erkrankungen, wie Umgebungsfaktoren oder spezielle Verhaltensmuster und Genetik (s. oben). In den meisten Studien sind häufige Komorbiditäten von schizophrenen Störungen wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit und Depression nicht in die Überlegungen einbezogen [42].

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, 22, 43].

Auch manche sog. 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 PatientInnen kommen, die eine weitere Belastung darstellt. Daneben erfordern viele metabolische Nebenwirkungen zusätzliche therapeutische Maßnahmen, was in Summe zu Frustration, schlechter Therapieadhärenz oder Therapieabbruch führen kann. Abschließend ist noch zu erwähnen, dass sowohl typische als auch atypische Antipsychotika eine hohe Potenz für die Entwicklung einer Hyperprolaktinämie haben [21, 22].

Compliance – Adherence – Concordance

Bei der Behandlung von PatientInnen mit Diabetes mellitus wurde bereits vor geraumer Zeit festgestellt, dass das Konzept der „Compliance“ (Befolgung, Fügsamkeit) nicht geeignet ist bzw. nicht funktioniert [44]. Fünfundneunzig Prozent der Zeit ihres Lebens behandeln diese PatientInnen ihre Krankheit selbst und entwickeln daher ihre ganz persönlichen Strategien des Umgangs. Besser geeignet ist daher das Prinzip der „Adherence“. PatientInnen sollen für ein sinnvolles Vorgehen und Verhalten gewonnen werden [45]. Das in der Sozialpsychiatrie bewährte Modell des Empowerments ist auch in der Behandlung von diabetischen PatientInnen sehr geeignet [46]. Ziel ist es, die PatientInnen in die Lage zu versetzen bzw. dabei zu unterstützen, dass sie selbst ihr Leben und auch ihre gesundheitlichen Probleme meistern können. Nur wenn es gelingt, eine „gemeinsame Landkarte“ zu entwerfen, wenn die Ziele von Arzt und PatientInnen übereinstimmen, wird die Zusammenarbeit gut funktionieren und in der Folge die Diabeteseinstellung zufriedenstellend sein. In diesem Sinne wird in der Literatur auch der Begriff „Concordance“ verwendet [47].

Diabetes und Selbstgefährdung

Generell ist bei allen PatientInnen mit Diabetes mellitus und psychischer Komorbidität mit einer potenziellen chronischen Selbstgefährdung zu rechnen, v. a. durch mangelnde Therapieadhärenz. Ebenso ist eine erhöhte Suizidgefährdung anzunehmen, es gibt jedoch keinen Konsens bezüglich der Höhe des Risikos, z. B. stellte eine britische Studie fest, dass PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine 11-fach erhöhte Rate von Suizidversuchen mit Insulin aufweisen [48]. 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 [49]. 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 PatientInnen 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.

Diabeteschulungen und psychotherapeutische Begleitung

Sorgfältiges Selbstmanagement ist bei PatientInnen mit Diabetes mellitus besonders wichtig, um Akutkomplikationen, wie Hyper- und Hypoglykämie und Langzeitschäden, wie Mikro- und Makroangiopathie

zu vermeiden. Der Erwerb von Kenntnissen über Ursachen, Verlauf und Therapie der Krankheit und von bestimmten Fertigkeiten ist Voraussetzung für die effektive und dauerhafte Umsetzung von therapeutischen Maßnahmen im persönlichen Alltag. Eine Diabeteschulung, die die besonderen Gegebenheiten bei psychisch kranken PatientInnen berücksichtigt, ist daher ein wesentlicher Grundstein für die Behandlung. Zu den besonderen Problemen bei dieser Patientengruppe zählen Gewichtszunahme durch bestimmte Psychopharmaka, hohe Tagesmüdigkeit, unstrukturierter Tagesablauf, wenig Krankheitseinsicht und andere, die alle die Umsetzung gesundheitsfördernder Maßnahmen behindern können.

In der rezenten Literatur finden sich wenige Daten zum Thema Diabeteschulung bei PatientInnen mit psychischer Komorbidität. Eine ältere Untersuchung zeigt, dass die Kombination aus Diabeteschulung und kognitiver Verhaltenstherapie bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Depression signifikant bessere Auswirkungen auf den HbA1c-Wert zeigte als Diabeteschulung allein [50]. In einer rezenten Studie konnte bei diabetischen PatientInnen mit Depression ein ähnlicher integrativer Ansatz bestätigt werden [51].

Obwohl die positiven Auswirkungen von kognitiver Verhaltenstherapie und anderen Psychotherapieformen auf depressive Symptome außer Frage stehen, sind Auswirkungen von psychotherapeutischer Begleitung allein (ohne strukturierte Diabeteschulung) auf Stoffwechselfparameter weniger gut belegt. Studien zu dieser Fragestellung weisen in der Regel kleine Fallzahlen und kurze Dauer auf [52–54]. 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 [55].

Ein ideales Modell für psychisch kranke PatientInnen würde aus einer Kombination von strukturierter Diabeteschulung (mit Adhärenztraining) und Psychotherapie bestehen, wobei durch diesen integrativen Ansatz sowohl eine Besserung der Depressionssymptome als auch ein besseres Verständnis von Diabetes mellitus mit Steigerung der Therapieadhärenz erreicht werden könnten.

Empfehlungen

Um bei PatientInnen mit der Koinzidenz somatische und psychische Morbidität das metabolische und kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, sollten definierte Screening- und Monitormaßnahmen wahrgenommen werden [1, 4, 6, 25, 56, 57]:

1. Die Erhebung des psychosozialen Status sollte als essenzieller Bestandteil in die Betreuung diabetischer PatientInnen eingeführt werden. Dieser umfasst Lebenssituation und Lebensqualität, Stim-

Tab. 3 Monitoring von Risikofaktoren nach Initiierung einer psychopharmakologischen Therapie (modifiziert nach De Hert et al. [2, 4])

	Therapiebeginn	Woche 4	Woche 12–26	Jährlich
Vorerkrankungen	X	–	–	–
Familienanamnese	X	–	–	–
Bewegung	X	–	–	X
Ernährung	X	–	–	X
Nikotin	X	–	–	X
Beratung RF	X	X	X	X
Gewicht	X	X	X	X
BU	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X
BZ nüchtern	X	X	X	X
Lipide	X	X	X	X
Prolaktin	X	–	–	X

- mung, Einstellung zur Erkrankung, Erwartungen in Hinblick auf Krankheitsverlauf und Therapie, Verfügbarkeit von Ressourcen und andere.
- Darüber hinaus sollten alle PatientInnen 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 PatientInnen über 65 Jahre.
 - Bei psychisch kranken PatientInnen mit antipsychotischer oder antidepressiver Therapie ist die Erhebung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren zu Beginn der Therapie und im Verlauf sinnvoll [22, 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 Nüchternblutzucker, Blutdruck, Bauchumfang und Gewicht sollten einen Monat nach Beginn der Therapie mit Psychopharmaka und anschließend in Abständen von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Bestimmungen von Prolaktin im Serum sind bei für Hyperprolaktinämie prädisponierender Psychopharmaka-Therapie ein bis zweimal jährlich empfehlenswert ([22]; 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.
 - Diese Screening- und Monitorleitlinie sowie therapeutische Interventionen wie Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung, Motivation zu Nikotin- und Alkohol-Karenz sollen in interdisziplinärer Kooperation zwischen Allge-

meinmedizinern, Internisten-Endokrinologen und Psychiatern umgesetzt werden.

Interessenkonflikt H. Abrahamian hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Germana Pharmazeutika, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda. A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bayer Health Care, Böhlinger-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, Germana Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten 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. P. Hofmann hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Germana Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Servier. H. Toplak hat von folgenden Unternehmen, die teilweise fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Certmedica, Germana Pharmazeutika, Insu-med, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Omron Germany, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Takeda, Vivus. A. Kautzky hat keine Interessenskonflikte zu berichten.

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

Literatur

- Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2126–40.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):144–58.

3. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):406–11.
4. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24(6):412–24.
5. Fisher L, Plonsky WH, Hessler D, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? *Diabetes Care*. 2012;35:259–64.
6. American Diabetes Association. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care and immunization. Sec. 4. in *Standards of Medical Care in Diabetes – 2015*. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S20–S30.
7. Welch G, Weinger K, Anderson B, Polonsky WH. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. *Diabet Med*. 2003;20:69–72.
8. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, Jackson RA. Assessing psychosocial stress in diabetes: development of the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care*. 2005;28:626–31.
9. Katon W, Ming-Yu F, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med*. 2008;23(10):1571–5.
10. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, et al. Depression predicts all-cause mortality. Epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*. 2012;35:1708–15.
11. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1069–78.
12. Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, Toplak H. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:261–6.
13. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49:837–45.
14. Ali S, Stone A, Peters L, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2006;23:1165–73.
15. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): crossnational benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):767–77.
16. Gonzalez JS, Delahanty LM, Safren SA, Meigs JB, Grant RW. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(10):1822–5.
17. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instrument for depression. *J Gen Intern Med*. 1997;12:439–45.
18. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services; 2006.
19. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. 3. Aufl. Bern: Huber; 2011.
20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, 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;391:1357–66.
21. Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, Yatham L, Young AH, Kennedy SH, Williams L, Suppes T, Lopez Jaramillo C, Trivedi MH, 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;19:330–48.
22. Correll CU, Detraux J, Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14:119–36.
23. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva MA, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013;18:163–70.
24. Tabak AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimaki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:236–45.
25. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:333–43.
26. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(2):153–61.
27. Ludman E, Katon W, Russo J, et al. Panic episodes among patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006;28:475–81.
28. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:683–9.
29. Markowitz JT, Butler DA, Vokening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:495–500.
30. 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.
31. Mai Q, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD, Preen DB. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. *BMC Med*. 2011;9:118.
32. 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.
33. Jones BJ, Gallagher BJ, Moss DM, McFalls JA. Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011;5(1):33–9.
34. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(12):1901–11.
35. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460–9.
36. Seaquist E. The final frontier: how does diabetes affect the brain? *Diabetes*. 2010;59:4–5.
37. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842–52.

38. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236–41.
39. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function in type 2 diabetes ACCORD Memory in Diabetes Study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):969–77.
40. Rössl C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler C. Psychopharmaka und diabetes. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(21–22):531–42.
41. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia—a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1682–90.
42. Prisciandaro JJ, Gebregziabher M, Grubaugh AL, Gilbert GE, Echols C, Egede LE. Impact of psychiatric comorbidity on mortality in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(1):73–8.
43. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *Br J Psychiatry*. 2004;184:58–62.
44. Funnell MM, Anderson RM. The problem with compliance in diabetes. *JAMA*. 2000;284(13):1709.
45. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, et al. Improving patient adherence. *Clin Diabetes*. 2006;24(2):71–7.
46. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:561–8.
47. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. *J Med Ethics*. 2006;32:507–10.
48. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil H. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ*. 2004;328(7442):741–2.
49. Von Mach MA, Gauer M, Meyer S, Omogbehin B, Schinzel H. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(2):51–4.
50. Lustmann PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behaviour therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;129(8):613–21.
51. Bogner HR, Morales KH, de Vries HE, Cappola AR. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):15–22.
52. Markowitz S, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. Treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics*. 2011;52:1–18.
53. Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, Mosunic CJ, Applegate K, et al. Changes in depressive symptoms and glycemic control in diabetes mellitus. *Psychosom Med*. 2007;69(3):235–41.
54. 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.
55. Wang MY, Tsai PS, Chou KR, Chen CM. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycemic control in type 2 diabetics. *J Clin Nurs*. 2008;17(19):2524–30.
56. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1123–31.
57. NICE. Schizophrenia: core intervention in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139>. Zugegriffen: 12. Aug. 2015.

Therapie der akuten diabetischen Stoffwechsellentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2019)

Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechsellentgleisung

Susanne Kaser · Harald Sourij · Martin Clodi · Bruno Schneeweiß · Anton N. Laggner · Anton Luger

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung Akute Stoffwechsellentgleisungen 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 · Hyperglykämisch-hyperosmolare Stoffwechsellentgleisung · Serum-Osmolalität · Anionenlücke · Pseudohyponatriämie

Treatment of acute diabetic metabolic crises in adults (Update 2019) Hyperglycemic hyperosmolar state and ketoacidotic metabolic disorders

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 correc-

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

Christian Doppler Labor für Insulinresistenz, 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
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus
Kirchdorf, Kirchdorf, 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, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
Österreich
anton.luger@meduniwien.ac.at

tion of the acidosis and stable glucose concentrations within an acceptable range.

Keywords Diabetic ketoacidosis · Hyperglycemic hyperosmolar state · Serum osmolality · Anion gap · Pseudohyponatremia

Ketoazidotische Stoffwechsellagen (DKA) sind wesentlich häufiger als hyperglykämisch-hyperosmolare (HHS). Erstere betreffen zu zwei Dritteln Typ-1-Diabetiker und überwiegend jüngere Patienten im Alter von 18 bis 44 Jahren [1]. Die HHS tritt im Gegensatz dazu viel häufiger bei Typ-2-Diabetikern 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 Stoffwechsellagen 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 Stoffwechsellage 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 Stoffwechsellage 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 Insulinpumpdefekte. Insbesondere bei der DKA kann die manchmal bestehende Pseudoperitonitis eine Herausforderung darstellen und muss bei der Indikationseinstellung für eine Laparotomie unbedingt berücksichtigt werden.

Für das Auftreten einer Bewusstseinstörung bzw. eines Komas ist vorwiegend die Hyperosmolalität verantwortlich. Bei einer Serumosmolalität <320 mmol/l muss jedenfalls nach einer anderen Ursache für das Vorliegen des Komas gesucht werden, die ja auch die Ursache für die Stoffwechsellage darstel-

Tab. 1 Laborbefunde bei DKA – HHS. (Adaptiert nach [1, 2])

	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])

	DKA	HHS
Flüssigkeit (l)	6	9
H ₂ O (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

len kann. Für die Beurteilung der *Serumosmolalität* ist die errechnete von größerer Bedeutung als die gemessene, wobei hier die Formel

$$\begin{aligned} \text{Serumosmolalität (mmol/l)} = & \\ & 2 \times \text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} + \text{K}^+ \text{ (mmol/l)} \\ & + \text{Glukose (mg/dl)} : 18 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Anionenlücke} = & \text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} \\ & - (\text{Cl}^- \text{ (mmol/l)} + \text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)}) \end{aligned}$$

errechnet [7–10], ist bei der DKA aufgrund der Erhöhung der Ketone ebenfalls vergrößert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anionenlücke auch bei *Urämie*, durch *Salicylate*, *Methylalkohol/Äthanol*, *Aldehyde*, bei *Laktatazidose* 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].

Tab. 3 Elektrolytkonzentrationen verschiedener Infusionslösungen (im Vergleich zu Plasma)

	Plasma	0,9% NaCl	Elo-Mel® isoton	KADC	Ringer	Ringer-Laktat
Na	141	154	140	90	147	131
K	4,5	–	5	25	4	5,4
Ca	2,5	–	2,5	1,0	2,2	1,8
PO ₄	–	–	–	10	–	–
Mg	1,25	–	1,5	1,5	–	1
Cl	103	154	108	65	155	112
HCO ₃	24	–	Acetat 45	Malat 23	–	Laktat 28
Osmolalität	280–295	308	302	215	309	278

Alle Werte in mmol/l außer Osmolalität in mosmol/kg

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®; 100 E/ml) zu 49,5 ml 0,9 % NaCl zugegeben. 1 ml dieser Infusionslösung entspricht somit 1 E des Insulinanalogs

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

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.

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) be-

steht 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. In der Regel sollte bei schweren Stoffwechsellagestörungen 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 Funktion und 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, Knotenrhythmus, hohe, spitze T-Zacken) empfiehlt es sich, zunächst mit der Kaliumsubstitution zuzuwarten [14] 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 Hy-

poglykämie 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 in 200–400 ml H₂O 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 beansprucht 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 auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda. 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. A. Luger hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis. B. Schneeweiß und A.N. Lagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

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(Suppl 1):S109–S17.
3. Abrahamian H, et al. Mental disorders and diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 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. *UpToDate*. 2017.
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. Usman A. Initial potassium replacement in diabetic ketoacidosis: the unnoticed area of gap. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:109.

Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2019)

Julia K. Mader · Johanna Brix · Felix Aberer · Alexander Vonbank · Michael Resl · Thomas R. Pieber · Lars Stechemesser · Harald Sourij

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2019

Zusammenfassung Dieses Positionspapier beinhaltet die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft zum Management von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus während stationärer Aufenthalte und basiert auf aktueller Evidenz zu Blutglukosezielbereichen, Insulintherapie und Therapie mit oralen Antidiabetika während stationärer Aufenthalte. Zusätzlich werden Spezialsituationen wie intravenöse Insulintherapie, begleitende Steroidtherapie sowie die Anwendung von Diabetestechnologie im stationären Bereich diskutiert.

Schlüsselwörter Krankenhausdiabetesmanagement · Insulintherapie · Orale Antidiabetika · Erwachsene mit Diabetes mellitus · Normalstation

J. K. Mader (✉) · F. Aberer · 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. Brix
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, 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

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

Hospital diabetes management (Update 2019)

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 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 – vereinbar mit der globalen Zunahme an Diabeteserkrankungen – auch die Anzahl an Patienten mit Diabetes und Hyperglykämien im Krankenhaus deutlich ansteigt, wobei die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) eine Nüchternblutglukose über 140 mg/dl als Hyperglykämie definiert.

Die sog. 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 Demaskierung einer vorbestehenden Glukosetoleranzstörung darstellt. Unabhängig davon zeigte sich, dass die Stresshyperglykämie in verschiedensten Populationen einen potente-

ren Risikofaktor für gesundheitliche Komplikationen im Krankenhaus darstellt als die Hyperglykämie bei Patienten mit vorbekannter Diabeteserkrankung [1].

Unabhängig vom Vorliegen eines vorbekannten Diabetes mellitus wird die weltweite Prävalenz des Auftretens von Hyperglykämien bei hospitalisierten Patienten auf 20–40% geschätzt [2, 3], wobei kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen in bis zu 70% Hyperglykämien aufweisen. Die Prävalenz hyperglykämischer Episoden während eines Krankenaufenthalts korreliert, wie auch die Diabetesprävalenz, stark mit dem Alter des Patienten. 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 Patienten 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 Patienten mit Hyperglykämien höhere Krankenhauskosten verursachen [11, 12], besteht auch ein höheres Risiko für längere Krankenhausaufenthalte [13, 14]. Zudem zeigte sich, dass Patienten 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 Diabetiker 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 Krankenseinweisung [18].

Blutglukosezielwerte und Blutglukosemessfrequenz bei hospitalisierten Patienten

- Bei anhaltender Hyperglykämie >180 mg/dl besteht die Indikation für eine Insulintherapie.
- Ein Blutglukosezielbereich von 140–180 mg/dl ist für die meisten Patienten anzustreben.
- Ausgewählte Patienten 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.
- Bei chirurgischen Patienten gehen postoperative Infektionen, Wundheilungsstörungen oder eine postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion mit erhöhten Blutglukosewerten einher. Dies gilt sowohl für Hyperglykämien bei Patienten mit vorbekanntem Diabetes als auch für neudiagnostizierte Diabeteserkrankungen und stress- oder medikamentös induzierte Hyperglykämien.
- Die Blutglukosezielwerte sind individuell je nach Komorbiditäten, Begleitmedikation, Ernährungsstatus und Aufnahmegrund festzulegen. Durch eine strikte Blutglukosekontrolle (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 Patientengruppe mit niedrigeren Blutglukosezielwerten. Heterogene Patientenkollektive und Therapieschemata sind für diesbezüglich nach wie vor inkonklusive Empfehlungen verantwortlich. Eine Metaanalyse zeigte beispielsweise eine erhöhte Mortalität bei hospitalisierten Patienten, bei welchen die Blutglukoseeinstellung zu strikt eingestellt wurde [19].
- Die Evidenz für einen eng definierten Blutglukosezielbereich nicht kritisch kranker Patienten außerhalb von Überwachungs- und Intensivstationen 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 Patienten die Indikation für eine Insulintherapie. Unter laufender Insulintherapie wird für den Großteil nicht kritisch kranker Patienten ein Blutglukosezielbereich von 140–180 mg/dl angestrebt. Ein strengerer Blutglukosezielbereich von 110–140 mg/dl kann für ausgewählte hospitalisierte Patienten definiert werden, in diesem Fall ist jedoch 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. Klinisch signifikante Hypoglykämien sind definiert als Blutglukose <54 mg/dl [21].
- Bei terminal kranken Patienten 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 der Patient nicht isst, 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 (jeweils vor und 2 h nach den Hauptmahlzeiten sowie vor dem Schlafengehen) indiziert. Eine intravenöse Insulintherapie ist alle 30–120 min mittels Blutglukosemessung zu evaluieren.

Insulintherapie bei hospitalisierten Patienten

Ein großer Teil der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Diabetes erfolgt nicht wegen der Diabetes-einstellung per se, sondern aufgrund von Komorbiditäten. Eine Folge davon ist, dass während des stationären Aufenthaltes nicht genügend auf die Diabetes-einstellung geachtet wird, speziell wenn sich Patienten nicht auf internistischen Abteilungen befinden. Eine dauerhafte Hyperglykämie ist mit einem schlechteren Outcome bei stationären Patienten 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 Absetzen einer Insulintherapie bei Patienten 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 berücksichtigt 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 Patienten wird dringend empfohlen. Bei Patienten mit nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen sollte die Diabetes-einstellung entsprechend den individuell vereinbarten Therapiezielen erfolgen.

Eine Insulintherapie ist der beste Weg, eine Hyperglykämie bei hospitalisierten Patienten, im speziellen bei kritisch kranken Patienten, 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 Patienten außerhalb von Überwachungs- und Intensivstationen. Dabei ist eine basalorientierte Insulintherapie mit zusätzlicher Gabe von Bolusinsulin bei Patienten mit regelmäßiger Nahrungsaufnahme zu bevorzugen [22, 25]. Obwohl eine Mischinsulintherapie mit 2-mal täglicher Gabe ebenfalls verwendet werden kann, zeigte sich in Studien, dass es dabei zu einem höheren Hypoglykämierisiko kommt [26].

Vor jeder Mahlzeit sollte eine Blutglukosemessung erfolgen. Der Insulintagesbedarf beginnt für die meisten Patienten bei 0,3–0,5 IE/kg Körpergewicht [27, 28]. Startdosen über 0,6–0,8 IE/kg Körpergewicht sind mit einem bis zu 3-fach erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Bei älteren Patienten (>70 Jahre) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert eine angepasste Dosis von 0,2–0,3 IE/kg Körpergewicht das Hypoglykämierisiko [29]. Sollte der Patient nüchtern bleiben müssen (z. B. vor einer Operation) oder nimmt der Patient 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 [30]. Vorzugsweise sollten compu-

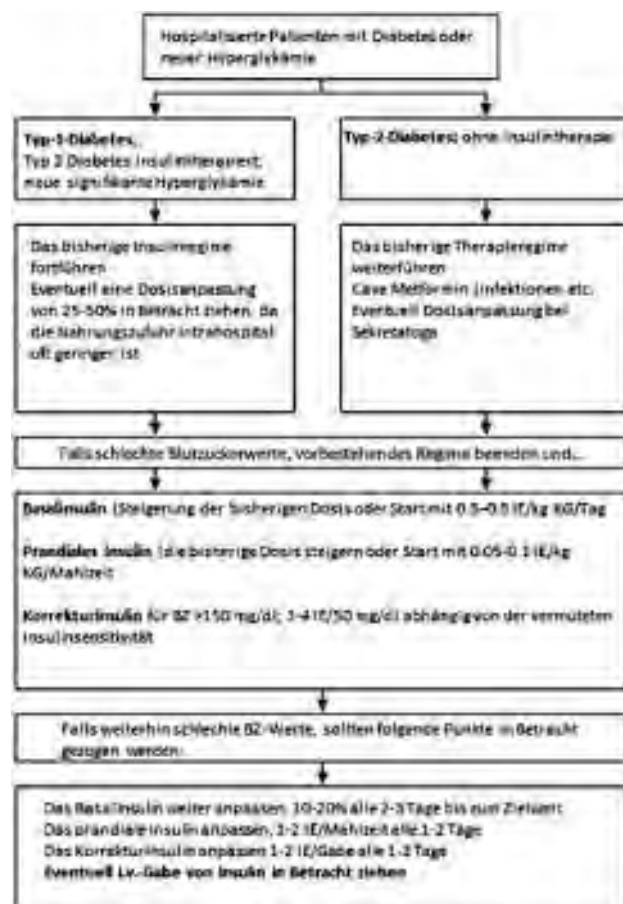


Abb. 1 Algorithmus für das Blutzuckermanagement im intrahospitalen Bereich bei nichtkritischen Patienten. (Adaptiert nach [33]. Zur weiteren Therapie mit oralen Antidiabetika s. weiter unten im Text)

tergesteuerte, automatisierte Systeme, die durch einen computergestützten Algorithmus zu einer schnelleren Verbesserung der Insulintherapie führen und teilweise bereits überzeugende Daten geliefert haben, zur Steuerung der Insulintherapie genutzt werden [31, 32]. Ein möglicher Algorithmus wird in Abb. 1 dargestellt.

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 glulisin, Insulin lispro, faster Insulin aspart) immer unmittelbar vor der Mahlzeit applizieren. Diese werden nach aktuellem Blutglukosewert und Kohlenhydratgehalt der darauffolgenden 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 3-mal täglich vor den Mahlzeiten sowie vor dem Zubettgehen
- 15 min nach einer Hypoglykämie und getroffenen Gegenmaßnahmen
- Bei stabilen Blutglukosewerten und einer Therapie mit oralen Antidiabetika kann eine Reduktion

der Messfrequenz auf 1- bis 2-mal 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 vor den Mahlzeiten und 2 h danach
- Reduktion der Messfrequenz je nach Verlauf der Blutglukosewerte

Intravenöse Insulintherapie

Bei kritisch kranken Patienten auf Intensiv- und Überwachungsstationen, aber auch bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose und/oder hyperglykämischen, hyperosmolaren Entgleisungen sollte primär mittels einer kontinuierlichen intravenösen Insulingabe behandelt werden [34]. 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 intravasale Applikation. In Österreich sind 3 Human- und 3 Analoginsuline mit schnellem Wirkeintritt für die intravenöse Verabreichung verfügbar (Humaninsulin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro).

Die Verabreichung sollte mittels Perfusor mit 50 IE Humaninsulin oder kurz wirksamen Analoga in 50 ml NaCl 0,9% erfolgen. Zahlreiche intravenöse Infusionsprotokolle zeigten sich als effektiv beim Erreichen der Zielwerte mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko [31, 35–37]. Ein mögliches Protokoll wird in Tab. 1 dargestellt [38]. 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 [31, 39].

Tab. 1 Insulininfusionsschema [38]

Blutglukosewert (mg/dl)	Insulindosis (ml/h = IE/h)
<80 mg/dl	Perfusorpause und Kontrolle in 30 min
81–120 mg/dl	0,7 IE/h
121–150 mg/dl	1,0 IE/h
151–180 mg/dl	1,5 IE/h
181–210 mg/dl	2,0 IE/h
211–240 mg/dl	2,5 IE/h
241–270 mg/dl	3,0 IE/h
271–300 mg/dl	3,5 IE/h
301–330 mg/dl	4,0 IE/h
331–360 mg/dl	4,5 IE/h
361–390 mg/dl	5,0 IE/h
391–420 mg/dl	5,5 IE/h
421–450 mg/dl	6,0 IE/h

Bei Patienten 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 Patienten mit einer Ketoazidose kann eine Umstellung erfolgen, wenn der pH sich normalisiert hat und die Blutglukosewerte zufriedenstellend sind. 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 50 % der letzten intravenösen Tagesdosis verwendet. Bei einer Aufnahme der enteralen Ernährung sind die anderen 50 % regelmäßig auf die Hauptmahlzeiten aufzuteilen [34].

Prä- bzw. intraoperatives Management

Für die prä- bzw. intraoperative Phase wird folgendes Vorgehen empfohlen [40, 41].

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 präoperativen 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 Patienten 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 Insulin ist bei Typ-1-Diabetes durchgehend erforderlich, um einer Ketose entgegenzuwirken. Der basale Insulinbedarf ist immer sicherzustellen. Eine alleinige Korrekturinsulingabe ist inadäquat.

Orale Antidiabetika im Krankenhaus

In den meisten Fällen erfolgt eine Spitalaufnahme nicht zur Adaption einer oralen antidiabetischen Therapie. 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 orale Heimtherapie [20]. Bei Umstellung von einer Insulintherapie auf die orale Heimtherapie sollte allerdings die orale 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 orale Heimtherapie auch beibehalten werden [42, 43].

Die Initiierung einer oralen antidiabetischen Therapie zur Behandlung einer Hyperglykämie wird beim hospitalisierten Patienten nicht empfohlen [20, 44].

Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus sollte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme der HbA_{1c}-Wert bestimmt werden.

Prinzipiell können alle oralen Antidiabetika auch beim hospitalisierten, nicht kritisch kranken Patienten 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 forgenweise empfohlen [45, 46]:

1. Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m² können Metformin normal weiternehmen.
2. Patienten mit eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²:
 - a) Bei intravenöser Kontrastmittelgabe bei einer eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² kann Metformin weitergegeben werden.

- b) Bei intraarterieller oder intravenöser Kontrastmittelgabe und einer eGFR von 30–44 ml/min/1,73 m² 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 [45].

Metformin & Niereninsuffizienz

Metformin darf bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bei fehlenden anderen Risikofaktoren für eine Laktatazidose eingesetzt werden [47]. Allerdings sollte es bei Patienten mit einer eGFR von 30–45 ml/min/1,73 m² in reduzierter Dosis mit maximal 1000 mg täglich verwendet werden.

Metformin-assoziierte Laktatazidose

Die Inzidenz der Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA; [46, 48]) wird mit 3 bis 10/100.000 Patientenjahre 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 abdominalen Beschwerden in Verbindung mit Muskelkrämpfen gedacht werden. Eine Blutgasanalyse bestätigt das Ergebnis bei vermindertem pH-Wert und erhöhten Laktatspiegeln (>5,0 mmol/l) [49].

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 des Patienten nicht von der Höhe der Metforminkonzentration ab, sodass die Indikation zur Hämodialyse eher aufgrund eines evtl. auch bestehenden Nierenversagens gestellt wird.

Metformin & Erkrankungen

Bei Patienten, die aufgrund von schweren Infektionen, dekompensierter oder instabiler Herzinsuffizienz, Lebersversagen oder auch schwerer Diarrhö und Exsikkose hospitalisiert wurden, muss Metformin pausiert werden.

Pioglitazon

Pioglitazon darf nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz (durch erhöhte Natriumrückresorption kommt es zu einer Flüssigkeitsretention) und bei eingeschränkter Leberfunktion (ALT >2,5× der Obergrenze des Normbereichs) angewandt werden.

Alpha-Glucosidasehemmer

Alpha-Glucosidasehemmer wirken auf die postprandiale Blutglukose und haben aufgrund ihrer nicht allzu starken Wirksamkeit insbesondere beim hospitalisierten Patienten einen untergeordneten Stellenwert. Bei Patienten mit manifester Leberinsuffizienz sollte Acarbose abgesetzt werden. Bei Niereninsuffizienz kann Acarbose bis zu einer GFR von 25 ml/min verabreicht werden, darunter sind Alpha-Glucosidasehemmer kontraindiziert.

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 beim hospitalisierten Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Eine Studie zeigte mehr Hypoglykämien bei hospitalisierten Patienten unter Sulfonylharnstoffen verglichen zu Kontrollen [50]. Aber auch bei Patienten, 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 Patienten 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 Patienten mit Lebersversagen kontraindiziert.

Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren

Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren haben ein sehr geringes Hypoglykämierisiko und können daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in adaptierter Dosis beim hospitalisierten

Patienten verwendet werden. Erste Studiendaten zeigen auch, dass DPP-IV-Inhibitoren beim hospitalisierten Patienten gemeinsam mit einem Basalinsulin eine gleich gute Blutglukosesenkung erzielten wie Patienten mit einem lang und kurz wirksamen Insulin [51, 52]. Für Alogliptin und Saxagliptin besteht eine Warnung der FDA bezüglich Herzinsuffizienz [53]. Beide Substanzen sollten daher bei hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden. Außerdem sollte bei Patienten mit Pankreopathologien in der Anamnese eine DPP-IV-Inhibitortherapie nicht eingeleitet werden bzw. die Therapie bei Vorliegen einer Pankreaserkrankung langfristig abgesetzt werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) haben ein sehr geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Aufgrund positiver Endpunktdaten für Liraglutide, Albiglutide und Semaglutide (LEADER-Studie, HARMONY-Studie, SUSTAIN-6-Studie) sollte eine bestehende GLP-1-RA-Therapie gerade beim kardiovaskulär kranken Patienten nicht beendet werden [54, 55].

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.

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung kann Liraglutid bis zu einer GFR 15 ml/min/1,73 m² eingeleitet bzw. in einer reduzierten Dosierung beibehalten werden.

SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren haben ein geringes Hypoglykämierisiko, und das auch nur, wenn sie in Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen/Gliniden eingesetzt werden. Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie hat bei kardiovaskulär kranken Patienten einen Überlebensvorteil unter Empagliflozin gezeigt.

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. Patienten mit einem SGLT2-Inhibitor sollen diesen vor Operationen, bei längeren Fastenperioden oder auch bei interkurrenten, schwerwiegenden Erkrankungen, wenn Ketonkörper vorhanden sind, pausieren [56, 57].

Steroidtherapie

Steroide können sowohl über eine Zunahme der Insulinresistenz als auch einer Betazellfunktionsstörung zu einer Hyperglykämie führen [58].

Epidemiologische Studien zeigen, dass im Krankenhaussetting bis zu 86% jener, die orale oder intra-

Tab. 2 Mögliche NPH-Insulindosierung je nach Prednisolonäquivalentdosis

Prednisolonäquivalentdosis (mg)	Insulindosis (IE/kgKG)
≥40	0,4
30	0,3
20	0,3
10	0,1

venöse Glukokortikoide erhalten, zumindest eine hyperglykämische Episode aufweisen [59]. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperglykämie wurden ein Alter >65 Jahre, ein erhöhter BMI, eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, ein HbA_{1c} ≥6,0% vor der Steroidtherapie oder auch eine hohe Steroiddosis identifiziert [60]. In verschiedenen Patientenpopulationen konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer steroidassoziierten Hyperglykämie und dem Outcome der Patienten gezeigt werden [61, 62].

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 [63]). Für länger wirksame Steroide wie Dexamethason oder bei mehrmalig täglichen Gaben bieten sich länger wirksame Basalinsuline (Insulin degludec, Insulin glargin) 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.

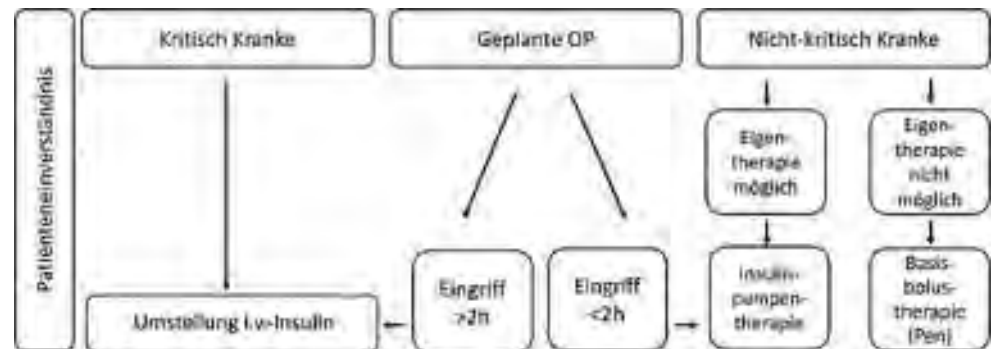
Anwendung von Diabetestechnologie im Krankenhaus

Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosemonitorsysteme finden eine zunehmend breitere Anwendung bei Patienten insbesondere mit Typ-1-Diabetes, in selteneren Fällen werden sie auch von Patienten 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 aktuell noch nicht verfügbar. 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

Patienten, welche körperlich und geistig in der Lage sind, ihre Insulinpumpentherapie selbstständig fortzusetzen, können dies auch während des stationären Aufenthaltes behandeln.

Abb. 2 Umgang mit vorbestehender Insulinpumpentherapie bei stationärer Aufnahme. (Mod. nach Mendez [39])



nären Aufenthalts tun. Allerdings ist es notwendig, dass die betreffenden Krankenhäuser definierte Regeln für deren Anwendung haben, damit eine sichere Anwendung ohne Patientengefährdung gegeben ist. Des Weiteren sollte nach Möglichkeit das Personal Erfahrung im Umgang mit Insulinpumpen haben [64]. Generell haben jedoch die Patienten 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 Patientenzufriedenheit führt [65, 66]. 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 Blutglukoseeinstellung [64]. Kannan et al. konnten zeigen, dass unter Fortsetzung von Insulinpumpentherapie eine vergleichbare Blutglukoseeinstellung ohne vermehrte Hypo- oder Hyperglykämien erreicht werden kann, wenn sie in geeigneten Situationen und bei geeigneten Patienten angewandt wird [67].

Die Abb. 2 stellt dar, unter welchen medizinischen Bedingungen eine Insulinpumpentherapie stationär fortgesetzt werden kann bzw. wann sie (zwischenzeitlich) beendet werden sollte.

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, Blutglukosezielbereich) müssen dokumentiert werden, und die Umsetzung durch den Patienten sollte in regelmäßigen Abständen evaluiert werden. Es muss in zeitnahen Abständen überprüft werden, ob der Patient weiterhin in der Lage ist, die Therapie selbst zu steuern [20, 68].

Die Tab. 3 fasst die Kontraindikationen zur Fortsetzung der Insulinpumpentherapie im Krankenhaus zusammen.

Tab. 3 Kontraindikationen für eine Insulinpumpentherapie unter stationären Bedingungen

Veränderter Bewusstseinszustand (außer bei kurzer Anästhesie)
Patient 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 des Patienten, die Insulinpumpentherapie fortzusetzen
Mangel an Insulinpumpenzubehör
Mangel an qualifiziertem Fachpersonal (Diabetologen, Diabetesberater)
Entscheidung aus medizinischen Gründen

Sollte eine Fortsetzung der Insulinpumpentherapie nicht möglich sein, muss je nach Gesundheitszustand eine Umstellung auf eine subkutane Basalbolustherapie 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 [69].

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 [39].

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 An-

Tab. 4 Umgang mit der Insulinpumpe während diagnostischer Verfahren

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	

wendung im Krankenhaus zugelassen. Dennoch kann es durchaus sein, dass Patienten 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, Hypotonie, Hypothermie, Hypoxie) sowie Medikamente (Acetaminophen, Maltose, Ascorbinsäure, Mannitol, Heparin, Salicylsäure) zusätzlich beeinflusst werden [70, 71].

Studien zeigen allerdings eine gute Übereinstimmung von Werten, die mittels kapillärer POC-Messung und CGM gemessen wurden. Insbesondere die kritische Phase der Nacht könnte durch CGM besser dargestellt werden und möglicherweise sonst nicht erfasste Hypoglykämien darstellen [72].

Nachdem die CGM-Systeme (insbesondere Patientengeräte, 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 Patientenzimmer anschlägt. Dies könnte ein rechtliches Problem sein.

Hinsichtlich Entfernung von Sensoren vor bildgebenden Untersuchungen ist hier dasselbe Vorgehen wie bei der Insulinpumpentherapie indiziert (Tab. 4).

Artificial Pancreas im Krankenhaus

Eine erste Studie untersuchte die Anwendung eines Artificial Pancreas (bestehend aus Insulinpumpe, CGM-System und Steuerungsalgorithmus) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auf der Normalstation. Dabei konnte eine deutlich bessere Blutglukoseeinstellung

ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko als unter subkutaner Insulintherapie erreicht werden [73]. Kommerzielle Systeme wurden unter diesen Bedingungen bisher nicht getestet und sind in Europa zum aktuellen Zeitpunkt auch nicht verfügbar.

Entscheidungsunterstützungssysteme für Diabetesmanagement im Krankenhaus

Bisher erfolgt in den meisten Fällen die Dokumentation von Blutglukosewerten manuell auf den sog. „Diabeteskurven“. Auf diesen wird auch die jeweilige Insulindosis dokumentiert. Oft sind derartige Dokumente schwer leserlich geführt, es kann zu Übertragungsfehlern (Blutglukosewerte, Insulindosen) kommen, und trotz bestehender Guidelines werden Insulindosen aus Angst vor Hypoglykämien nur zögerlich gesteigert [74]. Elektronische Diabetesmanagementsysteme mit integrierter Entscheidungsunterstützung können Blutglukosewerte direkt aus dem Laborinformationssystem importieren, grafisch darstellen und einen Insulindosisvorschlag für den jeweiligen Zeitpunkt geben [75]. Durch derartige Systeme wird das Diabetesmanagement besser visualisiert, es kommt zu einer geringeren Fehlerhäufigkeit und besseren Blutglukoseeinstellung [76, 77]. Aktuell gibt es in Europa ein CE-zertifiziertes System (GlucoTab, decide Clinical Software GmbH), in den USA ist ebenfalls ein System (Glucomander, Glytec) von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt J.K. Mader: Honorare von Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care. Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, B. Braun, Metronom Health, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. J. Brix: Honorare von AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk. F. Aberer: Speaker-Honorare von Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca; Reisehonorare von Sanofi-Aventis, MSD, Takeda. A. Vonbank: Honorare von Amgen, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Bayer, MSD, AstraZeneca, Roche, Sanofi-Aventis. M. Resl: Honorare von Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Dexcom, Boehringer-Ingelheim. 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 hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://>

creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de) 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.

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

Literatur

- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–807.
- 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.
- Morley JE. An overview of diabetes mellitus in older persons. *Clin Geriatr Med*. 1999;15(2):211–24.
- 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.
- 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.
- 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.
- Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1783–8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McCoy RG, Herrin J, Lipska KJ, Shah ND. Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia among U.S. adults with diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2018;32(7):693–701.
- 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.
- 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.
- Australian N-SSiFT, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Canadian Critical Care Trials G, Canadian Critical Care Trials G. 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.
- American Diabetes A. 14. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S144–S51.
- 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.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–31.
- Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et al. Prevalence and distribution of diabetes mellitus in a maximum care hospital: urgent need for HbA1c-screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(2):123–9.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, 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.
- King AB, Armstrong DU. Basal bolus dosing: a clinical experience. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1(2):215–20.
- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, 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.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553–91.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, 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.
- 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.
- Rainer RE, Elsayed H, Aberer F, Beck P, Pieber TR, Donsa K, Plank J, Mader JK. Diabetes management in hospitalized patients with type 2 diabetes (T2D) during fasting periods. *Diabetes*. 2018; <https://doi.org/10.2337/db18-2280>-PUB.
- George S, Dale J, Stanisstreet D, Joint British Diabetes Societies for Inpatient C, Group JMVW. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion in medical inpatients. *Diabet Med*. 2015;32(6):706–13.
- Juneja R, Roudebush C, Kumar N, 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.
33. Inzucchi SE. *Diabetes facts and guidelines.* New Haven: Yale Diabetes Center; 2011.
 34. American Diabetes A. 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. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, 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.
 36. 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 360–352.
 37. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359–67.
 38. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care.* 2004;27(2):461–7.
 39. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of type 1 diabetes in the hospital setting. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10):98.
 40. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):233–43.
 41. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(8):556–69.
 42. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1903–11.
 43. Trencle 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.
 44. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2017;40(4):509–17.
 45. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2527–41.
 46. Deutsche Diabetesgesellschaft. Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus. 2017.
 47. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Deusenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy.* 2012;32(7):613–7.
 51. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, 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.
 52. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, 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.
 53. 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: 3.10.2018.
 54. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44.
 55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
 56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
 57. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222–232.
 58. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med.* 2014;72(2):62–72.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Stauber MN, Aberer F, Oulhaj A, 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.
 62. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Leivestad T, 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.
 63. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469–74.
 64. Cook CB, McNaughton DA, Braddy CM, et al. Management of inpatient hyperglycemia: assessing perceptions and barriers to care among resident physicians. *Endocr Pract.* 2007;13(2):117–24.
 65. Noschese ML, DiNardo MM, Donihi AC, et al. Patient outcomes after implementation of a protocol for inpatient insulin pump therapy. *Endocr Pract.* 2009;15(5):415–24.
 66. Houlden RL, Moore S. In-hospital management of adults using insulin pump therapy. *Can J Diabetes.* 2014;38(2):126–33.
 67. 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.
 68. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract.* 2010;16(5):746–62.
 69. 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.
 70. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Socie-

- ty clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2968–79.
71. Lansang MC, Modic MB, Sauvey R, et al. Approach to the adult hospitalized patient on an insulin pump. *J Hosp Med.* 2013;8(12):721–7.
 72. Schaupp L, Donsa K, Neubauer KM, 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.
 73. Bally L, Thabit H, Hartnell S, et al. Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med.* 2018; <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805233>.
 74. Neubauer KM, Schaupp L, Plank J, 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.
 75. Spat S, Donsa K, Beck P, 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.
 76. Neubauer KM, Mader JK, Holl B, 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.
 77. Donsa K, Beck P, Holl B, 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.

Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2019)

Peter Fasching · Joakim Huber · Martin Clodi · Heidemarie Abrahamian · Bernhard Ludvik

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Das vorliegende Positionspapier beschreibt die Sicht der Österreichischen Diabetes Gesellschaft hinsichtlich des perioperativen Managements von Patienten mit Diabetes mellitus auf Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Dabei wird Bezug genommen auf die präoperative Begutachtung und Vorbereitung sowie auf die perioperative Stoffwechselkontrolle mittels oraler Antidiabetika und/oder injektabler Therapie (Insulin-/GLP-1-Ratherapie).

Schlüsselwörter Diabetes mellitus · Operation · Perioperatives Management · Internistische Freigabe · Internistische Begutachtung · Orale Antidiabetika · Insulintherapie · Stoffwechselkontrolle

Position statement: surgery and diabetes mellitus (Update 2019)

Summary This position statement reflects the opinion of the Austrian Diabetes Association concerning the perioperative management of patients with diabetes mellitus based on the available scientific evidence. The paper covers necessary preoperative examinations from an internal/diabetological point of view as well as the perioperative metabolic control by means of oral antidiabetics and/or insulin therapy.

Keywords Diabetes mellitus · Surgery · Perioperative management · Internal medicine consultation · Oral antidiabetics · Insulin therapy · Metabolic control

Einleitung und Vorbemerkung

Das Thema „Operation und Diabetes mellitus“ umfasst die präoperative Evaluierung des Gesundheitsstatus des Patienten, die präoperative Stoffwechselkontrolle und die perioperative medikamentöse Diabetestherapie.

Zu zahlreichen wichtigen Fragestellungen dieses Themenkomplexes liegen keine randomisierten prospektiven Studien bzw. Metaanalysen vor. Die folgenden Erörterungen bzw. Empfehlungen beziehen sich daher auf in der Literatur verfügbares Expertenwissen (Buchbeiträge, Übersichtsartikel) und auf die klinische Erfahrung der o. g. Autoren. Das folgende Papier kann daher keinen „imperativen“ Leitliniencharakter haben, sondern stellt ein Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft dar, welches versucht, das vorhandene klinische Wissen bestmöglich zusammenzufassen. Das Positionspapier ist bewusst allgemein und kurzgehalten, da beim perioperativen Management von Diabetespatienten jeweils individuell auf den Einzelpatienten und die jeweilige Ope-

P. Fasching (✉)
5. Medizinische Abteilung für Endokrinologie,
Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der
Stadt Wien, Montlearstraße 37, 1160 Wien, Österreich
peter.fasching@wienkav.at

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

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

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung für Diabetologie, Endokrinologie
und Nephrologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien,
Österreich

ration abgestimmt werden muss. Aus diesem Grund beinhaltet das Positionspapier nur grobe Anhaltspunkte für das klinische Handeln, kann jedoch im Einzelfall keine „Rechtssicherheit“ vermitteln.

Zur besseren Lesbarkeit wurde im folgenden Text durchgehend die männliche Geschlechtsform verwendet, wobei sich sinngemäß die dargestellten Aussagen auf beide Geschlechter beziehen.

Präoperative Evaluierung

Die präoperative Evaluierung eines Patienten mit Diabetes mellitus ist prinzipiell analog zu nicht diabetischen Patienten zu sehen. Der Stellenwert internistischer „Operationsfreigaben“ wird kontroversiell gesehen, da die primäre Verantwortung für die Durchführung eines operativen Eingriffes beim behandelnden Chirurgen und narkoseführenden Anästhesisten liegt. Zusammen mit dem Operateur wird das perioperative Gesamtrisiko des Patienten beurteilt und gemeinsam das optimale chirurgische und anästhesiologische Vorgehen definiert [1].

Die aus Sicht der Österreichischen Diabetes Gesellschaft gebotene präoperative internistische Voruntersuchung des Patienten mit Diabetes mellitus soll in erster Linie den allgemeinen Gesundheitsstatus dokumentieren und feststellen, ob vorbestehende Gesundheitsstörungen oder Therapien eine absolute oder relative Kontraindikation für den geplanten Eingriff darstellen. Gegebenenfalls ist die internistische Ausgangssituation bzw. laufende medikamentöse Therapie bezüglich des geplanten Eingriffes zu optimieren.

Die Indikation zur Durchführung eines Akuteingriffes bei vitaler Bedrohung ergibt sich naturgemäß aus der Zusammenschau der klinischen Situation.

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Nichtdiabetiker. Das statistische Risiko für eine bestehende Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der vorbekannten Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System (z. B. koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung, periphere arterielle Verschlusskrankheit), die Nieren und das urogenitale System (z. B. Nierenfunktionseinschränkung in Folge von Nephropathie, Infektionen) sowie die Nerven und Sinnesorgane (periphere und autonome Neuropathie, Retinopathie und Makulopathie).

Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (z. B. arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) [2].

Prinzipiell ist das Ausmaß der präoperativen Evaluierung und Abklärung abhängig von der Größe und Schwere des geplanten operativen Eingriffes sowie der bestehenden bzw. klinisch geschätzten Multimorbidität [1].

In der Regel umfasst eine internistische präoperative Evaluierung eine Erhebung des klinischen Status des Patienten (Schwerpunkte: Herz, Lunge, Carotiden, Extremitäten inklusive Blutdruckmessung an beiden Armen und Pulsstatus der Beine). Neben einer erweiterten Diabetes-spezifischen Anamnese bietet die Bestimmung von Routineparametern (komplettes Blutbild, Entzündungsparameter, Nierenfunktionsparameter inklusive Elektrolyte, Leber- und Lipidbefunde, basales TSH, Harnbefund, Gerinnung) eine gute Abschätzung des Gesundheitszustandes. Zudem ist die Bestimmung des HbA1c-Wertes und der Blutglukosekonzentration (nüchtern oder postprandial bzw. selbsterhobenes Profil) unabdingbar. Anamnestisch ist zudem das Auftreten von Hypoglykämien abzufragen. Die Ableitung eines Zwölffkanal-EKGs in Ruhe ist empfehlenswert bzw. bei entsprechender Anamnese und Klinik erforderlich.

Weiterführende präoperative Untersuchungen (Thoraxröntgen, Echokardiographie, Sonographie der Carotiden, Ultraschalluntersuchung des Abdomens inklusive Nieren, Ergometrie, bildgebende Diagnostik der Koronararterien, Lungenfunktion) sind in Abhängigkeit vom Umfang der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus des Patienten zu erheben [1].

Im Rahmen der präoperativen Evaluierung und der Operationsvorbereitung ist aus diabetologischer Sicht eine funktionierende Informationsübermittlung und Kooperation zwischen vorbehandelndem Arzt, Chirurgen und Anästhesisten zu gewährleisten, da das gewählte Anästhesieverfahren einen wesentlichen Einfluss auf die erforderlichen präoperativen Befunde respektive die prä- bzw. perioperative Therapie hat [1, 3]. Bei komplexen diabetologischen Therapieregimen und/oder beim Vorliegen diabetischer Spätsyndrome ist die Beiziehung eines diabetologisch versierten Arztes geboten [4].

Präoperative Stoffwechselkontrolle

Im Rahmen eines operativen Eingriffes kann es aufgrund der Auslenkung von Stresshormonen und des Auftretens von Entzündungsmediatoren im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu einer Verschlechterung/Entgleisung einer diabetischen Stoffwechsellage kommen. Weiters kann eine Diabeteserkrankung unter diesen Umständen klinisch erstmanifestieren [2, 5].

Patienten mit Diabetes mellitus weisen ein prinzipiell erhöhtes Risiko für Infektionen bzw. für postoperative Infektionskomplikationen auf. Eine rezente Metaanalyse von 14 prospektiven Kohortenstudien ($N=91.094$ Patienten) ergab eine signifikante Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus um 69% (RR 1,69; 95% Confidence Interval (CI), 1,33–2,13) [6]. Eine weitere Metaanalyse von 94 Studien, publiziert zwischen 1986 und 2015, ergab ebenfalls eine Erhöhung des Risikos für postoperative Wundinfektionen um 53% (OR 1,53; 85% Predictive Interval (PI) 1,11–2,12),

wobei die Operationslokalisation, das Studiendesign und der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten keine Einfluss hatte [7]. Das Auftreten postoperativer Infektionen war aber mit Hyperglykämie vor (OR 1,88; PI 0,66–5,34) und nach der Operation (OR 1,45; 95% 0,77–3,04) assoziiert. Bei herzchirurgischen Eingriffen war das postoperative Infektionsrisiko bei Diabetes mellitus mit einer OR von 2,03 signifikant höher als bei den übrigen chirurgischen Eingriffen [8]. Auch das Auftreten postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen ist bei Patienten nach kardialen Eingriffen signifikant erhöht [8].

Eine Analyse klinischer Ergebnisse und medizin-ökonomischer Folgen ergab bei nicht diabetischen Patienten eine höhere Komplikationsrate, wenn postoperativ wiederholt Blutglukosewerte über 180 mg/dl gemessen wurden, während bei diabetischen Patienten mit vorbestehender Insulintherapie die geringsten postoperativen Komplikationen in hyperglykämischen Bereichen zwischen 180 und 240 mg/dl auftraten [9].

Analoge Ergebnisse zum Einfluss der perioperativen Glukosekontrolle ergab eine Cochrane Analyse aus dem Jahre 2012, welche bei Patienten unter intensivierter perioperativer glykämischer Kontrolle keine signifikante Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse, aber eine erhöhte Hypoglykämierate fand [10].

Dennoch ist prinzipiell eine klare Assoziation von chirurgischen Komplikationen zur vorbestehenden chronischen Stoffwechsellkontrolle anzunehmen [11].

Zusätzliche Risikofaktoren für Infektionen stellen ausgeprägte Adipositas bzw. mikro- und makroangiopathische Durchblutungsstörungen und das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie dar.

Präoperativ sollte daher ein HbA1c-Wert von 7% bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patienten, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechsellkontrolle nicht erzielbar ist bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8% liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10% sollten nur bei vitaler bzw. dringlicher Operation durchgeführt werden (Expertenmeinung, Evidenzlage C).

Perioperativ sollen Blutzuckerwerte zwischen 110 und 140 mg/dl angestrebt werden. Blutzuckerwerte über 180 mg/dl auf Intensivstationen bzw. über 200 mg/dl auf der Normalstation sind zu vermeiden bzw. legen die Einleitung einer Insulintherapie nahe [12].

Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisung.

Bezüglich der Güte der Stoffwechsellkontrolle des (perioperativ) intensivmedizinisch zu betreuenden Patienten wird auf das ÖDG-Positionspapier „Therapie der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten“ (Clodi et al.) verwiesen. Der Nutzen einer postopera-

tiven nahe-normoglykämischen Blutzuckerkontrolle kritisch Kranker ist auf Basis von Metaanalysen prospektiver Studien nicht für alle Patientengruppen erwiesen [12].

Laut einer rezenten Übersichtsarbeit ist aber das erhöhte Risiko für postoperatives Delirium oder kognitive Dysfunktion mit chronischer und/oder perioperativer Hyperglykämie positiv assoziiert [13].

Septische Patienten 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 Patienten – relativ gesehen – erniedrigt war [14].

Für isolierte herzchirurgische Eingriffe hingegen scheinen günstige Ergebnisse (inklusive einer verringerten postoperativen Frühmortalität) für eine strikte perioperative Glukosekontrolle laut einer rezenten Metaanalyse nachweisbar [15]. Dies wird auch durch eine rezente Analyse von über 7000 Patienten untermauert, bei welchen das Vorliegen eines Diabetes mellitus und höherer HbA1c-Werte als unabhängiger Risikofaktoren mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis, u. a. höherer 6-Monate Mortalität, schwerwiegenden Komplikationen und einem längeren Spitalsaufenthalt assoziiert war [16].

Dies mag unter anderem dadurch bedingt sein, dass laut einer US-amerikanischen Studie mit mehr als 10 Mio. Patienten, welche sich einer nicht kardiochirurgischen Operation unterzogen hatten, perioperative kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bzw. Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus durchschnittlich um ca. 20% höher lagen (3,3 vs. 2,8%, $p < 0,001$) und über den Beobachtungszeitraum im Gegensatz zu den nichtdiabetischen Patienten hinsichtlich der Frequenz zunahmen [17].

Zudem weisen Daten von über 80.000 diabetischen Patienten aus Hausarztpraxen in England darauf hin, dass sowohl Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2 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 [18].

Perioperative medikamentöse Diabetestherapie

Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für Metformin wird ein Absetzen des Präparates 24–48 h vor dem Operationszeitpunkt bei elektiven Standardeingriffen (z. B. Appendektomie, Cholezystektomie, orthopädische Operationen etc.) laut aktuellem Zulassungstext empfohlen, aber jedenfalls 48 h vor großen Eingriffen mit zu erwartender postoperativer Intensivpflichtigkeit (z. B. Herz-Thorax-Operationen, große abdominelle Eingriffe etc.), um eine allfällige Kumulation von Metformin aufgrund von Nierenfunktionseinschränkung bzw. Nierenversagen zu

verhindern. Zudem verzögert Metformin den Abbau von Laktat in der Leber, welches sich bei größeren Operationen bzw. bei gastrointestinalen Eingriffen vermehrt bilden kann. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Metformin etwa 13 h. Bei sonst gesunden Diabetespatienten genügt vor kleineren Eingriffen ein Pausieren von Metformin am Operationstag [2, 3]. Jedenfalls sollte Metformin postoperativ bis zur Sicherstellung einer adäquaten Nierenfunktion pausiert bleiben.

Sulfonylharnstoffe können bei mangelnder Nahrungszufuhr (z. B. 12-stündiges Fasten präoperativ) Hypoglykämien auslösen. Zudem deuten tierexperimentelle Studien auf eine mögliche ungünstige Interferenz auf Hypoxie-bedingte Vasodilatation hin, was z. B. bei Patienten mit kritischer Koronardurchblutung Probleme verursachen könnte.

Acarbose kann bei manchen Patienten zu vermehrter Darmgasentstehung führen. Gliptine und vor allem subkutan zu verabreichende GLP-1-Mimetika können die Magenentleerung verzögern und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auslösen. Pioglitazon kann vermehrte Flüssigkeitsretention begünstigen und somit zur Volumenüberlastung beitragen.

SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) sollten am Operationstag jedenfalls pausiert werden, ein Wiederansetzen darf postoperativ erst bei stabiler kardiovaskulärer und metabolischer Situation erfolgen, da unter diesem Therapieprinzip gehäuft Fälle euglykämischer Ketosen bei Eintreten kritischer Erkrankung beobachtet wurden [19]. Dabei wurden Operationen als mögliche Auslöser einer euglykämischen Ketose identifiziert [20].

Bei kurzen operativen Eingriffen kann die orale Therapie nach unkompliziertem chirurgischen Verlauf und Aufnahme der Nahrungszufuhr wieder ange setzt werden.

Bei längeren Operationen sollte frühestens am ersten postoperativen Tag die orale Antidiabetikatherapie wiedererordnet werden. Eine Kontrolle der Nierenfunktionsparameter vor neuerlicher Gabe von Metformin ist dabei erforderlich (auch bei Interventionen mit Verabreichung von Röntgenkontrastmittel).

Insulinpräparate sind perioperativ (vor allem bei schweren und längeren Eingriffen mit prothraierter intensivmedizinischer Betreuung) derzeit die einzige therapeutische Option, um Blutzuckerwertewerte zu kontrollieren [2, 3, 5].

Bei großen Operationen mit prothraierter intensivmedizinischer Betreuung ist eine an aktuell gemessene Blutglukosewerte adaptierte intravenöse Verabreichung von kurz wirksamen Insulinanaloga die Therapie der Wahl. In der Regel sind Insulindosen von 1 bis 3 Einheiten Insulin pro Stunde ausreichend, um die Blutglukose zu kontrollieren. Empfehlenswert ist die gleichzeitige Bereitstellung von intravenösen Glukoseinfusionen (ggf. mit Kaliumzusatz), um hypoglykämische Werte rasch korrigieren zu können.

Bei Patienten mit basal unterstützter oraler Therapie (BOT) kann bei Routineoperationen das abendliche bzw. morgendliche Basalinsulin in unveränderter Dosis appliziert werden, nachdem die orale Therapie (s. oben) präoperativ pausiert wurde. Engmaschige Blutglukose-Kontrollen perioperativ sind erforderlich, um allfällige Korrekturen mittels i.v.-Glukoseinfusion bzw. subkutaner zusätzlicher Gabe von rasch wirksamem Insulin bzw. Insulinanaloga zu gewährleisten.

Patienten mit Basis/Bolusinsulintherapie sollen ebenfalls bei Routineoperationen die vorgesehene Basalinsulindosis applizieren. Korrekturen der Blutglukosewerte-Werte erfolgen in Abhängigkeit von engmaschig durchgeführten Kontrollen mittels Glukoseinfusion oder kurzwirksamen Insulins.

Als Faustregel ist davon auszugehen, dass das Kohlenhydratäquivalent einer „Broteinheit“ (BE = 10–12 g Glukose) den Blutglukosewert um 25 bis 50 mg/dl hebt, eine zusätzlich gespritzte Einheit kurzwirksames Insulin den Blutzucker um 25 bis 50 mg/dl senkt (in Abhängigkeit von Insulinresistenz, Verteilungsvolumen und wirksamer Diabetestherapie).

Somit müssen peroral oder intravenös zugeführter BE etwa 1–2 Einheiten kurzwirksamen Insulins (prandiales Insulin) zusätzlich zum Basalinsulin verabreicht werden, um eine Euglykämie zu gewährleisten.

Patienten unter konventioneller Insulintherapie mit einem Mischinsulin sollen bei Routineoperationen auf ein langwirksames Insulin (1 oder 2 × tgl. gespritzt) umgestellt werden, wobei die zu veranschlagende Insulindosis des langwirksamen Insulins etwas zwei Drittel der Standarddosis des ursprünglichen Mischinsulins betragen soll.

Entsprechende Korrekturen mit i.v. Glukose und kurz wirksamem Insulin sind wie oben dargestellt durchzuführen.

Patienten unter Insulinpumpentherapie sind perioperativ in erster Linie mittels einer i.v.-Insulininfusionstherapie zu behandeln. Die Steuerung der vom Patienten benutzten Insulinpumpe ist für nicht versierte Personen zu komplex [21]. Die vorbekannte Basalrate der Pumpe kann als Maßstab für die erforderliche Dosis an kurzwirksamen Insulinanaloga pro Stunde für die i.v.-Infusion herangezogen werden.

Alternativ ist die Umstellung präoperativ von einer Insulinpumpe auf eine Basis/Bolustherapie anzudenken, wobei am Operationstag lediglich das Basalinsulin verabreicht wird.

Zusatzmedikation

Aufgrund der häufig bestehenden Multimorbidität stehen viele Patienten mit Diabetes mellitus unter Begleittherapie mit Herzkreislauf-wirksamen Medikamenten (z. B. Präparate, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen bzw. Betablocker) und unter Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer in dualer Therapie, neue orale Antikoagulationen (NOAKs), Vi-

tamin-K-Antagonisten, niedermolekulare Heparine usw.). Neuere Studien sprechen für einen protektiven Effekt einer perioperativen Betablockertherapie für Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren bei nicht kardialen Eingriffen, aber einen ungünstigen Effekt bei jenen ohne jeglichen Risikofaktor [22]. Andererseits dürfte eine präoperative Statintherapie die postoperative Komplikationsrate bei herzchirurgischen Eingriffen reduzieren [23].

Die Umstellung bzw. Pausierung dieser Medikamente ist in enger Absprache mit dem behandelnden Chirurgen und Anästhesisten zu bestimmen und muss sich am geschätzten Nutzen/Risikoprofil für den Patienten orientieren. Im Zweifelsfall sind spezialisierte Ärzte (z. B. Kardiologen bei Z. n. Stentimplantation) vor elektiven Eingriffen beizuziehen, um einerseits den günstigsten Operationstermin zu wählen bzw. ein optimales Management der gerinnungshemmenden Therapie festzulegen [1].

Empfehlungen

1. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein höheres Risiko für Begleiterkrankungen als gleichaltrige Nichtdiabetiker. Das statistische Risiko für eine bestehende Multimorbidität steigt allgemein mit dem Lebensalter und insbesondere mit der vorbekannten Diabetesdauer. Zu erwartende Begleiterkrankungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System, Nieren, die Nerven und Sinnesorgane. Weiters bestehen häufig Zusatzerkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse A).
2. Präoperative Untersuchungen sind in Abhängigkeit vom Umfang der geplanten Operation bzw. des Gesundheitsstatus des Patienten in enger Kooperation mit Anästhesisten und Chirurgen zu erheben (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
3. Präoperativ sollte prinzipiell ein HbA1c-Wert von 7% bzw. darunter angestrebt werden. Bei Patienten, bei welchen eine derartig strikte Stoffwechselkontrolle nicht erzielbar bzw. aufgrund von begleitender Multimorbidität und fortgeschrittenem Alter nicht geboten ist, sollte der HbA1c-Wert vor geplanten Operationen zumindest unter 8% liegen. Operationen bei HbA1c-Werten von über 10% sollten nur bei vitaler bzw. dringlicher Operation durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzklasse C).
4. Generell sollen orale Antidiabetika am Tag der Operation (zumeist morgens) pausiert werden. Für Metformin und SGLT2-Inhibitoren wird ein präoperatives Pausieren über 24 h (elektiver Standardeingriff) bis 48 h (großer Eingriff) empfohlen. Ein Wiederbeginn der Therapie ist erst nach Stabilisierung der klinischen Akutsituation, Abklingen allfälliger Entzündungen und Normalisierung der Niereninfektion 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 Antidiabetikatherapie wieder verordnet 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 protrahiertem intensivmedizinischer Betreuung) derzeit die einzige therapeutische Option, um Blutzuckerwerte zu kontrollieren (Empfehlungsgrad I, Evidenzklasse C).
6. Ziele der perioperativen Glukosekontrolle sind das strikte Vermeiden schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter hyperglykämischer Stoffwechsellage 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).

Interessenkonflikt P. Fasching, J. Huber, M. Clodi, H. Abrahamian und B. Ludvik geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Österr. Ges. f. Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI). ÖGARI – Quellleitlinie zur präoperativen PatientInnenevaluierung (Juli 2011) inkl. Anamnesebogen ÖGARI vers 1.1.pdf. www.oegari.at. 2011. ARGE Präoperatives Patientenmanagement.
2. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(suppl. 4):53–9.
3. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355:1903–11.
4. Cheisson G, Jaqueminet S, Cosson E, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. The role of the diabetologist. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37:S37–S29. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.10.009>.
5. Reddy P, Duggar B, Butterworth J. Blood glucose management in the patient undergoing cardiac surgery: a review. *World J Cardiol.* 2014;6:1209–17. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i11.1209>.
6. Zhang Y, Theng Q-J, Wang S, Zeng S-X, Zhang Y-P, Bai X-J, Hou T-Y. Diabetes is associated with increased risk of surgical infections: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control.* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.04.003>.

7. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; <https://doi.org/10.1017/ice.2015.249>.
8. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RLJ, Meng D, Gao H, Zhang S, Rao C, Hu S, Zheng Z. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:2073–80. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.02.047>.
9. Greco G, Ferket BS, D'Alessandr DA, Shi W, Horvath KA, Rosen A, Welsh S, Bagiella E, Neill AE, Williams DL, Greenberg A, Brownlyke JN, Gillinov AM, Mayer ML, Keim-Malpasse J, Gupta LS, Hohmann SF, Gelijns AC, O'Gara PT, Moskowitz AJ. Diabetes and the association of postoperative hyperglycemia with clinical and economic outcomes in cardiac surgery. *Diabetes Care.* 2016; <https://doi.org/10.2337/dc15-1817>.
10. Buchleitner AM, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Sola I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007515.pub2>.
11. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Preoperative A1c and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care.* 2014;37:611–6. <https://doi.org/10.2337/dc13.1329>.
12. Griesdale DEG, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180(8):821–7.
13. Hermanides J, Qeva E, Preckel B, Bilotta F. Perioperative hyperglycaemia and neurocognitive outcomes after surgery: a systematic review. *Minerva Anestesiol.* 2018; <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12400-X>.
14. Magee F, Bailey M, Pilcher DV, et al. Early glycemia and mortality in critically ill septic patients: interaction with insulin-treated diabetes. *J Crit Care.* 2018;45:170–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.012>.
15. Haga KK, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:3.
16. Yong PH, Weinberg L, Torkamani N, et al. The presence of diabetes and higher HbA1c are independently associated with adverse outcomes after surgery. *Diabetes Care.* 2018;41:1172–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-2304>.
17. Newman JD, Wilcox T, Smilowitz NR, Berger JS. Influence of diabetes on trends in perioperative cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2018;41:1268–74. <https://doi.org/10.2337/dc17-2046>.
18. Critchley JA, Carey IM, Harris T, et al. 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;41:2127–35. <https://doi.org/10.2337/dc18-0287>.
19. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis. A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38:1687–93. <https://doi.org/10.2337/dc15-0843>.
20. Bonora BM, Avogara A, Fadini GP. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:25–33. <https://doi.org/10.1111/dom.13012>.
21. Nassar AA, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr Pract.* 2011;29:1–22.
22. Friedell ML, Van Way CW 3rd, Freyberg RW, Almenoff PL. β -blockade and operative mortality in noncardiac surgery: harmful or helpful. *JAMA Surg.* 2015;150:658–63. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.86>. CrossRefPubMedGoogle.
23. Barakat AF, Saad M, Abuzaid A, Mentias A, Mahmoud A, Elgandy IY. Perioperative statin therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.070>.

Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen (Update 2019)

Martin Clodi · Michael Resl · Heidemarie Abrahamian · Bernhard Föger · Raimund Weitgasser

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Bei kritisch kranken Patienten kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche eindeutig mit einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert ist. Der aktuell verfügbaren Datenlage entsprechend sollte eine intravenöse Insulintherapie bei Blutzuckerwerten >180 mg/dl begonnen werden und ein Zielbereich zwischen meist 140–180 mg/dl angestrebt werden.

Schlüsselwörter Hyperglykämie · Stresshyperglykämie · kritisch Kranke · Blutzuckertherapie

Treatment of hyperglycemia in adult, critically ill patients (Update 2019)

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 (✉)
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Seilerstätte 2, 4021 Linz, Österreich
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, Johannes Kepler Universität Linz, 4040 Linz, Österreich
martin.clodi@clodi.at

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

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

B. Föger
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich
Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Diese Leitlinie wurde für die Therapie von erwachsenen, kritisch kranken PatientInnen erstellt. Seit dem Jahr 2012 haben sich basierend auf der nun aktuellen Datenlage die prinzipiellen Empfehlungen nicht wesentlich verändert.

Bei akut kranken Patienten kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche die Mortalitätsrate unabhängig von einem vorbekanntem Diabetes mellitus erhöht. Generell bewirkt die Hyperglykämie eine Vielzahl an Komplikationen wie beispielsweise eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate oder eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen. Des Weiteren wirkt die Hyperglykämie proinflammatorisch und verzögert die Wundheilung [1].

Die Dekompensation eines bereits vorhandenen Diabetes ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Hyperglykämien bei kritisch kranken Patienten. Generell werden drei unterschiedliche Ätiologien in der Literatur beschrieben:

- Patienten mit bereits bekanntem Diabetes,
- Patienten mit noch unerkanntem Diabetes,
- krankheitsassoziierte Hyperglykämie, welche nach Entlassung nicht mehr nachweisbar ist.

Eine Unterscheidung der beschriebenen Ätiologien kann mit Hilfe der Anamnese bzw. des HbA1c-Wertes erfolgen, wobei bei einem HbA1c-Wert $>6,5\%$ mit hoher Sicherheit von einem primär bekannten bzw. unerkanntem Diabetes auszugehen ist [2].

Aus heutiger Sicht ist nicht eindeutig geklärt, ob die Hyperglykämie während eines Aufenthaltes auf der Intensivstation immer als Prädiabetes zu werten ist, da nur ein geringer Anteil dieser Patienten nach Entlassung tatsächlich einen manifesten Diabetes mellitus entwickelt. Dennoch ist nach vollständiger Genesung eine formelle Diagnostik erforderlich.

In Analogie zu den aktuellen Konsensus-Statements der American Diabetes Association und der Endocrine Society sollte eine Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten ab Blutglukosewerten ≥ 180 mg/dl initiiert werden. Nach Beginn der Insulintherapie liegt der Glukose-Zielbereich zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl. Basierend auf der heute verfügbaren Datenlage gilt die kontinuierliche Insulininfusion nach wie vor als Mittel der Wahl für die optimale Blutzuckertherapie [2, 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 intensiviertere Therapiegruppe (81–108 mg/dl), und eine Standard-Therapiegruppe (144–180 mg/dl) randomisiert. Die Patienten der intensivierten Therapiegruppe hatten verglichen mit den Patienten der Standardgruppe eine signifikant höhere 90-Tage-Mortalitätsrate (27,5% vs. 24,9%). Dieser Effekt war unabhängig von der Art der Intensivstation (intern oder chirurgisch). Die Frequenz schwerer Hypoglykämien war in der intensivierten Therapiegruppe mit 6,8% signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 0,5%. Die genauen Ursachen für die gesteigerte Mortalität in der intensivierten Therapiegruppe sind allerdings unklar [7].

Entgegen dieser Ergebnisse konnte eine Studie von Van den Berghe und Kollegen eine Reduktion der Mortalität durch eine intensiviertere 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 intensiviertere Insulintherapie, zeigen [4].

Die meisten Studien haben belegt, dass eine intensiviertere Therapie das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich erhöht.

Entsprechend dieser Metaanalyse und den Daten von Van den Berghe profitieren gerade Patienten chirurgischer Intensivstationen am meisten von einer strikten Blutglukosekontrolle (Relatives Risiko 0,63).

Bei Patienten internistischer Intensivstationen lag das relative Risiko bei 1,0. Somit konnten weder vorteilhafte noch negative Effekte dargestellt werden.

In jedem Fall sollte bei diesen Patienten ein Blutzuckerwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden [3].

Dies gilt besonders deshalb, weil gerade bei intensivpflichtigen Patienten zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien vorliegen. Zu diesen Faktoren gehören ein reduzierter Ernährungszustand, Komorbiditäten, wie Herzinsuffizienz, Leber- und Niereninsuffizienz, Malignome, Infektionen oder Sepsis. Weiter können Hypoglykämien durch plötzliche Reduktion von hohen Glukokortikoidtherapiedosen, Übelkeit und Erbrechen und Modifikationen der enteralen und parenteralen Therapie getriggert werden (z.B. Pausieren 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.

Zur Vermeidung von Hyperglykämien nach Beendigung der intravenösen Insulintherapie wird die Anwendung eines standardisierten Transitionsprotokolls 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 Blutzuckerwerte zwischen 140–180 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel A).
- In bestimmten Kollektiven (chirurgische Intensivstation, elektive Eingriffe) sollten Blutzuckerwerte zwischen 110–140 mg/dl angestrebt werden (Evidenzlevel C).

- Die intravenöse Insulintherapie gilt als Mittel der Wahl bei kritisch kranken Patienten.
- Regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerwerte; besonders bei Patienten mit hohem Risiko für Hypoglykämie (Evidenzlevel B):
 - Parenterale Ernährung,
 - Glukokortikoidtherapie,
 - Immunsuppressive Medikamente,
 - Octreotid.
- HbA1c-Bestimmung (bei Aufnahme).
- Formelle Glukosediagnostik nach Transfer oder Entlassung.
- Rasches, effektives Management von Hypoglykämien.

Interessenkonflikt M. Clodi hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier. M. Resl hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis, Novo Nordisk. H. Abrahamian hat Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk, Servier, Merck Sharp & Dohme. B. Föger hat in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MEDA, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis. R. Weitgasser hat von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mit-

glieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda.

Literatur

1. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1089–101.
2. American Diabetes, A., 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019. 42(Suppl 1): p. S173–S181.
3. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest*. 2016;126(1):23–31.
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.

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

Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (Update 2019)

Alexandra Kautzky-Willer · Jürgen Harreiter · Heidemarie Abrahamian · Raimund Weitgasser · Peter Fasching · Fritz Hoppichler · Monika Lechleitner

Online publiziert: 12. April 2019
© Der/die Autor(en) 2018

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 Screening, Diagnose und Behandlungsstrategien sowie die Entwicklung von Komplikationen und die Mortalitätsraten.

Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel, die Regulation von Energiehaushalt und Körperfettverteilung sowie damit assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen werden stark von Steroid- und Sexualhormonen beeinflusst. 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 Inflamationsparameter, 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 PCOS sowie höhere An-

A. Kautzky-Willer (✉) · 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

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus
Salzburg – Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität, Salzburg, Österreich

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

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

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

drogenspiegel stellen bei Frauen, das Vorhandensein einer erektilen Dysfunktion oder erniedrigter Testosteronspiegel bei Männern, wichtige geschlechtsspezifische Diabetesrisikofaktoren 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 2019)

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 screening, diagnostic and treatment strategies 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, unfavorable 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 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 2016 bei 84,0 Jahren und bei Männern bei 79,1 Jahren mit einem gering höheren jährlichen Anstieg der Männer im Vergleich zu Frauen. Der prozentuelle Anteil der gesunden Lebensjahre ist in Österreich niedriger als im EU-Durchschnitt und bei Frauen niedriger als bei Männern. Die Diabetesprävalenz von 20- bis 79-jährigen Frauen lag 2017 bei geschätzt 8,4 %, was geringfügig niedriger ist als jene der Männer mit 9,1 %. Weltweit haben etwa 17 Millionen mehr Männer Diabetes als Frauen (IDF Diabetes Atlas eighth edition 2017). Diabetes ist bei Frauen der stärkste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die insgesamt 45,4 % der Todesursachen der Frauen und 36,8 % der Männer in Österreich 2016 ausmachten. 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 nichtdiabetischen Gruppen gleichen Geschlechts [2].

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 Auftre-

ten von Übergewicht und Diabetes bei Frauen stärker ist als bei Männern [3].

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. Männer scheinen häufiger im mittleren Lebensalter und bei niedrigerem Body Mass Index (BMI) als Frauen einen Diabetes zu manifestieren [4]. Europäische populationsbezogene Verlaufsbeobachtungen weisen auf eine zwischen den Geschlechtern vergleichbare (Bruneck Study) oder für Männer höhere (KORA S4/F4 Cohort Study) Diabetesinzidenz hin [4].

Bezüglich des Stadiums „Prädiabetes“ liegt bei Frauen häufiger das Stadium der gestörten Glukosetoleranz vor, während bei Männern die erhöhte Nüchtern glukose überwiegt [4]. 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 [5]. Zur höheren Rate an gestörter Glukosetoleranz (IGT) von Frauen könnten deren geringere Körpergröße und fettfreie Masse sowie eine verlängerte Darmglukoseaufnahme beitragen [6].

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 [4]. 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 [7]. Bei Frauen ist der Bauchumfang ein besserer Prädiktor für Diabetes als der BMI.

Sexualität

Die Ätiologie von Sexualfunktionsstörungen ist multikausal und betrifft v. a. 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 v. a. bei Männern als Ursache einer erektilen Dysfunktion (ED) sehr gut dokumentiert. Da in der Regel sowohl eine endotheliale Dysfunktion als auch Atherosklerose bei Gefäßen mit kleinem Lumen früher klinisch manifest werden als bei Gefäßen mit größerem Lumen, wie z. B. Koronargefäßen, wird bei Vorliegen einer ED ein umfassendes Screening auf Makroangiopathie, insbesondere auf koronare Herzkrankheit, empfohlen [8]. Die ED stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit einen unabhängigen Marker für das kardiovaskuläre Risiko dar [4, 9]. Auch die diabetische Polyneuropathie kann zu Sexualfunktionsstörungen beim diabetischen Mann beitragen, sowohl als Manifestation im peripheren als auch im autonomen Nervensystem. Oxidativer Stress, gestörter Sorbitol-Stoffwechsel und Mangel an Nervenwachstumsfaktoren spielen unter anderem dabei eine wichtige Rolle [10]. 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 Adipositas sind wesentliche Faktoren eines Testosteronmangels bei diesen Patienten [4, 9].

Bei Frauen mit Diabetes liegen wahrscheinlich aus Gründen der schwierigeren Quantifizierung von Sexualfunktionsstörungen wesentlich weniger Studien zu diesem Thema vor. Die kausalen pathophysiologischen Zusammenhänge sind ähnlich wie beim diabetischen Mann gelagert. Als Pendant zur männlichen ED wird in rezenten Publikationen die ED der Klitoris genannt, deren Ursachen vielfältig sind. Ähnlich wie beim Mann werden endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose, Störungen der genitalen Innervation und Veränderungen im Hormon- und Neurotransmittermuster beschrieben. Darüber hinaus sind bei Frauen auch noch mechanische Irritationen der Schleimhäute durch unmittelbare Auswirkungen der Glykämie mit Beeinträchtigungen der Lubrikation zu berücksichtigen [11]. Die Prävalenz weiblicher sexueller Dysfunktion ist bei Frauen mit Diabetes erhöht, wird aber meist im Diabetesmanagement nicht berücksichtigt und dementsprechend nicht diagnostiziert oder behandelt [12]. Verminderte sexuelle Appetenz („hypoactive sexual desire disorder“ [HSDD] oder „female sexual interest/arousal disorder“ – Nomenklatur nicht einheitlich) ist das am häufigsten geäußerte Problem.

Eine bescheiden wirksame medikamentöse Therapie mit Flibanserin ist möglich, jedoch ist zur optimalen Versorgung eine multidisziplinäre Vorgehensweise erforderlich [12]. Bei Verschreibung von Flibanserin muss eine Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen wie schwere Hypotonie, Schwindel, Synkope und Somnolenz v. a. in Zusammenhang mit Alkoholeinnahme, erfolgen [12]. Studien zur Wirksamkeit von Flibanserin bei Frauen mit Diabetes liegen bisher nicht vor, weshalb eine Verschreibung vom behandelnden

Arzt in Absprache mit der Patientin hinsichtlich des geringen zu erwartenden Effekts und der möglichen schweren Nebenwirkungen und Kosten abzuwägen ist [12]. 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 diabetischen Männern als auch bei diabetischen Frauen eine Rolle. Dabei stehen v. a. bestimmte Antidepressiva mit Auswirkungen auf den Prolaktinstoffwechsel und reduzierter Bildung von Sexualhormonen im Fokus des Interesses. Da bei Patienten mit Diabetes bei ca. 18 % eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt, bei diabetischen Frauen häufiger als bei diabetischen Männern, ist das jeweilige Antidepressivum sorgfältig auszuwählen, um Nebenwirkungen abzuwenden [13].

Als Screeningmethode empfiehlt sich bei diabetischen PatientInnen zumindest einmal jährlich das sorgfältige Erheben einer Sexualanamnese. Für die ergänzende Diagnostik bieten sich validierte Fragebögen wie International Index of Erectile Function-5-Score (IIEF5) für Männer [14] und Female Sexual Function Index (FSFI) für Frauen an [15]. 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 v. a. 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 [10].

Bei psychischer Ursache der Sexualfunktionsstörung kommt psychotherapeutischen Interventionen eine wesentliche Bedeutung zu.

Bei Männern kann eine ED ein frühes Zeichen einer Stoffwechselstörung oder auch eine Spätkomplikation sein (s. auch Kapitel „Diabetische Polyneuropathie“). In Studien weist die Hälfte aller Männer mit einer ED ein metabolisches Syndrom auf. Niedrigere Testosteronspiegel kennzeichnen Männer mit Diabetes mit ED und können der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes vorangehen [4, 9]. Eine ED bei Diabetes kann auf eine asymptomatische koronare Herzkrankheit (KHK) hinweisen und sogar ein deutlich gesteigertes kardiovaskuläres Mortalitätsrisi-

ko anzeigen. Deshalb ist in der Anamnese sowohl die Frage nach Vorliegen einer ED bei allen Männern mit Prädiabetes oder Diabetes obligat als auch eine weitere vaskuläre Abklärung bei positivem Befund.

Lebensstil und Prävention

Lebensstilmaßnahmen können bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der Hyperglykämie und Risikoreduktion für Diabetes beitragen [9]. Acarbose wirkte bei älteren normal- bis übergewichtigen Frauen ohne Hypertonie besser, Metformin v. a. bei jüngeren adipösen Männern mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten [5]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilintervention das Diabetesrisiko bei Männern und Frauen nach 3 Jahren gleichermaßen um etwa 40 % senkt [16]. Im Follow-up der Da-Qing-Studie nach über 20 Jahren wurde eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 70 % und der allgemeinen Mortalität um 50 % bei Frauen im Lebensstilinterventionsarm im Vergleich zu weiblichen Kontrollen ohne Lebensstilmaßnahmen gesenkt. Bei Männern konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

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 [4, 17]. Dies bestätigt sich auch bei manifestem Diabetes und könnte zum besonders stark erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Frauen beitragen [15, 18].

Des Weiteren wurde für Frauen bestätigt, dass anamnestisch erhobene reproduktive Faktoren (Parität, Zyklusunregelmäßigkeiten, Präeklampsie, frühe Menopause) sowie insbesondere eine Anamnese eines früheren GDM mit dem Ausmaß der aktuellen Stoffwechselstörung eng assoziiert sind [9]. 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 [19].

Diese Daten unterstützen bei Frauen die Wichtigkeit der gynäkologisch/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 Insulinresistenz und erhöhte Androgenspiegel charakterisiert ist, als geschlechtsspezifischer Risikofaktor für einen Prädiabetes oder Diabetes hervorzuheben, der unbedingt bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung abgeklärt werden soll. Demgegenüber stehen Män-

Tab. 1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der multifaktoriellen medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes [23, 36]

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
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
Statine	Häufiger Nebenwirkungen bei älteren Frauen mit niedrigem Körpergewicht
Thrombozytenaggregationshemmer	Nicht geeignet zur Herzinfarktprimärprävention bei Frauen Verminderte Schlaganfallprävention bei Männern
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
<i>SGLT2</i> Sodium-Glucose Co-Transporter 2, <i>ACE</i> Angiotensin Converting Enzyme	

ner mit niedrigem Testosteronspiegel, die ebenso ein erhöhtes Risiko für Diabetes aufweisen und auch in Screeningmaßnahmen einbezogen werden sollten (s. auch Leitlinie Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention) [9].

Krankheitsbewältigung

Psychosoziale Faktoren beeinflussen die Krankheitsbewältigung und Coping-Strategien bei Männern und Frauen unterschiedlich [20]. 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 [21].

Orale Antidiabetika, GLP-1-Analoga und Insulin

Bezüglich der Effekte der antihyperglykämischen Medikamente sind nur wenige Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt (Tab. 1). Vergleichbare Effekte der glukosesenkenden Wirkung bzw. das Fehlen von Interaktionen mit dem Geschlecht wurden berichtet. Frauen erreichen unter Therapie weniger häufig die HbA_{1c}-Ziele trotz höherem Risiko für Hypoglykämien [22]. Im Nebenwirkungsprofil einiger Medikamente gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede (Tab. 1). So weisen postmenopausale Frauen unter Glitazotherapie häufiger Knochenbrüche auf. Die Ursache für diesen Geschlechtsdimorphismus ist bisher unklar. In der neuen 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-Therapie

3-fach höher als bei Männern, unter Therapie bei beiden Geschlechtern verdreifacht), v. a. wenn schon früher rezidivierend Infektionen im Urogenitalbereich aufgetreten sind. Unter Basalinsulintherapieinsatz wurden besonders bei nur leicht übergewichtigen Frauen häufiger schwere Hypoglykämien beschrieben [22], 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 Nüchternblutdruck und Blutdruck bei Frauen beschrieben. Sowohl bei EMPA-REG als auch bei LEADER und SUSTAIN waren weniger Frauen eingeschlossen (weiblicher Anteil jeweils 28,5 %, 35,7 %, 39,3 %), die auch weniger kardiovaskuläre Ereignisse im Beobachtungsverlauf zeigten. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion war bei der Subgruppe Frauen in allen 3 oben genannten Studien (EMPA-REG, LEADER, SUSTAIN) nicht signifikant, obwohl keine Interaktion mit dem Geschlecht gefunden wurde und positive Trends bestätigt werden konnten [23]. Diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen könnten natürlich durch die geringere Anzahl an Studienteilnehmerinnen und damit verbunden mit einer niedrigeren statistischen Power bedingt sein.

Multifaktorielles Risikomanagement

Frauen mit Diabetes erreichen weniger häufig die leitlinienkonformen Therapieziele für HbA_{1c}, Blutdruck und/oder Lipide [23, 24]. 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 Ordnungsmodus, 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

Tab. 2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei diabetesassoziierten Komplikationen und Komorbiditäten. (Nach [4, 37])

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
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
Schlaganfall	Frauen: 27 % höheres relatives Risiko für Schlaganfall, letale und nicht letale Events
<i>GDM</i> Gestationsdiabetes	

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 (s. Leitlinie Diabetes und Rauchen, Alkohol).

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 [23, 25].

Statine wirken bei Frauen und Männern annähernd gleich [26]. In einer rezenten und bisher größten Metaanalyse konnte für beide Geschlechter ein vergleichbarer Benefit hinsichtlich vaskulärer und nicht-vaskulärer Outcomes durch Atorvastatin und Rosuvastatin in der primären und sekundären Prävention beobachtet werden [27]. 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 [28].

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 [29]. 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 wird neuerdings bei Frauen mit Diabetes über 50 und zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor und ohne erhöhtes Blutungsrisiko eine Therapie mit ASS (75–162 mg/Tag) ebenso wie für Männer empfohlen (Evidenzlevel B–C) [30, 31].

Komplikationen und Komorbiditäten

Makrovaskuläre Komplikationen

Während bei diabetischen ebenso wie bei den nicht-diabetischen Männern die kardiovaskuläre Mortalität im letzten Jahrzehnt abnahm, bleibt die Rate bei Frauen mit Diabetes unverändert hoch oder steigt sogar tendenziell an [4, 32]. Ein höheres Risiko für Tod durch KHK ist bei Frauen mit Diabetes bekannt (Tab. 2). Nach einem Myokardinfarkt haben Frauen eine schlechtere Prognose. Die Symptome eines akuten Koronarsyndroms sind bei Frauen oft komplex und untypisch mit stärkerer vegetativer Ausprägung (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Hals-, Kiefer- oder Rückenschmerzen etc.) und werden deshalb 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. Frauen leiden öfter unter einer diastolischen, Männer öfter unter einer systolischen Dysfunktion.

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, da v. a. bei jüngeren Frauen mikrovaskuläre funktionelle Störungen überwiegen. 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).

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 [33]. Außerdem ist bei beiden Geschlechtern das Risiko für Pankreaskarzinome, Darmkrebs und Leberkrebs deutlich erhöht. Frauen mit Diabetes nehmen seltener an Vorsorgeuntersuchungen (Mammographie) teil [34]. 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 [35]. 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. Es soll deshalb bei beiden Geschlechtern regelmäßig auf das Vorliegen einer Depression geprüft werden (s. 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 gewährleistet werden. Insbesondere ist auf eine konsequente leitlinienkonforme Therapie modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern zu achten.

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. J. Harreiter hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: AstraZeneca, Novo Nordisk, Takeda. H. Abrahamian hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel. R. Weitgasser hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel. P. Fasching hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel. F. Hoppichler hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel. M. Lechleitner hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Honorare erhalten: AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi-Aventis.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

Literatur

1. Legato MJ, Gelzer A, Golland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med.* 2006;3(2):131–58.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829–41.
3. Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, Rieder A. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. *BMC Public Health.* 2012;12:392.
4. 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.
5. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):631–48.
6. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, Krebs M, Promintzer-Schifferl M, Kautzky-Willer 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.

7. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105–20.
8. Tamas V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:223–32.
9. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:220.
10. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(3):141–58.
11. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli A, 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.
12. 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.
13. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 3):35–43.
14. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822–30.
15. 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.
16. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(2):242–54.
17. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*. 2007;30(2):354–9.
18. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, 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.
19. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, 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.
20. Kaceroovsky-Bielez G, Lienhardt S, Hagenhofer M, Kaceroovsky M, Forster E, Roth R, et al. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52(5):781–8.
21. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Volzke H, Meisinger C, Thorand B, 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.
22. Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R. 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.
23. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:230–41.
24. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemmer G, Hudson S, 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.
25. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1389–91.
26. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121(9):1069–77.
27. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, 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.
28. 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.
29. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1293–304.
30. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, 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.
31. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86–S104.
32. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdts E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24–34.
33. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(1):11–24.
34. Lipscombe LL, Hux JE, Booth GL. Reduced screening mammography among women with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2090–5.
35. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, Luger A, Kautzky-Willer A. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. *Gend Med*. 2012;9(3):187–96.
36. Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender differences in cardiovascular drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):403–10.
37. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Mann oder Frau: Ist das bei Diabetes relevant? *MMW Fortschr Med*. 2017;159(11):61–9.

Migration und Diabetes (Update 2019)

Kadriye Aydinkoc-Tuzcu · Karin Schindler · Sebahat Sat · Faize Berger · Bernhard Ludvik · Peter Fasching

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Zusammenfassung Die nachfolgenden Empfehlungen verstehen sich als Ergänzungen zu den generellen vorliegenden Leitlinienempfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und beziehen sich auf Patienten mit Migrationshintergrund. Die allgemeinen Zielwerte und Therapieprinzipien gelten auch bei dieser Personengruppe. Das Erreichen mancher Zielwerte kann aufgrund allgemeiner Barrieren (Sprache, soziokultureller und -ökonomischer Hintergrund, Bildungsgrad etc.) schwieriger sein. Der Artikel beinhaltet demographische Grundlagen, Empfehlungen hinsichtlich der Patientenbetreuung und der Diabetesschulung, sowie Therapiedosisierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan.

Einen besonderen Fall stellt der Fastenmonat Ramadan dar. Hierbei bedarf es besonderer Kenntnisse in der Betreuung des Patienten und dem Umgang mit der Therapie, die individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein sollte. Diesbezüglich wurde von der IDF (International Diabetes Federation) und von DAR (Diabetes and Ramadan International Alliance) eine Praxisempfehlung herausgegeben.

Schlüsselwörter Migration · Diabetes mellitus · Medikamentöse Therapie · Schulung · Ramadan

Migration and diabetes (Update 2019)

Summary The article deals with the demographic data of migration in Austria and with therapeutic advice concerning drug therapy and diabetes education for patients with migration background. In this context sociocultural specifics are discussed. These suggestions are seen complementary to the general treatment guidelines of the Austrian Diabetes Association. The fasting month Ramadan is widely practiced by the Muslim population worldwide. Ensuring the optimal care of the many people with diabetes who fast during Ramadan is crucial. The IDF-DAR Practical Guidelines (International Diabetes Federation – Diabetes and Ramadan International Alliance) provide healthcare professionals with relevant background information and practical recommendations to enable them to help patients with diabetes participate in fasting during Ramadan while minimizing the risk of complications.

Keywords Migration · Diabetes mellitus · Drug therapy · Education · Ramadan

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

K. Aydinkoc-Tuzcu (✉) · P. Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie,
Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der
Stadt Wien, Montlearstraße 37, 1160 Wien, Österreich
kadriyeaydinkoc@yahoo.de

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

S. Sat
Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG,
Düsseldorf, Deutschland

F. Berger
Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG,
Ratingen, Deutschland

B. Ludvik
Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie,
und Department für Nephrologie, Krankenhaus
Rudolfstiftung, Wien, Österreich

Definition

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

Datenlage

In europäischen und amerikanischen Studien konnte gezeigt werden, dass Prävalenz und Inzidenz von Typ-2-Diabetes und die damit verbundene Mortalität bei Migranten meist höher ist als bei der einheimischen Bevölkerung [3]. Des Weiteren erkrankten 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 [4].

Es konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass bei diversen ethnischen Gruppen in Europa die Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Migranten um das 2- bis 5-fache höher ist als bei der einheimischen Bevölkerung [5].

Demographie

Laut Statistik Austria leben in Österreich 8.795.073 Menschen, davon sind insgesamt 1.898.000 als Migranten registriert. Das macht einen Anteil von etwa 22 % aus [6].

Die Gruppe der Zuwanderer erster Generation umfasst ca. 1.415.000 Personen, jene der Zuwanderer zweiter Generation zählt ca. 483.100 Personen. Die größte Gruppe kommt aus Deutschland mit 181.600 Personen, gefolgt von 118.500 serbischen und 116.800 türkischen Staatsangehörigen. Auf den Plätzen vier und fünf rangieren Personen aus Bosnien und Herzegowina sowie Rumänien mit 94.600 Personen. Auf den Rängen sechs bis zehn finden sich die Staatsangehörigen aus Kroatien, Ungarn, Polen, Afghanistan, Syrien und der Slowakei. Weitere zahlenmäßig wichtige Nationalitäten bilden Migranten aus der russischen Föderation, Italien, Bulgarien, Kosovo und Mazedonien [6].

Prävalenz

In Österreich wird die Gruppe der an Diabetes mellitus erkrankten Personen derzeit auf 515.000 bis 809.000 Menschen geschätzt (ca. 7 bis 11%). Die Summe inkludiert dabei 368.000 bis 515.000 ärztlich diagnostizierte Diabetesfälle (ca. 5 bis 7%) sowie geschätzte 147.000 bis 294.000 Diabetiker (ca. 2 bis 4%). In der Gruppe der 0- bis 14-Jährigen wird für Österreich ein Diabetikeranteil von etwa 0,1 % angenommen (ca. 1600 Kinder) [7].

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 Patienten ausgegangen wird [8].

In Wien konnte anhand einer Patientenbefragung eine Diabetesprävalenz von 10 % bei türkischen Migranten bestätigt werden. Jeder dritte Befragte hatte ein erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre an Diabetes zu erkranken [9].

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 [10].

Mögliche Barrieren in der Diagnostik und Therapie von Migranten mit Diabetes

Migranten haben, bedingt durch den anderen kulturellen und individuellen Hintergrund (Bildungsgrad, Grund und Dauer der Migration etc.), häufig auch ein anderes Verständnis von Gesundheit, Gesundheitsvorsorge und Krankheit (insbesondere chronische Erkrankungen) als die einheimische Bevölkerung. Das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit sowie den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren unterscheidet sich häufig ebenfalls von jenem österreichischer Patienten [11]. Zudem verändern sich sowohl der Lebensstil und die Ernährungsgewohnheiten als Folge der neuen sozialen und ökonomischen Bedingungen. Des Weiteren spielen externe Risikofaktoren – strukturelle Deprivation – eine wichtige Rolle: ortsspezifische (z. B. hohe Arbeitslosigkeit,) psychosoziale (z. B. unsichere Arbeitsverhältnisse) und umweltbedingte (z. B. Lärm, Luftverschmutzung, Klimawechsel etc.) Faktoren [4, 12].

Der kulturelle Hintergrund und in manchen Fällen die mangelnde Sprachkompetenz, Analphabetismus, sowie niedriger sozioökonomischer Status können daher den Zugang zur Vorsorge und Therapie behindern. Dies drückt sich auch in dem geringen Prozentsatz der Migranten, die eine Gesundenuntersuchung in Anspruch nehmen, aus [10].

Therapie von Diabetikern mit Migrationshintergrund in der Praxis

Allgemeine Rahmenbedingungen

Ziele sind die Ermöglichung eines optimalen Wissenstransfers und die Stärkung der Eigenverantwortung der Patienten. Um das Wissen über die Diabeteserkrankung sowie über Folge- und Begleiterkrankungen und den Zusammenhang zwischen der Erkrankung, Ernährung und Lebensstil zu erhöhen, erscheint es sinnvoll, entsprechende Informationsveranstaltungen und -transfers in der jeweiligen Gemeinschaft (Community) unter Einbeziehung aller beteiligten In-

teressensgruppen (Stakeholder) (z. B. Kulturvereine, Religionsgemeinschaften, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften, Medien) durchzuführen.

In großen Ballungsräumen und Schwerpunkzentren ist die Einrichtung kultursensitiver Diabetes-Ambulanz-Sprechstunden mit entsprechend geschultem Personal (mit speziellem Wissen und Verständnis über den kulturellen Einfluss auf die Therapie) in Erwägung zu ziehen.

Bei bestehender Sprachbarriere kann, wenn möglich, ein muttersprachlich, dem Bildungsstand und den Lebensgewohnheiten angepasstes Schulungs- und Therapieangebot bereitgestellt werden.

Interkulturelle Inhalte sollen bereits bei der Ausbildung der Angehörigen von Gesundheitsdiensten (Ärzten, Diabetesberatern, Diätologen, Ernährungsberatern, Pflegepersonal etc.) eingebracht werden. Zudem empfiehlt es sich, bikulturelles und mehrsprachiges Personal verstärkt in Gesundheitsberufen auszubilden und zu fördern.

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

Sprache

Auf eine Verständigung in einer Sprache sollte geachtet werden (Behandlungssprache). Wenn nötig oder möglich, ist auf eine adäquate Übersetzung (Dolmetscher, Kulturübersetzer) unbedingt großen Wert zu legen.

Kinder als Übersetzer sind in der Regel ungeeignet. Sollten keine muttersprachlichen Übersetzer zur Verfügung stehen, können auch erwachsene Angehörige miteingebunden werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Behandlungssprache so einfach wie möglich gesprochen wird. Es empfiehlt sich, die Kommunikation mit klaren, einfachen und kurzen Sätzen zu gestalten. Es kann gegebenenfalls auf eine andere Sprache ausgewichen werden oder Krankenhauspersonal mit der entsprechenden Muttersprache und unter Berücksichtigung der Schweigeverpflichtung miteinbezogen werden.

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

Ernährung

Generell sollte, basierend auf leitliniengerechter Ernährungsempfehlung, aufgeklärt werden. Unterschiedliche Kulturen und Region haben zum Teil sehr individuelle Ernährungsgewohnheiten. Es ist hilfreich, behandelnde Ärzte mit den Gewohnheiten vertraut

zu machen und dieses Wissen in die Ernährungsempfehlungen miteinzubinden.

Migranten haben häufig ein anderes Ernährungsverhalten als Einheimische. Sie bevorzugen teilweise andere Lebensmittel, ernähren sich allgemein vermehrt von Kohlenhydraten, haben andere Mahlzeitkonzepte und ein anderes Portionsverständnis. Ihre Ernährungskonzepte beruhen in der Regel auf der eigenen traditionellen Küche und persönlichen Gewohnheiten. Oft beschaffen sich Migranten spezielle Lebensmittel, auch direkt aus ihren Heimatländern. Migranten aus einigen Kulturen können beim Kochen mit den Gewichtsangaben in hiesigen Rezepten wenig anfangen. In diesem Kontext spielen das Fasten im Ramadan, Schwangerschaft und Schichtarbeit eine besondere Rolle.

Religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften (siehe unten) sind ebenso zu berücksichtigen.

Schulungen und Schulungsmaterial

Sowohl kultursensitive Einzelschulungen als auch zielgruppenadaptierte Gruppenschulungen ermöglichen eine effektive Kommunikation und Information über Diabetes mellitus allgemein, inklusive Folge- und Begleiterkrankungen, Hypo- und Hyperglykämiewahrnehmung sowie der Therapie. Schulungsmaterial mit kultursensitiven Beispielen sollte in der jeweiligen Muttersprache (am besten bilinguales Material) zur Verfügung stehen. Um auch Analphabeten mit Diabetes erreichen zu können, ist eine entsprechende Gebildung und die Verwendung von Piktogrammen sowie Abbildungen, Symbolen, Bildern in Originalgröße (z. B. von Speisen), Demonstrationsutensilien, insbesondere von Pen-Nadeln, Teststreifen, Applikatoren, Messgeräten etc., zu empfehlen.

Bei Sehbehinderung und Analphabetismus ist der Einsatz von Messgeräten mit großem Display bzw. sprechenden Messgeräten zu empfehlen (auch in Fremdsprachen erhältlich).

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, wo Mangel an Nahrung besteht.

Es gibt unterschiedliche Gründe, warum gefastet wird: gesundheitliche, mentale und religiöse – um einige zu erwähnen.

Die Fastenart und Fastendauer kann, abhängig vom Grund, sehr unterschiedlich sein, diese sind abhängig vom Grund des Fastens.

Nachfolgend wird auf den Fastenmonat Ramadan näher eingegangen.

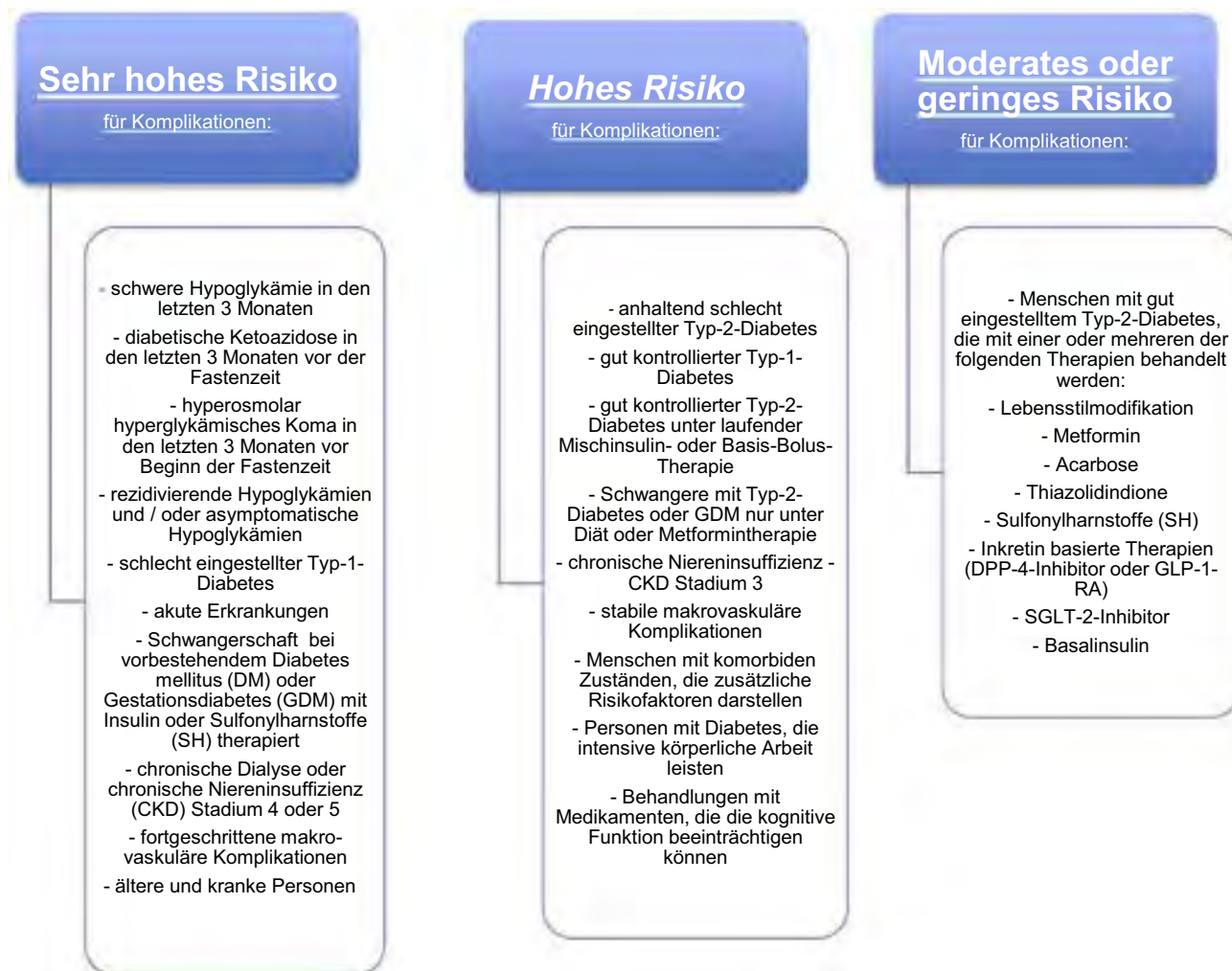


Abb. 1 Risikoeinschätzung hinsichtlich Eintreten einer und/oder mehrerer Komplikationen während der Fastenzeit

Fastenmonat Ramadan

Weltweit leben ca. 1,6Mrd. Menschen mit islamischem Religionsbekenntnis. Ramadan ist der Fastenmonat der Muslime und neunter Monat des islamischen Mondkalenders [13].

Gefastet wird im Monat Ramadan einen Monat lang. Während der Fastenzeit darf vom Sonnenaufgang (Sahur) bis zum Sonnenuntergang (Iftar) keine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr erfolgen. Die Fastenzeit verschiebt sich jährlich um etwa 10 bis 11 Tage nach vorne, bedingt durch den Mondkalender.

Menschen mit chronischen Erkrankungen (unter anderem auch Schwangere und Stillende) sind nicht zum Fasten verpflichtet. Viele gläubige Moslems mit chronischen Erkrankungen beharren jedoch auf dem Fasten, sollten dies jedoch nur unter ärztlicher Begleitung tun [1]. Laut EPIDIAR-Studie fasten rund 50 Mio. Menschen weltweit mit Diabetes mellitus jährlich in der Fastenzeit. Von diesen Diabetikern sind ca. 40% Typ-1- und ca. 80% Typ-2-Diabetiker [14].

Eine retrospektive, 13 Länder umfassende Studie berichtet, dass 64% der Patienten im Monat Ramadan

täglich und 94,2% an mindestens 15 Tagen in diesem Zeitraum fasteten [15].

Die Fastenzeit stellt eine besondere Anforderung an Menschen mit Diabetes und ihre Therapeuten dar. Wenn ein Diabetiker fasten möchte, müssen Einnahmen und Dosierungen der Medikamente an die neuen Essgewohnheiten angepasst werden. Da die Hauptmahlzeit beim Sonnenuntergang stattfindet, kommt es zu einer Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus.

Entsprechend diesem Rhythmus bedarf es einer Umstellung bzw. Dosisadaptierung einiger Medikamente, insbesondere der Insulintherapie – hierbei hat vor allem die Vermeidung von Hypoglykämien Vorrang. Weitere Komplikationen während des Fastens sind Hyperglykämie, Dehydrierung, erhöhte Thrombose- und Ketoazidosegefahr [14].

IDF und DAR haben 2017 eine Praxisempfehlung für Patienten mit Diabetes, die in der Fastenzeit Ramadan fasten möchten, herausgegeben [1]. Entsprechend der Einschätzung des Risikos hinsichtlich des durch das Fasten mögliche Auftretens einer oder mehrerer Komplikationen (z. B. Dehydrierung inklusiver erhöhter Thrombosegefahr, Stoffwechsellage)

mit Hypo- oder Hyperglykämie, Ketoazidose, etc.) werden die Betroffenen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet (Abb. 1; [16]).

Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan

Orale antidiabetische Therapie [13]

Metformin

Die Dosierung kann belassen werden, die Einnahme erfolgt bei Sahur und Iftar. 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 Iftar zu empfehlen.

Acarbose

Die Einnahme ist ohne Änderung der Dosierung zu den Mahlzeiten zu empfehlen.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Ein Wechsel auf die neuere Generation der Sulfonylharnstoffe (z. B. Gliclazid, Glimepirid), wenn möglich, ist zu empfehlen.

Bei einer *einmaligen Gabe*: Einnahme zum Iftar. Eventuell wäre eine Dosisreduktion um 25 % bei gut eingestelltem Glukosestoffwechsel erforderlich.

Bei einer *zweimaligen Gabe* empfiehlt es sich, die Morgendosierung um 25 % bei gut eingestelltem Glukosestoffwechsel zu reduzieren und die zweite Einnahme zum Iftar ohne Dosisreduktion.

Glitazone

Die Einnahme wird ohne Dosisreduktion zum Iftar oder Sahur empfohlen.

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 HbA1c-Wert keine signifikante Differenz zu SH [17]. Durch die Einnahme von DPP-4-Inhibitoren konnte ein geringeres Risiko sowohl für leichte, symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu SH verzeichnet werden [17, 18].

Die Dosierung vom DPP-4-Inhibitor wird nicht verändert, die Einnahme kann zum Iftar erfolgen [13].

Glucagon-like-peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA)

In der Treat for Ramadan-Studie konnte unter Liraglutide ein geringeres Risiko für Hypoglykämien als unter SH sowie eine Besserung des HbA1c und eine Gewichtsreduktion gezeigt werden [19].

Des Weiteren konnte in der LIRA-Ramadan-Studie die Effektivität und Sicherheit von Liraglutide über einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen inklusive der Fastenzeit gezeigt werden. Liraglutid bewirk-

te eine Verbesserung des Verlaufs der Nüchternblutzuckerwerte, eine anhaltende Gewichtsreduktion sowie eine HbA1c-Senkung [20].

Sodium-dependent glucose transporter-2-Inhibitor (SGLT-2-Inhibitor)

Hier ist keine Dosisreduktion empfohlen, die Einnahme kann zum Iftar erfolgen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach dem Fastenbrechen (Iftar) bis zu Sahur ist zu achten.

Bei gut eingestellten Diabetikern mit stabiler Stoffwechsellage und guter Nierenfunktion sowie ohne erhöhtes Risiko für eine Dehydration ist die Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren möglich [21].

Das Hypoglykämierisiko ist prinzipiell gering und die durch die renale Glukosurie bedingte Gewichtsreduktion von Vorteil. In Anbetracht der Gefahr einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose ist jedoch bei Insulinmangel Vorsicht geboten [22].

Kombinationspräparate unterschiedlicher Substanzklassen

Hierbei bedarf es der Berücksichtigung der hypoglykämischen Effekte und entsprechender Dosierungsempfehlung bzw. -adaptierungen der jeweiligen Substanzgruppen, wie bereits oben erwähnt.

Insulintherapie während der Fastenzeit

BOT – basal unterstützte orale Therapie

Es wird empfohlen, die *einmalige Basalinsulintagesdosierung* um 15 bis 30 % zu reduzieren und im Laufe 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 Iftar (Sonnenuntergang) und die abendliche Dosierung ist mit einer Reduktion um 50 % zu Sahur (Sonnenaufgang) zu applizieren [13, 17].

Rasch oder kurzwirksame Prandial-/Bolusinsuline

Die übliche Dosierung ist entsprechend der Kohlenhydratzufuhr zum Iftar 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.

Mischinsuline

Bei *einmaliger* Verabreichung: übliche Dosierung zum Iftar applizieren.

Bei *zweimaliger* Verabreichung: übliche Morgendosierung zum Iftar, übliche Abenddosierung um 25 bis 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 vorgegebenem Schema) sollte alle drei Tage entsprechend dem Glukosewert durchgeführt werden. Dabei ist eine engmaschige Kontrolle bzw. eine Rücksprache mit dem betreuenden Arzt bzw. dem Diabetesteam empfehlenswert.

Insulinpumpentherapie

Die Basalrate sollte in den letzten 3 bis 4 h des Fastens um 20 bis 40 % reduziert werden. Kurz nach Iftar wird eine Basaldosiserhöhung um 0 bis 30 % empfohlen.

Die Bolusdosis ist abhängig von der konsumierten Kohlenhydratmenge und der jeweiligen Insulinsensitivität zu applizieren.

Fastenbrechen

Alle Patienten sollten das Fasten brechen, wenn [16]:

1. der Glukosewert <70 mg/dl (3,9 mmol/L)
2. der Glukosewert >300 mg/dl (16,7 mmol/L) und/oder
3. Hypoglykämiesymptome oder eine akute Erkrankung eingetreten ist.

Interessenkonflikt K. Aydinkoc-Tuzcu hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Bristol-Meyer Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Takeda. Zusätzlich gibt K. Aydinkoc-Tuzcu an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. K. Schindler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Sat hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützung und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca. Zusätzlich gibt S. Sat an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. F. Berger gibt an, dass für sie persönlich kein Interessenskonflikt besteht. B. Ludvik hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Johnson & Johnson Medical, Eli Lilly, Medtronic, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda, Metacure. P. Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Servier, Takeda. P. Fasching legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare

für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt. Zusätzlich gibt P. Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. IDF Diabetes and Ramadan practical guidelines 2017 – idf.org/e-library/guidelines/87-diabetes-and-ramadan-practical-25
2. Conference of European Statisticians recommendations for the, Bd. 2010. censuses of population and housing, Herausgeber: United Nations; 2006.
3. Tenkorang EY. Early onset of type 2 diabetes among visible minority and immigrant populations in Canada. *Ethn Health*. 2017;22:266–84. <https://doi.org/10.1080/13557858.2016.1244623>.
4. Berger F. Typ 2 Diabetes und Migranten: Menschen aus verschiedenen Sprach- und Kulturräumen. *Diabetologie*. 2018;13:241–55.
5. Meeks KAC, 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;11:327–40. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1302-9>.
6. Migration und Integration, Kommission für Migrations- und Integrationsforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Statistik Austria, Statistisches Jahrbuch_migration_integration_2017.pdf
7. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R. (Hrsg.) Österreichischer Diabetesbericht 2017, Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017.
8. IDF – Diabetes Atlas 8th Edition 2017 – www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html; Stand 15. Juli 2018
9. K. Aydinkoc et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen. ÖDG-Herbsttagung. 2011. S. 28. www.oedg.org/pdf/1111_OEDG_JT_Programm.pdf. Zugegriffen: 11. Juni 2018.
10. Statistik A. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. Familie und Jugend. Sozio-demographische und sozioökonomische Determinanten von Gesundheit; Bundesministerium für Gesundheit; 2007.
11. Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A, Merbach M, Migration Gesundheit SRG. Psychosoziale Determinanten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2006;9:873–83.
12. White JS, Hamad R, Li Xet al. Long-term effects of neighbourhood deprivation on diabetes risk: quasi-Experimental evidence from a refugee dispersal policy in Schweden. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:517–524. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30009-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30009-2)
13. Ramadan specific guidelines for doctors. Baqai Institute of Diabetology and Endocrinology, www.ramanddiabetes.com/ForDoctors.html (2013)
14. Salti I et al, A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study, *Diabetes Care*, 2004 Oct;27(10):2306–11
15. 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*. 2012;29:709–15.

16. Hassanein M, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:303–16.
17. Loh HH, Yee A, Loh HS, et al. Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2015;pii: S1751-9918 (15)00121-7. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.09.001>
18. Azis KMA. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients, Kamran MA Aziz, *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015; 8. *PublOnline.* 2015;16:207–11. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S54683>.
19. Brady et al, Treat for Ramadan study, Brady et al. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:527–36
20. Azar STMD, et al. Efficacy and safety of liraglutide compared to sulphonylurea during Ramadan in patients with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): a randomized trial; *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(10):1025–33.
21. Salem BA, et al. Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors during de Fasting of Ramadan: Is there cause for concern? *Ibnosina J Med Bs.* 2015;8(3):81–8.
22. Ali S, et al. *Diabet Med.* 2016; <https://doi.org/10.1111/dme.13080>.

Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2019)

Joakim Huber · Michael Smeikal · Christoph H. Saely · Harald Stingl · Monika Lechleitner · Peter Fasching

Online publiziert: 12. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

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 des älteren diabetischen Patienten anhand der aktuellen Evidenzlage.

Schlüsselwörter Geriatrische Aspekte · Diabetes · Therapie · Empfehlungen · Glukose · Schulung · Alter · Diagnose · Individualisierung · Funktionelle Abhängigkeit

Geriatric aspects for the management of diabetes mellitus (Update 2019)

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-Stunden-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

J. Huber (✉)
Interne Abteilung mit Akutgeriatrie und Palliativstation,
Franziskus Spital, 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, Akademisches Lehrkrankenhaus
Feldkirch, Feldkirch, Österreich

H. Stingl
Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Melk, Melk, Österreich

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

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

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 $\geq 6,5\%$ 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 $\leq 6,9$ bis $\geq 9,7\%$). 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 (siehe 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 auf 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 (siehe 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, entwickeln Diabetes später im Alter und entwickeln keine Komplikationen, andere wiederum leiden an anderen chronischen Erkrankungen und entwickeln beträchtliche diabetes-assoziierte Komplikationen, kognitive und funktionelle Einschränkung 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 Selbstständigkeit, 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 Pflegeeinrichtung und eine erhöhte Mortalität. Die häufig verwendete Definition für Frailty nach Fried beschreibt einen physischen Phänotyp mit 5 Kriterien [21, 22]. Sarkopenie ist durch einen Verlust an Muskelmasse und Muskelfunktion im Alter gekennzeichnet und kann durch

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 Symptomen, ausgeprägten funktionellen und kognitiven Einschränkungen und Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose, z. B. terminale Herz-, Nieren- oder maligne Erkrankungen

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 Trainingsprogramm, das

auch ein Krafttraining und eine ausreichende Aufnahme von Energie bzw. Protein als therapeutische Intervention beinhalten soll, empfohlen [29–32].

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 glykämische Kontrolle ist mit einem kognitiven Abbau assoziiert [35]. 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.

Tab. 2 Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes. (Modifiziert und übernommen: ^avon [45], ^bnach [46], ^cvon [47], alle anderen Zielwerte von [48])

Patientengruppe	Begründung	HbA1c in %	Blutglukose vor den Mahlzeiten	Blutdruck	Lipide
<i>Funktionell unabhängige Patienten:</i> Wenig Begleiterkrankungen, Kognitiv nicht eingeschränkt	Lebenserwartung >15 Jahre Vorteile einer intensiven Therapie können erlebt werden	6,5–7,5 ^a	100–130 ^c mg/dl	<i>Über 80 Jahre:</i> <150 mm Hg [49] <i>65–80 Jahre:</i> <140 ^a mm Hg [50]	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, Zielwert-orientierter Ansatz nach [51]
<i>Funktionell leicht abhängige Patienten:</i> 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	<150 mm Hg	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, Zielwert-orientierter Ansatz [51]
<i>Funktionell stark abhängige Patienten:</i> Pflegeabhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten oder End of life	Begrenzte Lebenserwartung	<8,5 ^b	100 ^c –180 ^c mg/dl	Individuelle Therapieentscheidung, die den Gesamtkontext des Patienten einbezieht (da keine Zielwertvidenz)	Wahrscheinlichkeit eines Nutzen durch eine Statintherapie abschätzen (eher bei Sekundär- als bei Primärprävention zu erwarten)
Vordergründig ist die Vermeidung von Hypoglykämien Niedrigere HbA1c-bzw. präprandiale Werte sollten nur bei Therapien ohne Hypoglykämierisiko angestrebt werden					

Das Risiko einer Depression ist bei Diabetes um das 2-Fache erhöht [36]. Diabetiker mit Depressionen weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz auf bzw. hatten eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität [37–40]. 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 [41].

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 (siehe 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% [42]. Eine zu aggressive Therapie bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Komplikationen hat nicht zu einer gesundheitlichen Verbesserung geführt, sondern eher geschadet [43]. Je höher das Lebensalter bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus ist, desto geringer werden aber die Unterschiede im altersentsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes (gezeigt für über 70-Jährige) [44]. Demzufolge können im Alter, in Abhängigkeit 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 [47, 52].

Da gerade ältere Patienten nur eingeschränkt oder gar nicht auf Hypoglykämien reagieren und die dabei auftretenden Symptome oft unspezifisch (Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Stürze) sind [53], sollten diese unbedingt vermieden werden. Schwere und häufigere Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung assoziiert [54]. Umgekehrt führt eine schlechte kognitive Leistung zu einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien [55].

Therapieziele (Blutdruck)

Prinzipiell erscheinen im höheren Lebensalter der systolische Blutdruck und der Pulsdruck (Blutdruckamplitude) als entscheidende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen [56]. 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 [43]. Ausschließlich über 80-jährige Patienten wurden in der HYVET-Studie inkludiert, wobei der Anteil an Personen mit Diabetes mit 6,6% sehr gering war und die Patienten relativ robust und 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 [49]. Aufgrund fehlender weiterer Daten mit >80-Jährigen mit Diabetes werden die Zielwerte der HYVET-Studie empfohlen (Tab. 2). 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 [57]. Die ESH/ESC-Leitlinien 2018 empfehlen für robuste und funktionell unabhängige Menschen im Alter >65 aber <80 Jahre den Beginn mit einer blutdrucksenkenden Therapie und Lebensstilmaßnahmen, wenn der systolische Blutdruck im Bereich von 140–159 mm Hg liegt und die Therapie gut vertragen wird. Der Blutdruck soll auf <140/80 mm Hg gesenkt werden, aber nicht unter 130 mm Hg systolisch. Das Therapieziel für den systolischen Blutdruck im Alter von ≥65 Jahren liegt bei 130–139 mm Hg bei guter Verträglichkeit der antihypertensiven Medikamente [50]. Bei Menschen mit Diabetes >80 Jahren oder funktioneller Abhängigkeit wird ein Ziel von <150/90 mm Hg empfoh-

len (Tab. 2; [28]). Die empfohlene Auswahl an Antihypertensiva entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen [50, 58].

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 [51], der sich nach dem individuellen Risiko richtet (je nach Risiko LDL <100 mg/dl bzw. <70 mg/dl) (Tab. 2). In prospektiven Interventionsstudien waren die erzielten relativen Risikoreduktionen vergleichbar mit denen jüngerer Patienten, die absolute Risikoreduktion gemäß dem höheren Hintergrundrisiko sogar größer [59, 60]. Geriatrische Patienten im Alter >80 Jahren profitieren von einer Statintherapie in der Sekundärprävention hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [61]. Bei ausgeprägter Multimorbidität, fortgeschrittener Demenz und stark reduzierter Lebenserwartung ist die Indikation zur lipid-senkenden Therapie auf Basis des Behandlungszieles aus Sicht des Patienten individuell und kritisch abzuwägen.

Orale Diabetestherapie und GLP-1-Analoga

Die empfohlene Auswahl an antihyperglykämischen Präparaten entspricht jener für jüngere Patienten und orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Einmal täglich zu verabreichende Präparate sowie sinnvolle Kombinationspräparate sind Compliance-fördernd und erhöhen somit die Therapieverlässlichkeit [62].

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 45–60 ml/min beträgt die maximale Tagesdosis 1000 mg aufgeteilt auf zwei Dosen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion sollte erfolgen (alle 3–6 Monate) [63, 64]. 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 [65–69].

SGLT-2-Hemmer wirken durch eine Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 im proximalen

Tubulus des Nephrons mit nachfolgender verminderter Resorption von Glukose und Ausscheidung über den Harn über einen insulinunabhängigen Mechanismus und führen dadurch zu keiner Hypoglykämie in der Monotherapie [70]. Bei eingeschränkter Nierenfunktionsleistung (GRF <45 ml/min) dürfen sie nicht mehr eingesetzt werden. In der EMPA-REG-Studie konnte für Empagliflozin in der Subgruppenanalyse bei Patienten über 65 Jahren eine Verbesserung des primären kardiovaskulären Outcomes gezeigt werden [71]. Die kardio- und nephroprotektiven Effekte von Empagliflozin wirkten sich in den älteren Patientengruppen sogar stärker aus [72]. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie genitaler Pilzinfektionen oder einem vermehrten Volumenverlust [73–79], aber auch unter laufender Diuretikagabe, sollte der Einsatz der SGLT-2-Hemmer bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen.

GLP-1-Analoga müssen 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 Gewichtsreduktion [80], welche bei älteren Menschen nicht immer erwünscht ist. Der Einsatz sollte somit individuell abgewogen werden und ist bei Untergewicht, ungewolltem Gewichtsverlust oder Kachexie zu vermeiden.

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 [81], weshalb eine Gabe bei bereits bekannter Osteoporose nur kritisch erfolgen sollte. Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko liegt in der Monotherapie nicht vor.

DPP-4-Hemmer sind für ältere Patienten prinzipiell eine gut verträgliche Medikamentengruppe und verursachen in der Monotherapie kein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Bei Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin und Alogliptin [82–86] 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 [87, 88].

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

Alpha-Glukosidasehemmer eignen sich gut zur Kontrolle einer postprandialen Hyperglykämie, müs-

sen aber mehrmals täglich eingenommen werden und verursachen häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (relatives Risiko 1,8-fach erhöht verglichen mit Placebo in einer Meta-Analyse) [89].

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. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapie-regime. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche und sichere Insulintherapie im Alter sind vor allem alterstaugliche Insulinspritzgeräte (gute Ablesbarkeit durch große Displays; einfache und möglichst fehlerfreie Bedienbarkeit; bei Bedarf vorgefüllte „Fertigspritzen zum Einmalgebrauch“ mit fixer Vordosierungsoption). Ebenfalls erforderlich sind alters- bzw. blindentaugliche Blutzuckerselbstmessgeräte.

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 Insulinanaloge 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 [53]. 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. Ist eine Basalinsulintherapie aber nicht ausreichend, so stellt die Gabe von Mischinsulinen eine gute Möglichkeit dar, da in vielen Fällen mit einer 2× täglichen Injektion akzeptable Blutzuckerprofile zu erreichen sind. Mischinsuline mit einem niedrigen Anteil an rasch wirksamem Insulin (30/70, 25/75) sind hier zu bevorzugen, da im geriatrischen Setting Mahlzeiten oft nicht vollständig eingenommen werden. Alternativ kann auch eine Basis-Bolus Therapie in Erwägung gezogen werden. Zunächst wird mit einer 1× täglichen 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- und LADA Diabetes

In der Regel besteht ein Typ 1- oder LADA Diabetes bei alten Menschen seit vielen Jahren. Das Ziel der Glukoseeinstellung muss an Allgemeinzustand, Lebenserwartung, Hypoglykämieeignung und Grad der Selbstständigkeit 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.

Diabetesschulung im Alter

Schulungsinhalte und -präsentationen müssen altersgerecht sein [90]:

- **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 [90].

Leitlinie „Geriatric“ 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, 41, 91, 92].

Empfehlungen

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

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

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

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

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

Das Therapieziel für den systolischen Blutdruck liegt bei ≥ 65 - und < 80 -Jährigen bei 130–139 mm Hg und bei > 80 -Jährigen bei $< 150/90$ mm Hg (Empfehlungsgrad 2, Level C).

Bei der Therapie des Cholesterins bei funktionell unabhängigen oder leicht abhängigen Menschen mit Diabetes im Alter wird ein Zielwert-orientierter Therapieansatz empfohlen, der sich nach dem individuellen Risiko richtet (je nach Risiko LDL < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl) (Empfehlungsgrad 2, Level C).

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, AstraZeneca, sanofi-aventis, Merck Sharp & Dohme, Roche, Daiichi-Sankyo, Takeda. 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, AstraZeneca, 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, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Genericon, Genzyme, Merck, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi. H. Stingl hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, sanofi-aventis, Roche, Takeda. Zusätzlich gibt H. Stingl an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt. Er legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Beratung erhalten hat bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedingungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen). M. 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.

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

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. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13–S27
4. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 2):S37–S40.

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. <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. <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. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.2.231>.
8. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir 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/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted.
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. 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.cjcd.2017.10.021>.
13. Dorner B. Position of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities [corrected] [published erratum appears in *J Am Diet Assoc* 2010 Dec;110(12):1941. *J Am Diet Assoc*. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.08.022>.
14. Völkert 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 Ernährungsmed*. 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. 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>.
17. 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>.
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](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/10.1016/j.jamda.2013.02.006>.
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, Brüchel 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 demen-

- tia. *Arch Neurol*. 2012. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1117>.
36. 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>.
 37. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydov D, Waldorff FB, Vestergaard M. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):612–9.
 38. 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>.
 39. 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>.
 40. 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>.
 41. American Diabetes Association. 11. Older adults: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S119–S25.
 42. 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>.
 43. 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>.
 44. 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>.
 45. 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-0033-1335297>.
 46. 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>.
 47. Kirkman SM, 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>.
 48. American Diabetes Association. Diabetes care: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
 49. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. (HyVET) treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med*. 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>.
 50. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
 51. 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>.
 52. 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>.
 53. 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/10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8>.
 54. 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>.
 55. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffe 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>.
 56. 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. [see comment] [erratum appears in *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):197. *JAMA*. 2003. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>].
 57. SPRINT, Wright JT, Williamson JD, Whelton PSK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. BP targets in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
 58. 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>.
 59. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3).
 60. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X).
 61. 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>.
 62. 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>.
 63. 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>.
 64. 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/10.1007/s00125-014-3460-0>.
 65. Kos E, Liszek M, Emanuele M, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of Metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2012. <https://doi.org/10.4158/EP11009.OR>.

66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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 Complicat*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.001>.
70. 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>.
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG. *N Engl J Med*. 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
72. Monteiro P, Schaper N, Clark D, Hantel S, Woerle HJ, Inzucchi SE, et al. Effect of empagliflozin on heart failure outcomes in subgroups by age: results from EMPA-REG outcome. *Diabetes Conf 76th Sci Sess Am diabetes Assoc ADA2016*. 2016.
73. 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>.
74. 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. 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 randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2).
78. 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 sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013. <https://doi.org/10.2337/dc12-2491>.
79. 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>.
80. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
81. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).
82. 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>.
83. 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>.
84. 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>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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>.
89. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003639.pub2>.
90. 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>.
91. 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>.
92. 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>.

