

Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus

Präambel zum Positionspapier der DDG „Diabetes im Krankenhaus“

Die Behandlung des Diabetes im Krankenhaus spielt vor dem Hintergrund der Zunahme des Diabetes und der Zunahme von multimorbiden und älteren Patienten, die stationär behandelt werden, eine immer größere Rolle. Derzeit nimmt die Zahl der Menschen mit Diabetes in Deutschland jährlich um 300 000 zu, von den 18,5 Mio. stationären Fällen in Krankenhäusern haben ca. 30 % einen Diabetes in ihrer Diagnosenliste. Der Aufnahmegrund in die Klinik ist meist nicht eine Stoffwechseldekompensation des Diabetes, meist ist der Diabetes eine „Nebendiagnose“, die für die Krankenhausbehandlung wegen einer anderen Erkrankung jedoch in den Fokus rückt, da das perioperative Management, die Behandlung der Grunderkrankung, die zur Krankenhausaufnahme geführt hat, oder die Mitbehandlung von diabetesbedingten Komplikationen einen anderen Behandlungspfad erfordern als bei Patienten ohne Diabetes. Darüber hinaus kann häufig die Diabetestherapie selbst im Krankenhaus nicht wie vorher fortgeführt werden und das Thema vorübergehende Therapieumstellung inklusive Aufnahme- und Entlassmanagement muss berücksichtigt werden. Oft wird auch die Erstdiagnose eines Diabetes im Krankenhaus erst gestellt und es müssen dann die richtigen weiteren Diagnostik- und Therapieentscheidungen getroffen werden.

Aus diesen Gründen ist es der DDG wichtig, als Fachgesellschaft ein Positionspapier zur Behandlung des Diabetes im Krankenhaus herauszugeben, das eine Richtschnur für die Mitbehandlung eines Diabetes in der Akutsituation im Krankenhaus bei unterschiedlichen Erkrankungen sein soll. Die DDG ist sich bewusst, dass die Evidenzlage für viele hier dargestellten Situationen zum Teil lückenhaft ist, aus diesem Grund ist das vorliegende Papier auch nicht als evidenzbasierte Leitlinie, sondern als Positionspapier zu verstehen, das soweit möglich alle Evidenz berücksichtigt und im Übrigen gut etablierte Standards übernimmt. Es soll helfen, die interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit im Krankenhaus bezüglich des Diabetes auf eine nachvollziehbare, geordnete Grundlage zu stellen und die entsprechenden Abläufe zu optimieren und zu erleichtern. Dies erscheint der DDG vor dem Hintergrund der oben geschilderten demographischen Entwicklung im Sinne einer optimalen Patientenversorgung und good clinical practice sehr wichtig.

Den Kolleginnen und Kollegen, die sich sehr engagiert und mit ihrer langjährigen Expertise und Erfahrung an der Erstellung und Diskussion dieses Positionspapiers beteiligt haben, sei an dieser Stelle ganz herzlich gedankt.

Berlin, Mai 2017 – 2. revidierte Fassung mit folgenden Änderungen und Ergänzungen:

Seite 12: ergänzt wurde eine Begründung für das Verschieben elektiver Operationen bei akut schlechter Stoffwechseleinstellung.

Seite 43: unter Deeskalation einer Insulinpumpentherapie wurde ergänzt, dass hier auch eine CT in Frage kommen kann: Kann der Patient die Therapie langfristig nicht mehr selbständig, auch nicht mit Hilfe von Angehörigen durchführen, so kann auf eine CT umgestellt werden, insbesondere, wenn die Versorgung durch einen Pflegedienst geplant ist.

Seite 47: in Abbildung 4 wurde ein Fehler korrigiert: Hier stand hinter BG ansteigend bei Werten > 99 mg/dl die Infusionsrate soll um ein Delta erhöht werden. **Korrekt ist, die Infusionsrate soll um 1 Delta gesenkt werden.**

Seite 49: In Tabelle 14 wurde eine Fußnote eingefügt, die auf die Möglichkeit der schweren Ketoazidosen bei z.B. Kindern, Patienten mit schweren Lebererkrankungen oder unter SGLT2-Therapie auch bei niedrigeren BZ-Werten hinweist.

Berlin, Februar 2017 – 1. revidierte Fassung mit folgender Änderung: S. 39-40 Korrektur der kalkulierten Startdosis des Insulinperfusors von 0,2 IE/kgKG pro Std. auf korrekt 0,02 IE/kgKG pro Std.

Prof. Dr. med. B. Gallwitz

Präsident der DDG

PD Dr. med. E.G. Siegel

Past Präsident der DDG

Autoren in alphabetischer Reihenfolge

- Prof. Dr. Manfred Dreyer, Asklepios Westklinikum Hamburg, Abteilung IM-K/Kardiologie-Angiologie-Diabetologie, Suurheid 20, 22559 Hamburg
- Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen
- Prof. Dr. Monika Kellerer, Zentrum für Innere Medizin, Diabetologie und Endokrinologie, Böheimstr. 37, 70199 Stuttgart
- Prof. Dr. Andreas Hamann, Bad Homburg, Hochtaunus-Kliniken gGmbH, Medizinische Klinik IV, Urseler Straße 33, 61348 Bad Homburg
- Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen, Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen; Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
- Prof. Dr. Juris Meier, Bochum, Med. Klinik I St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
- Dr. Alexander Risse, Dortmund, Klinikum Dortmund gGmbH/Klinikzentrum Nord, Münsterstr. 240, 44145 Dortmund
- Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf, Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, St. Joseph Krankenhaus, Perinatalzentrum Level 1, Wüsthoffstrasse 15, 12101 Berlin
- PD Dr. Erhard Siegel, Heidelberg, St. Josefskrankenhaus Heidelberg, Landhausstr. 25, 69115 Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

1	Screening: Abgrenzung Stresshyperglykämie vs. Manifester Diabetes mellitus	6
1.1	Definition	6
2	Generelle BZ-Zielwerte während des stationären Aufenthaltes	7
3	Blutzuckermessung im Krankenhaus [3]	8
3.1	Allgemeines	8
3.2	Routinemessungen bei stationären Patienten	8
3.3	Zielwert der Therapie/Maßnahmen	9
4	Perioperative Einstellung und Behandlung des Diabetes mellitus	11
4.1	Sicherer Gebrauch von Insulin	11
4.2	Auswirkungen einer OP auf den Diabetes	11
4.3	Organisation und Planung	12
4.4	Welches Anästhesieverfahren?	13
4.5	Intraoperative Kontrolle des Stoffwechsels	14
4.6	Vorgehen bei Typ-1-Diabetes	14
4.7	Vorgehen bei Typ-2-Diabetes	14
4.8	Weitere zu beachtende Komplikationen	15
5	Diabetestherapie bei Kontrastmittelgabe und Metformin	19
6	Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA)	20
6.1	Diagnose der Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA)	20
6.2	Therapie der Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA)	20
6.3	Prophylaxe einer MALA	21
7	Orale Antidiabetika (OAD) im Krankenhaus	22
7.1	Orale Antidiabetika	22
7.2	Nüchternphasen	23
7.3	Eingeschränkte Organfunktionen	23
7.4	Metformin	26
7.5	Sulfonylharnstoffe und Glinide	27
7.6	Pioglitazon	28
7.7	Alpha-Glukosidase-Hemmer	28
7.8	DPP-4-Hemmer	28
7.9	GLP-1-Rezeptoragonisten	28
7.10	SGLT-2-Hemmer	28
7.11	Glukosemonitoring unter OAD-Therapie	29
7.12	Beginn einer Therapie mit OAD im Krankenhaus	29
7.13	Fazit	30
8	Diabetestherapie bei medikamentöser Begleittherapie (z. B. Glukokortikoide, Chemotherapie)	31
8.1	Einleitung	31
8.2	Häufigkeit der einschlägigen Verordnungen	31
8.3	Pathophysiologische- und pharmakologische Mechanismen	32
8.4	Kontrollempfehlungen	33

8.5	Antihypertensiva	33
8.6	Glucocorticoide	33
8.7	Somatostatin und Somatostatinanaloge.....	34
8.8	Katecholamine und β -adrenerge Agonisten	34
8.9	Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Virustherapeutika	35
8.10	Psychopharmaka und Antiepileptika	35
8.11	Medikamenteninteraktion – Polypharmazie	35
9	Insulintherapie im Krankenhaus	36
9.1	Grundsätzliches zur Insulintherapie	36
9.2	Formen der Insulintherapie.....	36
10	Umstellung von Insulinpumpe (CSII) auf Basis-Bolus-Regime (ICT) [115].....	43
10.1	Insulinpumpe-CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)	43
10.2	Vorgehen bei Patienten, die mit einer Pumpe eingeliefert werden	43
10.3	Umstellung von Pumpe auf eine ICT.....	43
11	Diabetestherapie bei Intensivpatienten	45
11.1	Glukosemanagement auf Intensivstation	45
11.2	Anwendung.....	46
11.3	Durchführung.....	46
12	Koma Diabeticum	49
12.1	Die diabetische Ketoazidose (DKA)	49
12.2	Allgemeine Empfehlungen bei Ketoazidose:.....	54
13	Hyperosmolare Koma [115,124]	56
13.1	Beginn der Insulintherapie.....	56
13.2	Übergang von Insulintherapie i.v. auf s.c.	56
13.3	Allgemeine Empfehlungen.....	57
14	Schwere Hypoglykämie bei Typ-1-Diabetes	58
15	Schwere Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes [115,124].....	63
16	Diabetes und Schwangerschaft, Geburt.....	64
17	Diabetestherapie bei Lebererkrankungen	66
18	Diabetestherapie bei Niereninsuffizienz außer Dialyse	67
19	Diabetestherapie bei Dialyse	68
19.1	Pathophysiologische Grundlagen.....	68
19.2	Diabetestherapie bei Dialyse.....	68
19.3	Hämodialyse.....	68
19.4	Peritonealdialyse	68
19.5	Therapieziele bei Patienten mit terminaler chronischer Nierenerkrankung.....	69
20	Diabetestherapie bei Herzinsuffizienz	70
20.1	Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes.....	70
20.2	Therapie des Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	70
20.3	Diabetestherapie bei akuter kardialer Dekompensation.....	72
21	Diabetestherapie bei akutem Myokardinfarkt.....	73

22	Diabetestherapie bei schweren Störungen des autonomen Nervensystems [115]	76
22.1	Autonome Polyneuropathie	76
22.2	Zusammenfassender Therapieüberblick bei Störungen des gastrointestinalen Systems	76
23	Diabetisches Fußsyndrom.....	78
24	Diabetestherapie bei akuter Pankreatitits/chronische Pankreasinsuffizienz.....	83
25	Diabetestherapie nach bariatrischen Eingriffen.....	84
26	Diabetestherapie bei akuten Intoxikationen	85
26.1	Alkohol	85
27	Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement [224]	86
28	Strukturqualität, Prozessqualität und Ergebnisqualität im Krankenhaus [225].....	87
28.1	Voraussetzungen für die Strukturqualität	87
28.2	Sicherung der Prozessqualität.....	87
28.3	Darstellung der Ergebnisqualität	87
	Abbildungsverzeichnis	89
	Tabellenverzeichnis	89
	Abkürzungsverzeichnis	90
	Literatur.....	93

1 Screening: Abgrenzung Stresshyperglykämie vs. Manifester Diabetes mellitus

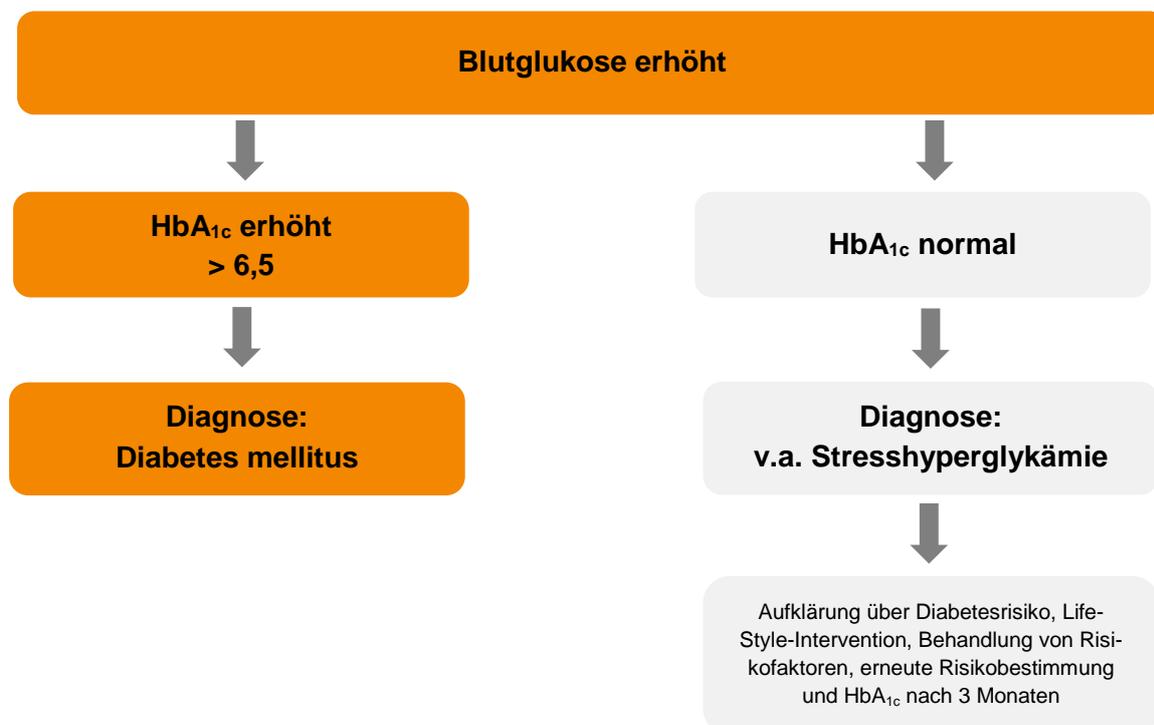
1.1 Definition

Im Rahmen akuter Erkrankungen auftretende Hyperglykämie durch erhöhte Sekretion proinflammatorischer Zytokine und kontrainsulinärer Hormone sowie auch gesteigerter Aktivität des sympathischen Nervensystems, z. B. in Folge einer/eines

- vorbestehenden Diabetes mellitus;
 - Katecholamin Infusion;
 - Glukokortikoidtherapie;
 - Adipositas;
 - höheren Lebensalters;
 - Pankreatitis;
 - Sepsis;
 - Hypothermie;
 - Hypoxämie;
 - Urämie;
 - Leberzirrhose.
- eventuell Erstmanifestation eines Typ-1- und Typ-2-Diabetes;
- Hyperglykämie am besten mit kurz wirksamen Insulinen behandeln;
- hohes Risiko für Typ-2-Diabetes, Risikostratifizierung vornehmen.

Differenzierung der Stresshyperglykämie vs. manifesten Diabetes mellitus erfolgt über den HbA_{1c}.

Abbildung 1: Differenzierung Stresshyperglykämie vs. manifesten Diabetes mellitus



2 Generelle BZ-Zielwerte während des stationären Aufenthaltes

(140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l); Anmerkung: bei stabiler Stoffwechsellage ohne Hypoglykämieeigung sind niedrigere Blutglukosewerte nicht korrekturbedürftig)

Abbildung 2: ADA Practice Recommendations [1]



Bei nicht hypoglykämiegefährdeten Patienten werden Werte von 110 mg/dl (6,1 mmol/l) bis 140 mg/dl (7,8 mmol/l) toleriert.

Zum jetzigen Zeitpunkt laufender Diskussionen kann als periinterventioneller Zielwert, sowohl bei konservativen als auch bei operativen Interventionen ein Glukosewert von 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l) angesehen werden (siehe auch Kapitel 4 Perioperative Einstellung und Behandlung des Diabetes mellitus).

Niedrige Zielwerte implizieren, insbesondere in Einrichtungen mit geringer diabetologischer Erfahrung¹, die Gefahr von Hypoglykämien (zur Diskussion, siehe [2]).

¹ (...) gegenüber der Gesamtbevölkerung werden Patienten im Krankenhaus im Mittel deutlich älter und multimorbider sein. Darauf haben sich die meisten Krankenhausabteilungen bisher jedoch nicht vorbereitet, im Gegenteil: Während die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus in den Kliniken rapide ansteigt, hat die diabetologische Kompetenz in den letzten Jahren hier deutlich abgenommen. An einigen Universitäten wurden Lehrstühle für Diabetologie (und Endokrinologie) nicht wiederbesetzt, ebenso wurden klinische Abteilungen mit dem Schwerpunkt Diabetologie geschlossen, und viele Diabetologen haben die Kliniken verlassen, um sich in Schwerpunktpraxen niederzulassen. Von den derzeit gut 2000 Krankenhäusern in Deutschland verfügen zurzeit nur ca. 140 über einen Diabetologen und eine Diabetesberaterin (DDG).

3 Blutzuckermessung im Krankenhaus [3]

Im Krankenhaus ergeben sich verschiedene Problemkonstellationen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus:

- **Stationäre Aufnahme eines Patienten, Diabetes nicht bekannt:**
 - Problem der diagnostischen Erfassung
 - Schnittstellenproblematik mit hausärztlicher Weiterversorgung
- **Stationäre Aufnahme eines Patienten, Diabetes bekannt:**
 - Problem der Stoffwechselführung während der Behandlung einer anderen Erkrankung in diabetologisch nicht erfahrener Abteilung
- **Periinterventionelle Glukosestoffwechselführung:**
 - Diabetestherapie in der perioperativen Situation
- **Ketoazidose + Koma Diabeticum**
(siehe Kapitel 12 Koma Diabeticum und Kapitel 13 Hyperosmolare Koma)
- **Schwere Hypoglykämie**
(siehe Kapitel 14 Schwere Hypoglykämie bei Typ-1-Diabetes und Kapitel 15 Schwere Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes)
- **Intensivstation**
(siehe Kapitel 11 Diabetestherapie bei Intensivpatienten, Verweis auch auf Umstellung i.v./s.c./Umstellung von Pumpe auf ICT)

3.1 Allgemeines

Generelle Blutglukose-Zielwerte während des stationären Aufenthaltes: 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l).
Anmerkung: Bei stabiler Stoffwechsellage ohne Hypoglykämieineigung sind niedrigere Blutglukosewerte nicht korrekturbedürftig.

Bereits geschulte Patienten sollten nach den Strategien ihrer Stoffwechselführung befragt werden. Es empfiehlt sich, diese während des stationären Aufenthaltes weiterzuführen.

Eine einheitliche Dokumentation sowohl in der Akte als auch am Patientenbett ermöglicht die schnelle Information für alle Beteiligten, insbesondere für die ggf. konsiliarisch hinzugezogenen Diabetesberaterinnen bzw. Diabetologen. Zudem erleichtert es die Kommunikation mit dem Patienten über die vorgeschlagenen Therapiemaßnahmen.

3.2 Routinemessungen bei stationären Patienten

- DM nicht bekannt
Blutglukose-Messung bei Aufnahme, falls erhöht: HbA_{1c}-Bestimmung.
Bei Verdacht: → NVL Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung 1. Auflage, 2013 [4, 5]
- DM bekannt
Einheitliche Stoffwechselführungsdokumentation auf allen Abteilungen.
Aus der Dokumentation sollten folgende Parameter ersichtlich sein:
 - Insulinarten (kurz wirksame, lang wirksame);
 - gegessene BE;
 - Zielwert der Therapie 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l) nüchtern (i.e. nach 8 Std. Nahrungskarenz);

- o Korrekturfaktoren (benötigte Insulinmenge, um den Zielwert zu erreichen).

Bei ICT:

- o wenn möglich BE-Faktoren (benötigte Insulindosis pro ingestierter BE (10 gr. KH));
- o alternativ: „starre“ ICT nach Dosisplan mit vorgegebener BE-Verteilung.

Bei stabiler Stoffwechsellage kann die Basisdokumentation der DDG (Zertifikat „Nebendiagnose Diabetes“) [6] genutzt werden.

Tabelle 1: Diabetes-Dokumentationsbogen

Datum _____	2 Uhr	Früh		Mittag		Abend		22 Uhr
BZ								
Bolusinsulin Name: _____		+		+		+		
Insulin Name: _____								
BE / Nahrung								
Urin-Aceton (>300mg)								
Spritzstellen								
Handzeichen								

3.3 Zielwert der Therapie/Maßnahmen

Blutglukose-Messfrequenz

Auf postprandiale Blutglukose-Werte kann in der Krankenhausroutine i. d. R. verzichtet werden [7].²

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Menschen mit Typ-1-Diabetes und stabiler Stoffwechsellage reicht eine 4-Punkt-Messung während des stationären Aufenthaltes aus: vor den Mahlzeiten, vor dem Schlafengehen. Bei instabiler Stoffwechsellage oder Verdacht auf nächtliche Hypoglykämien 2-3 Uhr-Wert nachts zusätzlich.

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, pankreoprivem Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage (lange Laufzeit, fehlende Glukagonreserve, Niereninsuffizienz etc.) muss die Blutglukose-Messfrequenz erhöht werden.

Orale Antidiabetika absetzen

Während des stationären Aufenthaltes müssen insbesondere bei den schwererkrankten Patienten die oralen Antidiabetika häufig pausiert werden. Ursächlich dafür sind (zwischenzeitliche) Kontraindikationen, siehe Kapitel 7 Orale Antidiabetika (OAD) im Krankenhaus und Kapitel zu den einzelnen Organerkrankungen. Eine funktionelle Insulintherapie (sog. „Basis – Bolus – Konzept“³) ist dann der adäquate

² Die Diskussion über den Stellenwert postprandialer BZ-Werte bezieht sich auf die Antizipation von Folgekomplikationen und ist nicht abgeschlossen. Da es sich hier um Patienten handelt, die wegen anderer Erkrankungen behandelt werden und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Mittel nur 8 Tage beträgt, sind Überlegungen zur Messung postprandialer BZ-Werte im Krankenhaus nicht relevant.

³ Eine Basis-Bolus-Therapie ist einfachen Korrekturschemata im Hinblick auf die Qualität der Blutzuckereinstellung im Krankenhaus überlegen. Breuer/Meier, zit. [8]

Ersatz. Der Patient sollte informiert werden, dass seine vorherige Therapie nach Entlassung weitergeführt werden kann. Es empfiehlt sich, die noch immer verbreitete Meinung: „einmal Insulin, immer Insulin“, anzusprechen.

Metformin

Metformin sollte nach aktueller deutscher Fachinformation 48 Stunden vor einem operativen Eingriff oder einer intravenösen Kontrastmittelgabe pausiert werden, spätestens jedoch am Tag des Eingriffs, und erst wieder angesetzt werden, wenn orale Kost sicher vertragen wird, wenn keine anderweitigen Kontraindikationen bestehen und insbesondere die Nierenfunktion im CKD-Stadium 1 oder 2 ist [4, 9]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ Version 1.3 aus dem Jahr 2011 [10] ist das Pausieren der Metformintherapie vor einer geplanten Kontrastmittelgabe gelockert und es wird ein Pausieren ab dem Untersuchungstag als ausreichend angesehen. Ein Wieder-Einsatz der Metformintherapie kann nach dieser Leitlinie erfolgen, wenn nachweislich keine zusätzliche Nierenfunktionsschädigung durch das Kontrastmittel erfolgt ist [11]. Eine Metformineinnahme stellt ferner keine Kontraindikation für eine Notfalloperation dar [12].

4 Perioperative Einstellung und Behandlung des Diabetes mellitus

In jedem Krankenhaus müssen verschriftete Standards für den perioperativen Ablauf bei Diabetespatienten existieren, die die Abläufe aller Beteiligten festlegen [13].

Eine besondere Gefahr im Krankenhaus besteht für Erwachsene und/oder übergewichtige Patienten mit Typ-1- oder Typ-3 Diabetes. Diese werden häufig als Typ-2-Diabetes mellitus verkannt. Auch im Nüchternzustand vor einem geplanten Eingriff ist auf eine adäquate Substitution von Basal-Insulin zu achten (auch bei normnahen Blutglukosewerten).

Diabetespatienten haben eine erhöhte Morbidität und einen verlängerten stationären Aufenthalt. Darüber hinaus ist die perioperative Mortalität bei Diabetespatienten um bis zu 50 % erhöht [14].

Entscheidend für das perioperative Risiko sind die Folgeerkrankungen im Hinblick auf die verursachten Organveränderungen sowie die Stabilität der perioperativen metabolischen Situation. Relevant für die perioperative Steuerung sind die Veränderungen im Hinblick auf die aktuelle oder chronische Situation [14–19].

Durch die negativen Auswirkungen auf die Organe kommt es zu Störungen der Autoregulation der Durchblutung, zur Gastroparese sowie zu Veränderungen in den Gelenken, v. a. im Temporomandibulargelenk sowie in den Wirbelgelenken. Makroangiopathien der großen Gefäße durch eine Arteriosklerose sind begleitet von okklusiven Mikroangiopathien der kleinen Arterien (Nieren, Retina) sowie oft von Kardiomyopathien. Bei ca. 17 % aller Diabetespatienten bestehen okkulte Infekte, die perioperativ zu Problemen führen können [14, 20]. Durch eine gestörte Nierenfunktion mit Proteinverlusten und Elektrolytstörungen können Änderungen der Pharmakokinetik von Medikamenten resultieren [12].

4.1 Sicherer Gebrauch von Insulin

Fehler bei der Verschreibung von Insulin sind häufig. Insulin gehört zu den TOP-5-Hochrisiko-Medikamenten bei stationären Patienten. 1/3 aller Medikationsfehler mit Todesfolge innerhalb von 48 Stunden sind auf eine fehlerhafte Insulinverabreichung zurückzuführen [21, 22].

4.2 Auswirkungen einer OP auf den Diabetes

Eine OP ist häufig mit einer verlängerten Nüchternphase assoziiert, die einen katabolen Status auslösen kann [23]. Jede OP führt zu metabolischem Stress. Postoperativ kommt es bei allen Patienten zur Ausschüttung von antiinsulinär wirkenden endogenen Substanzen (Glucagon, Cortisol, STH etc.) mit konsekutiv erhöhten Blutglukose-Werten. Dies wird als Postaggressionssyndrom bezeichnet. Da Patienten mit Diabetes mellitus über keine Kompensationsmechanismen verfügen, kann es zu einer Exazerbation dieser Reaktion kommen. Beim Diabetespatienten bestehen erhöhte Risiken aufgrund der metabolischen Situation und es ist deshalb Folgendes zu beachten: [24–26], Tabelle 2.

Tabelle 2: Gefahr aufgrund der metabolischen Situation

Hyperglykämie

- mit verminderten Funktion der Phagozyten und erhöhter Infektionsgefahr;
- einer osmotischen Diurese;
- einer konsekutiven Hyperosmolarität infolge Störung des Flüssigkeitshaushalts;
- einer akuten Gastroparese.

Ketoazidose beim Typ-1- und Typ-3-Diabetes

- erhöhtes postoperatives Risiko durch Stress, Infektion, fehlende Insulingabe.

Zunahme des Proteinkatabolismus mit Störung der Wundheilung (zusätzlich häufig Lagerungsfehler, die wegen der Schmerzfreiheit nicht bemerkt und so nicht korrigiert werden).

Thrombogenese bzw. Emboliebildung aufgrund Hyperviskosität.

Hypoglykämie

- präoperative Gabe von Sulfonylharnstoffen, Insulin;
- präoperative Nüchternphase;
- Störung der Mechanismen zur Gegenregulation bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie;
- Gefahr eines irreversiblen neurologischen Defizits;
- besonders gefährlich bei Patienten mit Hypowahrnehmungsstörungen aufgrund vorliegender autonomer Neuropathie.

4.3 Organisation und Planung

Um Risiken und Komplikationen möglichst gering zu halten, empfiehlt sich eine frühzeitige Planung bei chirurgischen Eingriffen.

- Nach Möglichkeit frühzeitige Einbeziehung der Patienten in die OP-Planung.
- Das Krankenhaus sollte schriftlich fixierte Behandlungspfade für das Blutglukose-Management vorweisen.
- Das Krankenhaus sollte ein operationsbegleitendes Diabetesmanagement vorweisen.
- Hochrisikopatienten müssen frühzeitig identifiziert werden.
- Krankenhäuser sollten diabetes-geschultes Pflegepersonal vorweisen.
- Patienten mit geplanten kurzen Nüchternperioden (nicht mehr als eine ausgelassene Mahlzeit) können durch Modifikation ihrer üblichen Diabetesmedikation behandelt werden.

Präoperativ anzustrebender Ziel HbA_{1c}: < 8,5 % (69 mmol/mol)

Erhöhte präoperative HbA_{1c}-Werte sind mit schlechten OP-Ergebnissen assoziiert [27, 28]. Darüber hinaus gibt es Evidenz, dass ein guter HbA_{1c}-Wert mit einem verbesserten chirurgischen Ergebnis assoziiert ist. [14, 29].

Das obere Limit des HbA_{1c} sollte für elektiv geplante Operationen nicht > 8-9 % (64-75 mmol/mol) liegen.

Auch bei akuten Entgleisungen der Blutglukosewerte > 220 mg/dl (> 12 mmol/l) oder Nüchternwerten > 180 mg/dl (> 10 mmol/l) präoperativ, die im HbA_{1c}-Wert nicht zu erkennen sind, sollte eine elektive OP verschoben werden um optimale metabolische Voraussetzungen zu schaffen. Perioperativ und damit präoperativ gilt das Ziel 80 – 180 mg/dL (4.4 – 10.0 mmol/L) (226).

Prämedikationsvisite durch Anästhesisten

Ein präoperatives Assessment auf mögliche vorliegende Komplikationen des Diabetes und Co-Morbiditäten sollte so früh wie möglich erfolgen. Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle sollten elektive Eingriffe verschoben werden (s.o.).

Die Abschätzung des kardialen Risikos ist essentiell für die Planung der perioperativen Therapie des Diabetespatienten [30]. Bei Diabetespatienten ist das perioperative Risiko für eine kardiale Komplikation zwischen 6,6 % und 11 % einzuschätzen, während es bei gesunden Patienten bei 0,4 % liegt.

Im Standard-EKG ist oft keine pathologische Veränderung zu sehen, obwohl eine Koronare Herzkrankheit vorliegt. Erst das Belastungs-EKG zeigt Veränderungen, auch wenn sie keine pektanginösen Beschwerden haben. Bei seit Jahren schlecht eingestelltem Diabetes, sollte eine Kardiomyopathie ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Präoperatives Management durch Anästhesisten

Vorliegen eines Diabetes mellitus?

- Dauer der Erkrankung;
- aktuelle Therapie.

Bisher aufgetretenen akuten und chronischen Komplikationen

- arterielle Hypertonie (RR < 140/80 mm Hg);
- KHK (häufig atypisch verlaufend)! Keine pectanginösen Beschwerden. Hinweis: plötzlich auftretende Dyspnoe sind immer verdächtig auf Infarkt;
- Nierenfunktion;
- Neuropathie;
- autonome Dysfunktion.

Folgende klinischen Befunde bzw. Laborwerte sollten erhoben werden

- Gefäßstatus, evtl. Spiegelung des Augenhintergrunds;
- Nüchtern-Blutglukose;
- Zeichen für eine diabetische bzw. autonome Neuropathie (fixierte Tachykardie? Frequenzstarre? Schellong-Test?, Valsalva-Manöver?)
- HbA_{1c} (Maß für Glykierung des Gesamtorganismus: hoher HbA_{1c} bedeutet: sämtliche immunkompetenten Zellen sind glykiert. *Damit ist der Patient immunsupprimiert. Nach Möglichkeit < 8,5 % (69 mmol/mol)*);
- Elektrolyte (fakultativ Kalium!);
- Triglyzeride als Maß für Insulinwirkung;
- Kreatininclearance, Harnstoff;
- Urinanalyse (Zucker? Proteinurie? Ketonkörper?);
- EKG, evtl. Belastungs-EKG.

Schlechte Stoffwechsellage präoperativ

Ist die Stoffwechselsituation ungünstig (HbA_{1c} > 8,5 %), sollte bei elektiven Eingriffen eine Verschiebung der Operation erwogen werden, um zunächst eine Stoffwechseloptimierung zu erreichen [13].

4.4 Welches Anästhesieverfahren?

Unter Abwägung der Ergebnisse der Voruntersuchungen ist ein für den jeweiligen Patienten und für den Eingriff geeignetes Anästhesieverfahren auszuwählen. Das Ziel muss es sein, die Störung der Homöostase, in der sich der Diabetespatient präoperativ befindet, so gering wie möglich zu halten.

Eine Regionalanästhesie ist, wenn möglich, zu bevorzugen. Gerade für orthopädische Eingriffe ist dies das Anästhesieverfahren der Wahl [12, 31, 32]. Regionalanästhesieverfahren bewirken eine gute Stressabschirmung und postoperativ kann die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wie gewohnt wieder aufgenommen werden. Bei Wunsch oder entsprechender Indikation kann dies auch mit einer Allgemeinanästhesie kombiniert werden. Bei Vorliegen einer Polyneuropathie kann es zu Einbrüchen des Blutdrucks kommen.

Vaskuläre Veränderungen sowie die Neuropathie führen sowohl bei Regional- als auch bei Allgemeinanästhesien zu Störungen der Temperaturregulation, die eine intra- und postoperative Überwachung der Körpertemperatur notwendig machen [33].

Tabelle 4: Welches Anästhesieverfahren bei Diabetes mellitus?

Wenn möglich, dann Regionalanästhesie

- gerade für orthopädische Eingriffe;
- gute Stressabschirmung für Patienten;
- postoperative Nahrungsaufnahme früher möglich;
- gewohnte med. Therapie des Diabetes kann postoperativ wieder schneller aufgenommen werden;
- Cave! Bei Vorliegen einer Neuropathie: Gefahr von RR-Abfall, Geringerer Bedarf an Lokalanästhetika: Block einer Spinalanästhesie tritt früher auf und hält länger an.

Diabetespatienten sollten möglichst an erster Stelle morgens operiert werden.

4.5 Intraoperative Kontrolle des Stoffwechsels

Die Zeit der Nahrungskarenz sollte so kurz wie möglich gehalten werden, um eine Hypo- als auch Hyperglykämie zu vermeiden, denn eine lange Nahrungskarenz (> 12 h) verschlechtert die periphere Insulinwirkung [34].

Die s.c.-Gabe von Insulin am Operationstag sollte nur bei **kleinen und kurzen Eingriffen** durchgeführt werden, da die Resorption von s.c.-Insulin gerade bei großen Eingriffen, Flüssigkeitsverschiebungen und evtl. hämodynamischen Problemen unsicher ist.

Wichtig ist nicht nur die Kontrolle des Blutglukose-Spiegels, sondern auch die Kontrolle des Serum-K. (siehe Tabelle 5).

Die perioperative Stabilisierung des Stoffwechsels ist bei **größeren oder länger dauernden Eingriffen** in der Regel nur durch die Zufuhr von Insulin und Glukose möglich, wobei die Menge nach dem individuellen Bedarf gesteuert wird.

Eine Kontrolle der Blutglukose sollte stündlich durchgeführt werden, der Kaliumwert alle 4 Stunden.

Perioperative Ziel-Blutglukose: 108-180 mg/dl (6-10 mmol/l)

Ziel-Blutglukose-Werte werden kontrovers diskutiert. Grundsätzlich sind Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden. [14, 35–41]. Es ist daher begründet und vernünftig, die Blutzuckerspiegel zwischen 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l) zu halten. Ein Bereich von 108-180 mg/dl (6-10 mmol) ist akzeptabel (1UK).

4.6 Vorgehen bei Typ-1-Diabetes

Insulin ist hier grundsätzlich lebensnotwendig, da schon nach acht Stunden Insulin-Karenz die Ketoazidoseentwicklung beginnt.

Bis zum Vortag bleibt der Patient bei seinem gewohnten Therapieschema. Am OP-Tag sollte er auf ein iv.-Schema umgestellt werden. Dieses wird fortgesetzt, bis er wieder auf eine normale Nahrungsaufnahme umgestellt werden kann.

Nach der Operation sollte eine Acetonkontrolle im Urin (ggf. BGA) durchgeführt werden.

4.7 Vorgehen bei Typ-2-Diabetes

Die perioperative Blutglukose-Steuerung sollte grundsätzlich mit Insulin erfolgen.

Tabelle 5: Empfehlungen für kurzdauernde Eingriffe (NVL Typ-2-Diabetes mellitus)

	Patienten mit – Typ-1-Diabetes – Typ-2-Diabetes mit Insulin behandelt	Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Diät/OAD
Präoperativ	Am Vortag: Insulin wie üblich	Metformin spätestens am OP-Tag absetzen. Alle anderen OAD nach der letzten Mahlzeit absetzen.
Am OP-Tag	Bisherige Basalinsulintherapie fortsetzen oder 25 % des Gesamttagessulinbedarfs morgens als NPH-Insulin s.c.	
Auf Station	7:00 Uhr Blutglukosekontrolle Normalinsulin nach Korrekturschema s.c.	7:00 Uhr Blutglukosekontrolle Normalinsulin nach Korrekturschema s.c.
Im OP oder auf Station	Blutglukosekontrollen stündlich und jeweils Normalinsulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 10:00; 13:00; 17:00 Uhr	Blutglukosekontrollen stündlich und jeweils Normalinsulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 10:00; 13:00; 17:00 Uhr
Wenn abends keine Nahrungsaufnahme möglich ist	Basalinsulintherapie fortsetzen. Blutglukosekontrollen und jeweils Normalinsulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 22:00; 3:00 Uhr. Am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen.	Blutglukosekontrollen und jeweils Normalinsulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 22:00; 3:00 Uhr. Am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen.
Wenn abends Nahrungsaufnahme möglich ist	Häusliche Therapie wieder aufnehmen.	Häusliche Therapie wieder aufnehmen. Metformin erst 48 Stunden nach OP wieder beginnen.

4.8 Weitere zu beachtende Komplikationen

Intubationsprobleme

Bei länger bestehendem Diabetes kann es zu einer Versteifung der Gelenke kommen („stiff joint syndrome“), die zu Problemen bei der Intubation und bei der Lagerung führen kann [42, 43].

Aspirationsgefahr

Bei Vorliegen der autonomen Neuropathie besteht oft eine Magenentleerungsstörung, die für feste Nahrungsbestandteile ausgeprägter als für Flüssigkeiten ist. Liegt der HbA_{1c} > 9 %, so scheint das Risiko besonders hoch zu sein [34].

Hämodynamik

Bei autonomer Dysfunktion kann es schon bei der Einleitung der Anästhesie zu einem Abfall des Blutdrucks kommen und im weiteren Verlauf zu einer hämodynamischen Instabilität. Aufgrund der oft bestehenden Gefäßveränderungen kann es durch den Blutdruckabfall und durch den Einsatz vasoaktiver Substanzen zu Perfusionsproblemen in allen Organen kommen. Eine invasive Blutdruckmessung ist bei größeren Eingriffen anzuraten.

Lagerungsprobleme

Bei Vorliegen einer peripheren sensorischen Neuropathie besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Druckulzera. Die Lagerung der Patienten muss so erfolgen, dass ein nur niedriger Auflagedruck auf der Unterlage besteht.

Infektionsgefahr/Wundheilung

Diabetespatienten haben eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr, u. a. wegen der verminderten Produktion von Granulozyten [44–48]. Eine optimale Einstellung des Diabetes reduziert das Risiko von Wundinfektionen [49–53].

Übelkeit, Erbrechen und PONV

Das Fehlen von postoperativer Schmerzfreiheit und Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen (PONV) ist die Voraussetzung für die Aufnahme der oralen Ernährung, die so früh wie möglich wieder aufgenommen werden sollte.

Postoperatives Nierenversagen

Das Risiko für ein postoperatives akutes Nierenversagen ist deutlich erhöht. Ursächlich verantwortlich sind die intrinsischen Veränderungen der Niere, die möglichen postoperativen Flüssigkeitsverschiebungen, die labilen Blutdruckverhältnisse sowie die Infektanfälligkeit.

Elektrolytstörungen

Bei abdominalchirurgischen Eingriffen werden Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität beobachtet [54–57].

Durch die Zufuhr von Glukoselösungen kann es zu einer Verminderung der Serum-Natrium-Konzentration kommen, die sorgfältig ausgeglichen werden sollte [58]. Treten bei niedrigem Kaliumspiegel Herzrhythmusstörungen auf, so ist schon nach der Zufuhr geringer Kaliummengen meist eine Rhythmisierung zu beobachten. Andererseits können bei Diabetespatienten plötzlich Hyperkaliämien auftreten, die vital bedrohlich sind [59].

Thromboseprophylaxe

Die Gefahr thromboembolischer Komplikationen besteht besonders bei erhöhten Blutglukose-Werten durch die osmotische Diurese und die damit verbundene Exsikkose.

Das Risiko für eine Thrombose bzw. Embolie ist bei Diabetespatienten mit einer koronaren Herzkrankheit erhöht [60]. Außerdem steigt bei Hyperglykämien die Gefahr durch Auslösung von Gerinnungsstörungen. Eine adäquate Thromboseprophylaxe ist wichtig.

Komplikation des Diabetes	Potentielle Komplikationen	Therapeutische Strategie
Makroangiopathie	<ul style="list-style-type: none">• Myokardinfarkt• Schlaganfall	<ul style="list-style-type: none">• Glykämische Kontrolle• Therapie der Lipide• RR < 140/80
Periphere Neuropathie	<ul style="list-style-type: none">• Druckulzera• Erhöhte Infektionsrate• Gestörte Wundheilung	<ul style="list-style-type: none">• Prävention, engmaschige Evaluation• BZ-Kontrolle• Impfung (Influenza, Pneumokokken)• BZ-Kontrolle• Engmaschige Wundkontrollen

Komplikation des Diabetes	Potentielle Komplikationen	Therapeutische Strategie
Autonome Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Herabgesetzter Blasentonus • Gastroparese 	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung aggravierender Medikamente (eg Anticholinergika) • Opiatanalgesie minimieren • Vorsichtiger Kostaufbau • Prokinetika
Nephropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Hypotension • BZ-Kontrollen • Vorbehandlung einer KM-induzierten Nephropathie • ACE-Hemmer • Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (eg. Aminoglykoside, NSAR)
Retinopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung des Visus, Erblindung 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimale Beleuchtung • BZ-Kontrollen • Optimale RR-Kontrolle • Intraoperativer Augenschutz
	<ul style="list-style-type: none"> • Desorientiertheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorsichtiger Einsatz von Medikamenten, die ein Delirium verursachen können

Wertung der oralen Antidiabetika in der perioperativen Situation: (siehe Kapitel 7 Orale Antidiabetika (OAD) im Krankenhaus)

Sulfonylharnstoffderivate

Die permanente Stimulation der Betazelle sowie die z. T. sehr lange Halbwertszeit der Substanzen ist perioperativ nicht unproblematisch, da dadurch schwere protrahierte Hypoglykämien ausgelöst werden können.

Inkretin-Mimetika und DPP4-Hemmer

Eine Hypoglykämiegefahr besteht nicht.

Metformin

Metformin wird renal eliminiert. Lange Zeit war umstritten, ob Metformin die Gefahr einer schweren perioperativen Laktatazidose erhöht und es wurde geraten, Metformin daher abzusetzen. In den letzten Jahren ist man zu der Ansicht gekommen, dass dies nicht mehr notwendig ist. Wichtige Kontraindikationen für Metformin sind eine Niereninsuffizienz, da durch die Akkumulation das Risiko einer Laktatazidose deutlich ansteigt (siehe Kapitel 6 Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA)).

Risiken für die **Kontrastmittel-induzierte Nephropathie** sind Alter, Herzinsuffizienz und eine bereits existierende Niereninsuffizienz.

Empfehlung für Metformin bei Kontrastmittelgabe: (Die Richtlinien des Royal College of Radiologists [61])

- Serum-Kreatinin bzw. GFR normal und niedrige Kontrastmittelmengen bis 100 ml: keine spezifischen Maßnahmen notwendig
- Serum-Kreatinin bzw. GFR normal und Kontrastmittelmengen über 100 ml: Metformin postinterventionell 48 h pausieren
- Serum-Kreatinin erhöht bzw. GFR erniedrigt und dringende Kontrastmittelgabe notwendig: Metformin 48 Stunden vor und nach dem Eingriff pausieren

Zur Dauer der Metforminkarenz vor Kontrastmittelgabe bzw. operativen Eingriffen in Vollnarkose gibt es diskrepante Empfehlungen durch Fachgesellschaften bzw. der Fachinformation. Die Entscheidung über das zu wählende Vorgehen trifft letztendlich der die Intervention durchführende Arzt.

5 Diabetestherapie bei Kontrastmittelgabe und Metformin

Empfehlung für Metformin bei Kontrastmittelgabe: (Die Richtlinien des Royal College of Radiologists [61])

- Serum-Kreatinin bzw. GFR normal und niedrige Kontrastmittelmengen bis 100 ml: keine spezifischen Maßnahmen notwendig;
- Serum-Kreatinin bzw. GFR normal und Kontrastmittelmengen über 100 ml: Metformin postinterventionell 48 h pausieren;
- Serum-Kreatinin erhöht bzw. GFR erniedrigt und dringende Kontrastmittelgabe notwendig: Metformin 48 Stunden vor und nach dem Eingriff pausieren.

Zur Dauer der Metforminkarenz vor Kontrastmittelgabe bzw. operativen Eingriffen in Vollnarkose gibt es diskrepante Empfehlungen durch Fachgesellschaften bzw. der Fachinformation. Die Entscheidung über das zu wählende Vorgehen trifft letztendlich der Arzt, welcher die Intervention durchführt.

Metformin

Metformin sollte nach aktueller deutscher Fachinformation 48 Stunden vor einem operativen Eingriff oder einer intravenösen Kontrastmittelgabe pausiert werden, spätestens jedoch am Tag des Eingriffs, und erst wieder angesetzt werden, wenn orale Kost sicher vertragen wird, wenn keine anderweitigen Kontraindikationen bestehen und insbesondere die Nierenfunktion im CKD-Stadium 1 oder 2 ist [29, 62]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ Version 1.3 aus dem Jahr 2011 [10] ist das Pausieren der Metformintherapie vor einer geplanten Kontrastmittelgabe gelockert und es wird ein Pausieren ab dem Untersuchungstag als ausreichend angesehen. Ein Wieder-Einsatz der Metformintherapie kann nach dieser Leitlinie erfolgen, wenn nachweislich keine zusätzliche Nierenfunktionsschädigung durch das Kontrastmittel erfolgt ist [21]. Eine Metformin-Einnahme stellt ferner keine Kontraindikation für eine Notfalloperation dar [38].

6 Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA)

Die Inzidenz der Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA) wird mit ca. 9/100 000 Patientenjahre angegeben und liegt damit in einem sehr niedrigen Bereich [63–66]. Da Daten aus kontrollierten Studien nicht unbedingt die Versorgungsrealität wiedergeben, wird vermutet, dass die MALA in o. g. Publikationen eher unterschätzt wird. Hierauf deuten auch die Daten aus einem Deutschen Nebenwirkungs-Melderegister hin, die zuletzt im Jahr 2012 einen Anstieg auf 67 gemeldeten Fällen mit MALA hinweisen [67]. Die Mortalitätsrate bei MALA ist sehr hoch und liegt in den meisten Studien um ca. 30 % [66]. Die Letalität ist nicht abhängig von der Höhe der Laktat- und Metforminspiegel; sie wird im Wesentlichen durch das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten wie einem akuten Nierenversagen, Sepsis, Herz-Kreislaufversagen und anderen hypoxischen Zuständen bestimmt [66, 68].

Die Ursache einer MALA ist bis heute nicht vollständig geklärt und wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ein möglicher Erklärungsansatz besagt, dass Metformin die Laktatclearance verschlechtert, indem es die hepatische Gluconeogenese hemmt (Laktat kann damit in geringerem Maße als Substrat für die Gluconeogenese verwendet werden). Ein Laktatanstieg im Serum resultiert hieraus in der Regel noch nicht. Erst bei gleichzeitigem Vorliegen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz oder anderer schwerer Erkrankungen mit hypoxischen Zuständen kann es zur Akkumulation von Laktat und Metformin im Blut kommen. Metformin ist ein kleines Molekül (165 kDa), welches nicht an Plasmaeiweiß gebunden wird. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme liegt bei ca. 50 %. Die maximale Plasmakonzentration findet sich ca. 2,5 Stunden nach oraler Aufnahme. Metformin wird nicht metabolisiert und wird unverändert tubulär ausgeschieden. Eine Akkumulation von Metformin setzt somit eine Verschlechterung der Nierenfunktion voraus. Aus diesem Grund ist Metformin auch lt. Fachinformation unter einer GFR von 45ml/min/1,73m² kontraindiziert [69].

6.1 Diagnose der Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA)

Beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen, Abdominalschmerzen sowie schwerer Asthenie muss eine Laktatazidose in Betracht gezogen werden. Zusätzlich können sich azidotische Dyspnoe, Hypothermie und Koma einstellen. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes bei Laktatspiegeln im Plasma über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten [69]. Die Bestimmung der Metforminspiegel im Blut wird empfohlen, da hierdurch das Vorliegen einer MALA bei toxischem Metforminspiegel als sehr wahrscheinlich gilt. Die gemessenen Metforminspiegel im Serum haben aber keinen unmittelbaren Einfluss auf die Therapie – sie müssen deshalb auch nicht zeitnah über das Labor zur Verfügung stehen.

6.2 Therapie der Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA)

Neben dem Weglassen von Metformin und anderer – meist nephrotoxischer – Substanzen, stehen in der Therapie der MALA die Behandlung der Grundkrankheit wie beispielsweise kardiogener Schock, akutes Nierenversagen und Sepsis im Vordergrund. Als kleines Molekül kann Metformin durch Dialyse prinzipiell eliminiert werden. Aufgrund der fehlenden Plasmaeiweißbindung findet sich Metformin zu einem hohen Anteil im Intrazellulärraum. Eine Dialyse müsste deshalb genügend lange durchgeführt werden, um eine Mobilisation aus dem Intrazellulärraum zu gewährleisten. Mittels Hämodialyse können erhöhte Metformin- und Laktatspiegel im Prinzip korrigiert werden. Da die Prognose der Patienten aber nicht primär von der Höhe der Metforminspiegel abhängt, wird die Indikation für eine Hämodialyse meist bei gleichzeitigem Vorliegen eines Nierenversagens gestellt [66, 70]. Hierbei kann eine Bikarbonatpufferung bei vorhandener Laktatazidose zum Ausgleich erniedrigter pH-Werte erfolgen. Bei schwerer Laktatazidose und anhaltender Anurie kann eine Hämodialyse ggf. auch ohne beginnende Urämie indiziert sein. Bei nicht erforderlicher Dialyse wird eine intravenöse Pufferung mit Natriumbicarbonat bei pH-Werten unter 7,0 empfohlen.

6.3 Prophylaxe einer MALA

Bei Patienten mit überstandener MALA soll keine Metformintherapie mehr erfolgen, da sie als Hochrisikogruppe für eine erneute MALA einzustufen sind. Die beste Prophylaxe einer MALA stellt die Beachtung der Kontraindikation Niereninsuffizienz dar.

Patienten eines Akutkrankenhauses tragen – bedingt durch ihre zur Aufnahme führende Erkrankung und den folgenden diagnostischen (Gabe von Kontrastmitteln) und therapeutischen Schritten (operative Eingriffe, forcierte Diurese, Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika u. a.) generell ein hohes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Bei vielen Patienten muss deshalb die Metformin-Gabe während des stationären Aufenthaltes ausgesetzt werden.

7 Orale Antidiabetika (OAD) im Krankenhaus

- Die Diabetestherapie im Krankenhaus unterscheidet sich hinsichtlich der therapeutischen Ziele sowie der medikamentösen Maßnahmen deutlich von der Behandlung im ambulanten Bereich.
- Ein vorrangiges Therapieziel im Krankenhaus liegt in der strikten Vermeidung von Hypoglykämien.
- Bei der Auswahl der medikamentösen Therapieformen müssen relevante Begleiterkrankungen, anstehende invasive Eingriffe, prolongierte Nüchternphasen sowie akute Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden.
- Eine passagere Insulintherapie in Form von einer Basis-Bolus-Therapie stellt bei vielen Patienten mit Diabetes ein probates Mittel zur Blutglukoseeinstellung während des Krankenhausaufenthaltes dar und ist einem lediglichen Korrekturschema mit kurzwirksamem Insulin vorzuziehen.

7.1 Orale Antidiabetika

Während Krankenhausaufenthalten empfiehlt die ADA aufgrund der akuten zur Krankenhausaufnahme führenden Erkrankung und aufgrund der besseren Steuerbarkeit der Stoffwechsellage für die Mehrheit der Patienten eine passagere Insulintherapie [71]. Eine frühere häusliche Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) kann jedoch bei kurzen Krankenhausaufenthalten, fehlenden akuten Kontraindikationen und fehlender Stoffwechselentgleisung beibehalten werden [3, 72, 73]. Die einzelnen OAD mit ihren entsprechenden Tagesdosierungen und Eliminationswegen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Orale Antidiabetika (OAD) und GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung des Typ-2-Diabetes (aktualisiert nach [3])

Substanzklasse	Wirkstoff	Empfohlene Tagesdosis (mg/d)	Pharmakokinetik (Elimination)
Biguanide	Metformin	500-3000	Ausscheidung renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion; Eliminations-Halbwertszeit (HWZ) ~ 6,5 h
Sulfonylharnstoffe	Glimepirid	1-6	Nach Hydroxylierung und Carboxylierung Ausscheidung zu 58 % renal und zu 35 % biliär; Serum-HWZ ~ 5–8 h
	Glibenclamid	1,75-10,5	Nach Metabolisierung in der Leber Ausscheidung zu gleichen Teilen renal und biliär; Serum-HWZ ~ 2–10 h
Glitazone (TZDs)	Pioglitazon	15-45	Metabolisierung durch Hydroxylierung; Ausscheidung zu 45 % renal und zu 55 % mit den Fäzes; Serum-HWZ 5–6 h
DPP-4-Inhibitoren	Saxagliptin	2,5-5	Nach Metabolisierung in der Leber weiterhin aktiv mit etwa halber Potenz; Ausscheidung zu 75 % renal und zu 22 % biliär; Plasma-HWZ ~ 2–3 h
	Sitagliptin	25-100	Vorwiegend (79 %) unveränderte Ausscheidung über den Urin; geringe (13 %) Ausscheidung biliär; Plasma-HWZ ~ 12 h

Substanzklasse	Wirkstoff	Empfohlene Tagesdosis (mg/d)	Pharmakokinetik (Elimination)
GLP-1-Rezeptoragonisten	Exenatide	10 µg-20 µg	Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und Proteolyse; Eliminations-HWZ ~ 2 h
	Exenatide einmal wöchentlich	2 (einmal wöchentlich)	Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und Proteolyse; vollständige Elimination ca. 10 Wochen nach letzter Injektion
	Liraglutid	0,6-1,8	Metabolisierung in große Proteine ohne bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg; Ausscheidung geringer Mengen der Metabolite renal und biliär; Eliminations-HWZ ~ 13 h
	Dulaglutid	1,5 mg (einmal wöchentlich)	Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und Proteolyse; Eliminations-HWZ ~ 4,7 d
	Albiglutid	30 mg (einmal wöchentlich)	Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und Proteolyse; Eliminations-HWZ ~ 5 d
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren	Acarbose	50-300	Ausscheidung zu über 96 % mit den Fäzes, 1,7 % renal. Eliminations-HWZ ~ 9 h
SGLT-2-Hemmer	Dapagliflozin	10	Vorwiegend Metabolisierung in der Leber; Ausscheidung überwiegend renal; Eliminations-HWZ ~ 13 h
	Empagliflozin	10-25 mg	Vorwiegend Metabolisierung in der Leber; Ausscheidung ca. 30 % renal; Eliminations-HWZ ~ ~ 13 h

TZD, Thiazolidinedion; DPP, Dipetidyl-Peptidase; GLP, Glucagon-like peptide; SGLT-2, Sodium-glucose-transporter-2

Bei den folgenden klinischen Situationen sollte eine Anpassung der Therapie stattfinden:

7.2 Nüchternphasen

Orale Antidiabetika sollten nur gegeben werden, wenn regelmäßige Mahlzeiten tatsächlich aufgenommen werden, dies gilt insbesondere für OADs mit Hypoglykämiepotential (Sulfonylharnstoffe und Glinide) sowie Metformin [71, 74]. Wenn längere Nüchternphasen bereits zu Beginn des stationären Krankenhausaufenthalts absehbar sind oder der Patient wiederholt erbricht, wird aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos ein Pausieren der Sulfonylharnstoffe (SH) empfohlen [74]. Wegen der langen Wirkdauer (bis zu 72 Stunden) und Halbwertszeit einiger SH, die sich bei eingeschränkter Nierenfunktion weiter verlängern kann, sollte auf eine engmaschige Blutzuckerkontrolle geachtet werden. Überbrückend ist bei Pausieren der OAD eine Insulintherapie möglich [71, 74, 75]. Detaillierte Empfehlungen zum Einsatz der Insulintherapie sind im Kapitel 9 Insulintherapie im Krankenhaus in Tabelle 11 sowie den Literaturstellen [32, 74] zusammengefasst und bei den Abschnitten zu einzelnen Krankheitskomplexen in diesem Positionspapier beschrieben.

7.3 Eingeschränkte Organfunktionen

Prinzipiell ergeben sich für eine Diabetes-Therapie mit OAD Einschränkungen bei einer Krankenhausbehandlung, wobei neben dem o. g. Hypoglykämierisiko Einschränkungen der Organfunktion vor allem der Eliminationsorgane Leber und Niere sowie potentielle Arzneimittelinteraktionen eine limitierende

Rolle für den Einsatz von OAD darstellen [3, 71]. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Anwendungseinschränkungen der OAD-Therapie bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Weitere Einzelheiten dazu finden Sie in den entsprechenden Abschnitten dieses Positionspapiers.

Tabelle 7: Anwendungseinschränkungen oraler Antidiabetika bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nach [3]

Substanzklasse	Wirkstoff	Vorliegende Organfunktionsstörung (NI = Niereninsuffizienz) (LI = Leberinsuffizienz)	Dosisanpassung/ Maßnahme
Biguanide	Metformin	NI	vor Therapiebeginn Kontrolle des Serumkreatinins/eGFR; unter Therapie jährliche Kontrolle bei Pat. mit normaler Nierenfunktion, 2–4 Kontrollen/Jahr bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion; kontraindiziert ab CKD-Stadium 3
		LI	kontraindiziert bei manifester LI; diskrete Leberfunktionsstörungen stellen keine Kontraindikation dar
Sulfonylharnstoffe	Glimepirid	NI	vorsichtige Anwendung bei NI; kontraindiziert bei schwererer Nierenfunktionsstörung ab CKD-Stadium 4
		LI	kontraindiziert bei manifester LI; diskrete Leberfunktionsstörungen stellen keine Kontraindikation dar
	Glibenclamid	NI	vorsichtige Anwendung bei NI; kontraindiziert bei schwererer Nierenfunktionsstörung ab CKD-Stadium 4
		LI	kontraindiziert bei manifester LI; diskrete Leberfunktionsstörungen stellen keine Kontraindikation dar
Glitazone (TZDs)	Pioglitazon	NI	keine Dosisanpassung erforderlich bei vorliegender Kreatinin-Clearance > 4 mL/min; kontraindiziert im CKD-Stadium 5
		LI	kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion (ALT > 2,5 x Obergrenze des Normbereiches)
DPP-4-Hemmer	Saxagliptin	NI	in den Stadien 3 und 4 nach CKD max. 2,5 mg/d; Anwendung nicht empfohlen bei CKD-Stadium 5

Substanzklasse	Wirkstoff	Vorliegende Organfunktionsstörung (NI = Niereninsuffizienz) (LI = Leberinsuffizienz)	Dosisanpassung/ Maßnahme
	Sitagliptin	LI	bei leichter bis mittelschwerer LI keine Dosisanpassung; kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen
		NI	in den Stadien 1 und 2 nach CKD Anwendung in Standarddosis, im Stadium 3 Dosisreduktion auf 50 mg/d, in den Stadien 4 und 5 Dosisreduktion auf 25 mg/d
		LI	bei leichter bis mittelschwerer LI keine Dosisanpassung; kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen
GLP-1-Rezeptoragonisten	Exenatide	NI	In den Stadien 1 und 2 nach CKD Standarddosis; Stadium 3 konservative Dosisescalation; kontraindiziert ab Stadium 4
		LI	keine Dosisanpassung bei LI erforderlich
	Exenatide einmal wöchentlich	NI	Nicht empfohlen bei CKD Stadien 3-5
		LI	keine Dosisanpassung bei LI erforderlich
	Liraglutid	NI	bei NI in den Stadien 1 und 2 nach CKD Anwendung in Standarddosis; kontraindiziert ab CKD-Stadium 3
		LI	kontraindiziert bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer LI
	Dulaglutid	LI	keine Dosisanpassung bei LI erforderlich
		NI	In den Stadien 1 bis 3 nach CKD Standarddosis, nicht empfohlen bei Stadien 4 und 5 aufgrund fehlender Datenlage
	Albiglutid	LI	keine Dosisanpassung bei LI erforderlich
NI		In den Stadien 1 bis 3 nach CKD Standarddosis, nicht empfohlen bei Stadien 4 und	

Substanzklasse	Wirkstoff	Vorliegende Organfunktionsstörung (NI = Niereninsuffizienz) (LI = Leberinsuffizienz)	Dosisanpassung/ Maßnahme
			5 aufgrund fehlender Datenlage
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren	Acarbose	NI	kontraindiziert ab CKD-Stadium 4
		LI	kontraindiziert bei manifester LI; diskrete Leberfunktionsstörungen stellen keine Kontraindikation dar
SGLT-2-Hemmer	Dapagliflozin Empagliflozin	NI	Nicht empfohlen bei CKD Stadien 3-5
		LI	Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird für Dapagliflozin eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; CKD, chronic Kidney Disease

Für die einzelnen Substanzen sind im Folgenden noch weitere Details aufgeführt:

7.4 Metformin

Metformin sollte nach aktueller deutscher Fachinformation 48 Stunden vor einem operativen Eingriff oder einer intravenösen Kontrastmittelgabe pausiert werden, spätestens jedoch am Tag des Eingriffs, und erst wieder angesetzt werden, wenn orale Kost sicher vertragen wird, wenn keine anderweitigen Kontraindikationen bestehen und insbesondere die Nierenfunktion im CKD-Stadium 1 oder 2 ist [4, 9]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“, Version 1.3 aus dem Jahr 2011 [10] ist das Pausieren der Metformintherapie vor einer geplanten Kontrastmittelgabe gelockert und es wird ein Pausieren ab dem Untersuchungstag als ausreichend angesehen. Ein Wieder-Einsatz der Metformintherapie kann nach dieser Leitlinie erfolgen, wenn nachweislich keine zusätzliche Nierenfunktionsschädigung durch das Kontrastmittel erfolgt ist [11]. Eine Metformin-Einnahme stellt ferner keine Kontraindikation für eine Notfalloperation dar [76].

Expertenmeinungen im Jahr 2013 sprechen für einen differenzierten Einsatz von Metformin bei Menschen mit Diabetes und Nierenfunktionseinschränkungen [4]. Nierenfunktionseinschränkungen können bei Metformingabe zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie z. B. einer Laktatazidose führen [77]. Laut Fachinformation ist Metformin bei einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² kontraindiziert [9]. Bei einer derartig erniedrigten eGFR kann eine Metformintherapie unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen u. U. fortgeführt werden (Expertenmeinung). Es wird geraten die Nierenfunktion dann situativ und engmaschig (Hydratationszustand des Patienten, Kreislaufsituation, Sepsisrisiko) zu überwachen. Im Ausland existieren niedrigere eGFR Grenzen (z. B. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)).

Die Autorengruppe der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes sieht den vorsichtigen Einsatz von Metformin bei mäßiger Niereninsuffizienz und ggf. reduzierter Dosierung für gerechtfertigt an; hierbei würde es sich um einen Off-Label-Gebrauch handeln. Dabei sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. nachgewiesene Wirksamkeit;
2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;
3. fehlende Alternativen [4].

Punkt 3 ist in der Situation eines stationären Krankenhausaufenthaltes jedoch nicht gegeben, da hier fast ausnahmslos die Möglichkeit einer Insulintherapie besteht. Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten [78].

Unterhalb einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² ist die Metformingabe absolut kontraindiziert [77].

Metformin ist ferner bei Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA (New York Heart Association) 3 und 4 kontraindiziert [9]. Diese Empfehlung ist durch die Akkumulation saurer Metabolite bei unzureichender Pumpfunktion mit der Gefahr einer Laktatazidose begründet [4]. Andererseits deuten retrospektive Studien an herzinsuffizienten Patienten in niedrigeren NYHA-Stadien auf einen Langzeitüberlebensvorteil durch eine Metforminbehandlung hin [79]. Die Metformintherapie ist daher bei Patienten mit Diabetes mellitus und begleitender Herzinsuffizienz im Stadium 1 bis 2 nach NYHA durchaus zu empfehlen [3].

Während stationärer Krankenhausaufenthalte sollte bei der Entscheidung, eine Metformintherapie beizubehalten, die prospektive Stabilität vor allem der Nierenfunktion und der Kreislauffunktion (Herzinsuffizienz) berücksichtigt werden.

7.5 Sulfonylharnstoffe und Glinide

Vor allem ältere Patienten mit langer Diabetesdauer sowie Patienten mit einem koronaren Vorereignis sind durch eine zu intensive Blutglukose-Absenkung möglicherweise gefährdet. Durch Hypoglykämien ausgelöste katecholamininduzierte Arrhythmien und andere EKG-Veränderungen werden hierfür als mechanistische Ursachen diskutiert [80]. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollten daher Hypoglykämien strikt vermieden werden. Vorsicht ist deshalb beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen und Gliniden aufgrund der Hypoglykämiegefahr sowie der potenziellen Interaktion mit kardialen Sulfonylharnstoffrezeptoren geboten [81, 82].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Akkumulation der renal eliminierten Sulfonylharnstoffe zu gefährlichen Hypoglykämien führen. Dies gilt insbesondere für die lang wirkenden Präparate Glibenclamid und Glimperid, bei denen Hypoglykämien auch noch mehrere Tage nach Absetzen der Therapie auftreten können. Daher sind Sulfonylharnstoffe bei Niereninsuffizienz im Stadium 4 bis 5 nach CKD kontraindiziert und sollten auch bei älteren Patienten mit wechselnder Nierenfunktion nicht eingesetzt werden [4, 9, 31]. Gleiches gilt für den häufig bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzten Sulfonylharnstoff Gliquidon [3, 9].

Glinide werden fast ausschließlich hepatisch eliminiert, so dass deren Einsatz auch bei Niereninsuffizienz möglich ist [4, 9]. Die Fachinformation empfiehlt für Nateglinid eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz im Stadium 4 bis 5 nach CKD [9].

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden zu bedenken, dass die Hypoglykämiegefahr allein aufgrund der gestörten hepatischen Glukoneogenese deutlich erhöht ist. Zudem werden Glinide fast ausschließlich hepatisch eliminiert und sind daher bei Leberinsuffizienz kontraindiziert [4, 9]. Eine Kontraindikation besteht ferner für Sulfonylharnstoffe im Falle einer fortgeschrittenen Leberfunktionsstörung [3, 4, 9].

Aus diesen Gründen, vor allem der Hypoglykämieeigung, ist eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen im Krankenhaus nicht günstig und es sollte bei längeren Krankenhausaufenthalten eine Therapiealternative erwogen werden.

7.6 Pioglitazon

Pioglitazon führte in einer großen Zahl von Studien zu einer erhöhten Inzidenz kardialer Dekompensationen [83]. Es ist daher bei jedem Grad einer Herzinsuffizienz kontraindiziert [4, 9]. Bei Niereninsuffizienz ist bis zum Stadium CKD 5 prinzipiell eine Behandlung auch ohne Dosisanpassung möglich. Da durch die gesetzlichen Rahmenbedingungen für Pioglitazon keine Erstattungsfähigkeit besteht, spielt es in der Therapie mit OAD nur eine marginale Rolle. Aufgrund von Flüssigkeitsretention und Ödemneigung unter Therapie mit Pioglitazon sowie aufgrund der oben genannten Gründe ist eine Therapie mit Pioglitazon im Krankenhaus nicht günstig und es sollte eine Therapiealternative erwogen werden.

7.7 Alpha-Glukosidase-Hemmer

Alpha-Glukosidase-Hemmer haben durch ihren Wirkmechanismus vor allem einen senkenden Einfluss auf die postprandiale Glukose und sind daher eher schwach wirksam. Bei Monotherapie mit Alpha-Glukosidase-Hemmern existiert kein Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme, jedoch kann es bei Kombinationstherapien mit anderen antihyperglykämischen Substanzen zu Hypoglykämien kommen. Diese reagieren wegen des Wirkmechanismus der Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht auf Disaccharide wie Haushaltszucker [4, 9]. Aufgrund ihrer ausschließlich postprandialen Wirkung haben Alpha-Glukosidase-Hemmer im Krankenhaus einen sehr geringen Stellenwert.

7.8 DPP-4-Hemmer

DPP-4-Hemmer haben ein sehr geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko und können bei eingeschränkter Nierenfunktion in angepasster Dosierung weiter gegeben werden (siehe Tabelle 8) [3, 4, 9]. In kürzlich publizierten Endpunktsstudien in Patientenkollektiven mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder kardiovaskulärem Risikoprofil wurde kein Unterschied bei harten kardiovaskulären Endpunkten (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) beobachtet, eine geringe Zunahme an Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz wurde jedoch für Saxagliptin beschrieben [76, 84, 85]. Bei Patienten mit Pankreatitis sollten DPP-4-Hemmer nicht eingesetzt werden. Größere randomisierte prospektive Studien (RCTs) zur Therapie mit DPP-4-Hemmer im Krankenhaus liegen bislang nicht vor. Gerade bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können diese Präparate im Krankenhaus jedoch weiter eingesetzt werden oder sogar eine entsprechende Therapie begonnen werden.

7.9 GLP-1-Rezeptoragonisten

Auch die GLP-1-Rezeptoragonisten haben ein sehr geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Der Einsatz ist bei Niereninsuffizienz im Stadium CKD 1 bis 2 generell möglich [3, 4, 9]. Exenatide kann in reduzierter Dosis auch bei Niereninsuffizienz im Stadium 3 eingesetzt werden [3, 4, 9]. Endpunktsstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten liegen bislang noch nicht vor. Bei Patienten mit Pankreatitis sollten GLP-1-Rezeptoragonisten nicht eingesetzt werden. GLP-1-Rezeptoragonisten spielen in der Therapie im Krankenhaus derzeit eine marginale Rolle. Unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen kann eine Therapie jedoch weitergeführt werden,

7.10 SGLT-2-Hemmer

SGLT-2-Hemmer wirken antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung zu einem Gewichtsverlust sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch). In der EmpaReg Outcome Studie wurde an einem Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein signifikanter

Vorteil bezüglich des primären kardiovaskulären Endpunktes gezeigt [86], für Dapagliflozin liegen derzeit noch keine Daten vor. Aufgrund des Wirkmechanismus haben SGLT-2-Hemmer kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Unter Therapie ist die Rate an Harnwegsinfektionen leicht erhöht, die Rate an Genitalinfektionen um signifikant erhöht [4, 9].

SGLT-2-Hemmer sollten nicht eingesetzt werden bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben. Daher sollte bei Patienten, für die ein SGLT-2-Hemmer-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte oder ältere Patienten, SGLT-2-Hemmer mit Vorsicht eingesetzt werden [4, 9].

Die Glukose-senkende Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei Nierenfunktionseinschränkung wird der Einsatz von SGLT-2-Hemmer (eGFR <60 ml/min/1,73 m² für Dapagliflozin, <45 ml/min/1,73 m² für Empagliflozin) wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen (siehe Tabelle 8) [4, 9].

RCTs und Erfahrungen zur Therapie mit SGLT-2-Hemmer im Krankenhaus liegen bei der neuen Substanzklasse bislang nicht vor.

7.11 Glukosemonitoring unter OAD-Therapie

Bei allen Patienten mit Diabetes sollte eine regelmäßige Blutglukosekontrolle angeordnet und zunächst durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Messungen sollten allen betreuenden Personen des Personals zugänglich sein. Ein Blutglukosetagesprofil mit Nüchternwerten gibt Anhaltspunkte über die Stoffwechsellage. Bei sich ändernder Stoffwechsellage sollte bedarfsgerecht häufiger die Blutglukose gemessen werden. Dies gilt zum einen bei einem potentiellen Hypoglykämierisiko, z. B. bei längeren Nüchternphasen, Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulintherapie. Zum anderen sollte auch bei möglicher hyperglykämischer Entgleisung die Glukose bedarfsgerecht häufiger bestimmt werden. Dies gilt vor allem für Patienten unter Steroidtherapie oder bei Beginn einer enteralen oder parenteralen Ernährung. Auch bei anderen Medikamenten, die glukoseerhöhend wirken, sollte die Glykämielage durch Blutglukosetagesprofile überprüft werden, z. B. unter Therapie mit Immunsuppressiva oder Somatostatinaloga.

Essentiell ist eine Therapiezieldefinition mit Festlegung eines Zielkorridors für die Glukosewerte des Patienten [71].

Für die Entlassungsplanung bzw. Pflegeüberleitung sollte die Therapiekontrolle und die Umstellung der Diabetestherapie für die Zeit nach dem stationären Krankenhausaufenthalt frühzeitig geplant werden [71].

7.12 Beginn einer Therapie mit OAD im Krankenhaus

In Fällen, bei denen bei einem Krankenhausaufenthalt die Erstdiagnose eines Typ-2-Diabetes gestellt wird, kann unter Berücksichtigung der o. g. Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eine Therapie mit OAD auch im Krankenhaus begonnen werden. Hierbei ist ein leitliniengerechter Einsatz zu berücksichtigen, nach dem Metformin das Erstlinienmedikament ist, soweit keine Kontraindikationen vorliegen [4]. Metformin sollte einschleichend dosiert werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren (Beginn mit 500 mg abends, Steigerung der Dosierung in 500 mg Schritten bei guter Verträglichkeit). In Kombination mit Metformin können bei schon bestehender Metformintherapie auch andere OAD unter Berücksichtigung der o. g. Punkte eingesetzt werden. Es sollte auch hier ein leitliniengerechter Einsatz berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass durch den zusätzlichen Einsatz eines anderen OADs der HbA1c um maximal 1 % gesenkt werden kann. Sollte die Glykämielage weiter vom Therapieziel entfernt sein, sollte a priori eine Insulintherapie eingeleitet werden (siehe Kapitel 9 Insulintherapie im Krankenhaus). Bei der Wahl von OADs sollten besonders das Hypoglykämiepotential, die

Wirksamkeit und Sicherheit bei eingeschränkter Organfunktion und die mögliche Weiterführung der Therapie nach Krankenhausentlassung in die Entscheidung einbezogen werden [4]. Bei Beginn einer Therapie mit Pioglitazon ist erst nach ca. 12-16 Wochen mit einem klinisch bedeutsamen Effekt auf die Glykämielage zu rechnen. Ferner ist Pioglitazon in Deutschland nicht erstattungsfähig. Aus diesen Gründen ist eine Einleitung einer Therapie mit Pioglitazon im Krankenhaus nicht sinnvoll.

7.13 Fazit

Aufgrund der eingeschränkten Einsetzbarkeit von OAD in der Akutsituation eines stationären Krankenhausaufenthaltes stellt eine vorübergehende Insulintherapie für viele hospitalisierte Patienten die einzig praktikable Option dar. Diesbezüglich kommen Korrekturschemata auf vordefinierte Blutglukosezielwerte durch schnellwirkendes Insulin in Frage, die durch die zusätzliche Gabe von festen Insulineinheiten zu den Hauptmahlzeiten und langwirksamem Insulin zur Deckung des Basalbedarfs ergänzt werden sollten [12, 31, 32]. „Nachspritzpläne“ mit schnellwirkendem Korrektursinsulin sind der o. g. Therapie unterlegen und häufig nicht ausreichend [71]. Eine prospektive, randomisierte Multicenterstudie konnte Vorteile in Hinblick auf die Qualität der Blutzuckereinstellung einer Basis-Bolus-Therapie gegenüber einem Korrekturschema zeigen [8]. Ausführliche Empfehlungen zur konkreten Umsetzung derartiger passagerer Insulintherapien enthält das Kapitel 9 Insulintherapie im Krankenhaus und die Literaturstelle [87]. In der Langzeittherapie scheint zudem die einmal tägliche Gabe langwirksamer Insulinanaloge bei vergleichbareren HbA_{1c}-Werten zu weniger Hypoglykämien zu führen als die dreimal tägliche Gabe kurzwirkender Insuline [88, 89].

Somit unterscheidet sich die antidiabetische Therapie stationärer Patienten in vielerlei Hinsicht von der Diabetestherapie im ambulanten Umfeld. Diese besonderen Begleitumstände und Komorbiditäten erfordern ein flexibles, prospektives und individualisiertes Blutglukosemanagement im Krankenhaus [3].

8 Diabetestherapie bei medikamentöser Begleittherapie (z. B. Glukokortikoide, Chemotherapie)

- Diabetogene Medikamente verschlechtern die Stoffwechseleinstellung. Medikamente, die potenziell zur Störung der Glukosetoleranz oder einem iatrogenen Diabetes mellitus führen, gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Blutglukoseverlaufskontrollen bei der Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden sind obligat. Gleiches gilt beim Einsatz von Katecholaminen im Rahmen der Intensivmedizin.
- Bei Einsatz von potenziell diabetogenen Medikamenten sollten generell Blutglukosekontrollen durchgeführt werden, besonders auch bei Patienten ohne bekannten Diabetes aber mit Risiko.

8.1 Einleitung

Der medikamentenbedingte oder iatrogene Diabetes mellitus ist als eigenständige Gruppe des Diabetes mellitus (medikamenten- und toxininduzierter Diabetes) definiert und in der Diabetesklassifikation bei den „sekundären Diabetesformen“ zu finden [90–92].

8.2 Häufigkeit der einschlägigen Verordnungen.

Medikamente, die potenziell zu einer gestörten Glukosetoleranz oder einem iatrogenen Diabetes mellitus führen können, gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln [93–95], besonders bei älteren und multimorbiden Menschen.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der potentiell diabetogenen Pharmaka.

Diese Medikamente können bei bereits bestehendem Diabetes die Stoffwechsellage zum Teil erheblich verschlechtern [94, 96, 97]. Bei Risikopersonen (z. B. bei gestörter Glukosetoleranz oder familiärer Belastung) kann durch die Therapie ein Diabetes apparent und manifest werden [90–92].

Tabelle 8: Liste potentiell diabetogener Pharmaka (nach [90])

Diuretika und Antihypertensiva

- Clonidin
- Diazoxid
- Furosemid
- Thiaziddiuretika
- Spironolacton
- zentral wirksame Alpha-Blocker
- nichtselektive und selektive Beta-Blocker

Hormone und hormonell wirksame Substanzen

- Schilddrüsenhormon (bei Fehldosierung mit Hypo-/oder Hyperthyreose)
- Glucocorticoide, systemisch und topisch
- Sexualsteroid
- Somatostatin und Analoga
- Katecholamine, Tokolytika

Psychoaktive Substanzen

- Haloperidol
- Lithium
- Imipramin
- Phenothiazinderivate
- Diphenylhydantoin
- trizyklische Antidepressiva
- atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin)

Chemotherapeutika, Beta-Zell-Toxine

- Alloxan
- Streptozotocin
- L-Asparaginase
- Pentamidin
- Cyclophosphamid
- Pyriminil (Vacor)

Immunsuppressiva

- Ciclosporin
- Tacrolimus

Antiarrhythmika

- Amiodaron
- Disopyramid

Andere Pharmaka

- Theophyllin
- Morphin
- Indometacin
- HIV-Proteaseinhibitoren
- Didanosin (DDI)

8.3 Pathophysiologische- und pharmakologische Mechanismen

Folgende Effekte diabetogener Medikamente sind beschrieben worden [90]:

- verminderte glukoseinduzierte Insulinsekretion (z. B. durch diuretikabedingten Kaliumverlust)
- verminderte hepatische Glukoseaufnahme (z. B. durch β -Blocker)
- veränderter zellulärer Glukosemetabolismus sowie Entwicklung oder Verstärkung einer Insulinresistenz (z. B. Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden)
- vermehrte Akkumulation von Fettzellen (z. B. Therapie mit Proteasehemmer bei HIV-Infektion, atypische Psychopharmaka bei Kinder und Jugendlichen)
 - direkte beta-zelltoxische Effekte (z. B. Vacor, Streptozotocin, Pentamidin).

8.4 Kontrollempfehlungen.

Über die relativen Häufigkeiten des Auftretens eines iatrogenen Diabetes mellitus gibt es leider keine verlässlichen Daten, so dass prinzipiell beim Einsatz dieser Pharmaka immer an die Möglichkeit eines diabetogenen Effektes gedacht werden muss. Es besteht die Notwendigkeit von Verlaufskontrollen der Blutglukose und des HbA_{1c}. Die Notwendigkeit zur Verlaufskontrolle gilt besonders für den Einsatz von Glucocorticoiden [90, 98, 99].

8.5 Antihypertensiva

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Patienten mit einer arteriellen Hypertonie ein Hochrisikokollektiv für eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus darstellen, so dass Glukosekontrollen unabhängig von der jeweiligen Therapieform in der Verlaufskontrolle indiziert sind.

Diuretika und Saluretika werden in großem Umfang zur diuretischen Therapie bei Herzinsuffizienz und als Basistherapeutika zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Saluretika können über eine Hypokaliämie die Insulinsekretion direkt negativ beeinflussen [90, 100, 101]. Schleifendiuretika erzeugen im Vergleich zu Thiaziddiuretika mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine Glukoseintoleranz oder einen iatrogenen Diabetes mellitus [90]. Der diabetogene Effekt der Thiazide tritt zeitverzögert - meist erst Wochen bis Monate nach Therapieanfang - ein. Bei der Therapie mit Diuretika, insbesondere beim bereits diabetischen Patienten, ist auf eine ausreichende Kaliumsubstitution sowie zusätzlich auf die Korrektur einer hyperglykämiebedingten und durch Diuretikaaufnahme noch weiter verstärkten Hypomagnesiämie zu achten [9, 90].

8.6 Glucocorticoide

Der diabetogene Effekt von Glucocorticoiden beschränkt sich nicht nur auf die Glucocorticoide in der Pharmakotherapie [98, 99]. Auch topisch applizierte Steroide können eine Glukoseintoleranz oder einen „Steroiddiabetes“ provozieren [100, 102]. Glucocorticoide erhöhen die hepatische Glukosefreisetzung und erhöhen die Insulinresistenz [103, 104]. Unter der Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden (oral oder systemisch), ist daher stets eine regelmäßige Bestimmung des Blutglukosespiegels in Form von Tagesprofilen und bei Langzeittherapie mit Glucocorticoiden auch die des HbA_{1c} zu fordern [9, 90, 98].

Aufgrund der ausgeprägten Insulinresistenz und der stark ansteigenden Glukosekonzentrationen unter hochdosierter Steroidtherapie ist eine Insulintherapie oft unerlässlich. Diese sollte am besten bedarfsgerecht als intensiviertere Insulintherapie mit Gabe eines langwirkenden Insulins morgens sowie Gaben von kurzwirksamem Insulin vor allem morgens und mittags bei morgendlicher Steroidgabe durchgeführt werden. Der Insulinbedarf ist oft ausgeprägt hoch. Bei intermittierender kurzfristiger Steroidtherapie kann die Insulintherapie auch intermittierend an den Tagen mit Steroidgabe erfolgen. Die Therapieziele richten sich nach der Grunderkrankung des Patienten, Hypoglykämien sollten unbedingt vermieden werden. Als Therapieerleichterung kann auch eine einmal tägliche Injektion eines Misch- oder Intermediärinsulins morgens oder spätmittags bei hochdosierten Steroidgaben über einen längeren Zeitraum erfolgen. Eine praktische mögliche Handlungsanweisung zur Insulintherapie bei Glucocorticoidtherapie ist in Tabelle 9 abgebildet.

Tabelle 9: Stoffwechseleoptimierung mit Insulin bei Steroidtherapie

Art der Steroidgabe	Mögliche Insulintherapie	Anpassung einer bestehenden Insulintherapie	Bemerkungen
Kurzfristig, akut (z. B. bei Asthma/COPD)	Kurzwirksames Insulin zur Korrektur erhöhter Blutglukosewerte (z. B. mittags, Korrekturfaktor 1 Einheit senkt Blutglukose um ~20-30 mg/dl (1,1-1,7 mmol/l), Zielwert 140 mg/dl (7,8 mmol/l))	Ggf. Erhöhung der Insulindosen zur Korrektur um 20 %	Bei Therapie über wenige Tage (<1 Woche); Korrekturalgorithmus kann anhand der gemessenen Blutglukosewerte angepasst werden
Langfristig (z. B. bei chronischer Autoimmunerkrankung, bei Chemotherapie über mehrere Tage)	NPH-Insulin morgens (Start mit 8-12 Einheiten je nach Körpergewicht des Patienten, Anpassung entsprechend der gemessenen Werte); Bei zweimal täglicher Gabe von Steroiden besser Mischinsulin 2x täglich	Ggf. Erhöhung der Insulindosen des Basalinsulins und der Dosen zur Korrektur um mindestens 20 %; weitere Anpassung entsprechend der gemessenen Werte	Zügige Anpassung der Dosen alle 2 Tage, bis Zielwerte der Blutglukose erreicht ist; Entsprechende Anpassung der Insulindosen, wenn Steroid reduziert wird

Weitere Einzelheiten zur Insulintherapie und zur Verwendung verschiedener Insuline sind im Kapitel 9 Insulintherapie im Krankenhaus beschrieben.

8.7 Somatostatin und Somatostatinanaloga

Somatostatin ist eines der wichtigsten antihormonellen und antisekretorischen Therapieprinzipien [105]. Neben der Sekretionshemmung für Wachstumshormon (Therapie bei Akromegalie) werden die arginin- und glukosevermittelte Insulinsekretion sowie die Freisetzung von Glukagon gehemmt. Durch Somatostatin und seine stärker wirksamen Analoga kommt es insbesondere zur Hemmung der frühen Phase der Insulinsekretion [105]. Eine regelmäßige Überprüfung des Glukosestoffwechsels unter einer Kurz- oder auch Langzeittherapie mit Somatostatinanaloga ist indiziert und die Diabetestherapie sollte entsprechend angepasst werden [9, 90, 105, 106].

8.8 Katecholamine und β -adrenerge Agonisten

Katecholamine werden als positiv inotrope Pharmaka in der Intensivmedizin häufig eingesetzt. Sie fördern Gluconeogenese und Glykogenolyse mit erhöhter Glukoseabgabe in die Zirkulation [97]. Ferner stimulieren sie die Lipolyse und führen letztlich trotz erhöhter Insulinsekretion zur Hyperglykämie. Ferner führt die α -adrenerge Wirkung der Katecholamine zur Stimulation der Sekretion kontrainsulinärer Hormone wie Wachstumshormon und Prolactin sowie zur Stimulation der adrenokortikotropen Achse. Daher sind beim Einsatz von Katecholaminen regelmäßige Blutzuckerkontrollen obligatorisch. Der Einfluss einer totalen parenteralen Ernährung mit zum Teil hohen Plasmaspiegeln von Glukose und freien Fettsäuren ist zusätzlich zu beachten [90].

β -adrenerge Agonisten (Salbutamol, Terbutalin und andere), oral oder intravenös in der Asthmatherapie oder zur Tokolyse eingesetzt, können ebenfalls eine gestörte Glukosetoleranz induzieren. In seltenen Fällen manifestiert sich auch eine Hyperglykämie [9, 90, 97, 101].

8.9 Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Virustherapeutika

Die Immunsuppressiva Ciclosporin und insbesondere Tacrolimus hemmen die Insulinsekretion durch die Inhibition der calciumabhängigen Protein-Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes. Besonders in Kombination mit Glucocorticoiden ist eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus eine häufige Nebenwirkung dieser immunsuppressiven Therapieregime.

Immunmodulatoren. Interferon- α , das immunmodulierend, antiproliferativ und vorzugsweise antiviral wirkt ist mit der Induktion organspezifischer Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes assoziiert.

HIV-Therapie. Das Nukleosid-Analogon Didanosine kann über einen direkt toxischen Effekt (Pankreatitis) zum Diabetes führen. Die HIV-Proteasehemmer (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir) können zu einer zentripetalen Adipositas, verbunden mit Hypertriglyzeridämie führen. Vermutet wird eine Kombination aus Insulinsekretionshemmung und Insulinresistenz als Ursachen einer Diabetesinduktion unter antiretroviraler Therapie [9, 90, 107].

8.10 Psychopharmaka und Antiepileptika

Phenothiazine vermindern die Insulinsekretion. Für die atypischen Neuroleptika Clozapin und Olanzapin ist als häufige Nebenwirkung eine Diabetesentstehung angeführt, die u. a. mit einer erheblichen Gewichtszunahme in Verbindung steht [9, 90, 108, 109].

8.11 Medikamenteninteraktion – Polypharmazie

Durch Interaktionen zwischen oralen Antidiabetika und anderen potentiell die Stoffwechsellage beeinflussenden Pharmaka kann es zu einer Verschlechterung der Glykämie kommen. Mit höherer Wahrscheinlichkeit kommt es bei Polypharmakotherapie unter folgenden Bedingungen zu solchen Veränderungen [90, 94, 110]:

- höheres Alter
- geringe Körpergröße, höherer BMI (Body-Mass-Index)
- weibliches Geschlecht
- Störungen der Leber- oder Nierenfunktion
- vorausgegangene Anamnese einer Medikamenteninteraktion

Die folgenden Medikamente sind assoziiert mit einer hyperosmolaren nicht-ketotischen Entgleisung: Diuretika, Diazoxid, Phenytoin, Propanolol, Glucocorticoide. In Kenntnis der hohen Morbidität und Mortalität des diabetischen Komas im höheren Alter, muss deshalb eine Polypharmakotherapie des alten Menschen im Allgemeinen, speziell des älteren Menschen mit Diabetes, sehr kritisch betrachtet und konsequent der Blutglukoseverlauf überwacht werden [9, 90, 111].

9 Insulintherapie im Krankenhaus

- Die Diabetestherapie im Krankenhaus unterscheidet sich hinsichtlich der therapeutischen Ziele sowie der medikamentösen Maßnahmen deutlich von der Behandlung im ambulanten Bereich. Es sind hier auch Akutsituationen mit erheblicher Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel zu berücksichtigen.
- Bei Typ-1-Diabetes ist die lückenlose Fortsetzung der Insulintherapie lebensnotwendig.
- Eine passagere Insulintherapie in Form von einer Basis-Bolus-Therapie stellt bei vielen Patienten mit Diabetes ein probates Mittel zur Blutglukoseeinstellung während des Krankenhausaufenthaltes dar und ist einem lediglichen Korrekturschema mit kurzwirksamem Insulin vorzuziehen.
- Ein vorrangiges Therapieziel im Krankenhaus liegt in der strikten Vermeidung von Hypoglykämien.
- Bei der Insulintherapie müssen anstehende invasive Eingriffe, prolongierte Nüchternphasen, Therapien mit Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel (z. B. Steroidtherapie) sowie akute Einschränkungen der Nierenfunktion berücksichtigt werden.

9.1 Grundsätzliches zur Insulintherapie

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes muss im Krankenhaus eine Insulinzufuhr weiterhin lückenlos gewährleistet sein, um eine Ketoazidose und damit verbundene potentiell lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden. Bei Krankenhausaufnahme eines Patienten mit Diabetes, der bereits eine Insulintherapie hat, ist daher die Diabetesklassifikation in der Diagnosenliste mit entscheidend. Eine bereits bestehende Insulintherapie sollte grundsätzlich auch bei Typ-2-Diabetes oder anderen Diabetesformen fortgeführt werden und kann im Krankenhaus bedarfsgerecht modifiziert werden. Grundsätzlich sollte festgelegt und dokumentiert werden, ob die Anpassung und Modifikation der Insulintherapie sowie die Stoffwechselkontrolle weiter durch den Patienten selbst stattfindet oder durch das Pflegepersonal (passager) übernommen wird. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bislang oraler Diabetestherapie empfiehlt die ADA aufgrund der akuten zur Krankenhausaufnahme führenden Erkrankung und aufgrund der besseren Steuerbarkeit der Stoffwechsellage für die Mehrheit der Patienten während Krankenhausaufenthalten eine passagere Insulintherapie [71].

Die Gabe von schnellwirkendem Insulin nur zur Korrektur mittels eines „Nachspritzplans“ ist einer spezifischen Insulintherapie (siehe unten) in jedem Fall unterlegen, da der Insulinbedarf für Mahlzeiten nicht berücksichtigt wird und so eine Erreichung der Therapieziele bei „Lücken“ in der Insulinversorgung schwer möglich ist [71, 112]. Aus diesem Grund wird in den Praxisempfehlungen der ADA auch von der Gabe von Insulin nur in Form eines Nachspritzplans abgeraten [71].

9.2 Formen der Insulintherapie

Eine Insulintherapie kann durch prinzipiell unterschiedliche Therapieprinzipien erfolgen, eine Übersicht der Insuline und ihrer Wirkkinetiken ist in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tabelle 10: Übersicht der verschiedenen Insuline (Stand 5/2014)

Art des Insulins	Wirkeintritt	Wirkmaximum	Wirkdauer	Präparate	Bemerkungen
Normalinsulin (Altinsulin)	ca. 30 min	ca. 2 h	ca. 4 h	Humaninsulin normal (Berlin Chemie) Huminsulin normal (Lilly) Actrapid	Zwischenmahlzeiten von 1-2 BE können mit der vorangegangenen

Art des Insulins	Wirkein- tritt	Wirkmaxi- mum	Wirkdauer	Präparate	Bemerkungen
				(NovoNordisk) Insuman rapid (Sanofi)	Mahlzeit mit abge- deckt werden Normalinsulin kann auch intravenös gege- ben werden
NPH-Insulin	ca. 2 h	ca. 4-6 h	ca. 8-10 h	Humaninsulin ba- sal (Berlin Chemie) Huminsulin basal (Lilly) Protaphane (NovoNordisk) Insuman basal (Sanofi)	Insulin liegt in einer Suspension vor (Pen mind. 10x schwenken vor der Injektion). Nicht für intravenöse Gabe geeignet
Schnellwir- kende Insulinanaloga	sofort	ca. 1 h	ca. 2 h	Insulin lispro Liprolog (Berlin Chemie) Humalog (Lilly) Insulin Aspart NovoRapid (NovoNordisk) Insulin glulisine Apidra (Sanofi)	Insuline können auch postprandial gegeben werden
Langwirkende Insulinanaloga	ca. 2 h	Kaum Wirkmaxi- mum	bis max. ca. 24 h	Insulin detemir Levemir (NovoNordisk) Insulin glargine Lantus (Sanofi) Abaglasar (Lilly)	
Mischinsuline	Sofort/ ca. 30 min.	2 Wirk- maxima, Gipfel siehe schnell- wirkende Kompo- nente so- wie NPH Insulin	ca. 8-10 h	Mit Humaninsulin als schnelle Komponente: Actraphane (NovoNordisk) Insuman Comb (Sanofi) Mit schnellwir- kendem Analog als schnelle Komponente: HumalogMix (Lilly) NovoMix (NovoNordisk)	Wirkeintritt in Abhän- gigkeit, ob schnellwir- kendes Analog oder Normalinsulin als schnellwirkende Kom- ponente enthalten ist Die Zahlenangabe am Ende des Namens be- zieht sich auf das Ver- hältnis schnellwir- kende/langwirkende Komponente (z. B. 30/70 = 30 % Huma- ninsulin, 70 % NPH-Insulin

Insuline innerhalb der Gruppe Normalinsulin, NPH-Insulin und schnellwirkende Insulinanaloga sind aufgrund ihrer identischen Wirk-Kinetik austauschbar.

1. Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) = Basis-Bolustherapie

Therapieform der Wahl bei Typ-1-Diabetes. Bei dieser Form der Insulintherapie wird ein langwirkendes Insulin zur Deckung des Basalbedarfs gegeben, zu den Mahlzeiten und zur Korrektur erfolgt die Gabe eines kurzwirksamen Insulins mit Dosisanpassung entsprechend der geplanten Kohlenhydrataufnahme und der Blutzucker-abhängigen Korrekturdosis. Der Vorteil dieser Art der Insulintherapie ist die nahezu physiologische Insulinsubstitution, mit der eine bedarfsgerechte und damit sehr normnahe Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann. Die ICT hat andererseits den höchsten Kontroll- und Anpassungsaufwand. Details zur ICT finden sich auch in der Praxisleitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes [113]. Eine ICT eignet sich gut bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Krankenhaus, wenn sich aufgrund der akuten Erkrankung, die zur Krankenhausaufnahme geführt hat, der Insulinbedarf im Verlauf ändert und/oder eine Änderung der Ernährung (z. B. Kostaufbau nach Operation) stattfindet. Für die Entlassplanung ist zu überdenken und interdisziplinär festzulegen, ob die ICT nach Entlassung weitergeführt werden kann oder auf eine einfachere Diabetestherapie umgestellt wird.

Bei Initiierung einer ICT wird wie folgt vorgegangen: Der Insulinbedarf pro Tag (Anhaltspunkt ca. 50 % des Körpergewichts in E Insulin) wird hälftig auf Basalinsulin und schnellwirkendes Insulin zu den Mahlzeiten und zur Korrektur verteilt. Der Mahlzeitenbedarf für die drei Hauptmahlzeiten verteilt sich meist auf das Verhältnis 2-1-1,5 (morgens-mittags-abends). Die Dosen werden im Verlauf angepasst. Patienten mit Typ-2-Diabetes brauchen keine Berechnung der Mahlzeitendosen nach BE Faktoren, hier ist ein Insulinplan für die Mahlzeiten, der eine Korrektur für erhöhte Werte mit berücksichtigt, ausreichend.

2. Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei dieser Therapieform wird zweimal täglich ein Mischinsulin morgens und am frühen Abend gegeben. Diese Therapie wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eingesetzt, die bedingt kompetent und schulbar sind, einen sehr regelmäßigen Tagesablauf mit gleichbleibenden Mahlzeitenmengen und gleicher körperlicher Aktivität haben. Kohlenhydratmengen der Mahlzeiten (und notwendigen Zwischenmahlzeiten) sowie Insulindosen müssen gut aufeinander abgestimmt sein. Die Hypoglykämiegefahr bei CT ist höher als bei anderen Arten der Insulintherapie, besonders wenn Mahlzeiten ausfallen. Zwei Drittel der täglichen Insulinmenge werden üblicherweise morgens gegeben, ein Drittel abends.

3. Therapie mit Basalinsulin/“basal-oral-unterstützte“ Therapie (BOT)

Bei dieser Form der Insulintherapie wird nur Basalinsulin gegeben, die Therapie wird meist mit OAD kombiniert und ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes weit verbreitet. Die Gabe von Basalinsulin bietet sich auch im Krankenhaus an, da sie einfach durchführbar und wenig aufwändig ist. Das Basalinsulin kann entweder morgens oder abends gegeben werden, die Dosierung wird nach der morgens gemessenen Blutglukose titriert. Eine Basalinsulintherapie sollte auch während kurzer Nüchternphasen beibehalten werden (siehe auch Tabelle 11). Der Nachteil einer reinen Basalinsulintherapie ist, dass der mahlzeitenabhängige Insulinbedarf nicht berücksichtigt ist. Bei Patienten mit kontinuierlicher Sondenernährung oder kontinuierlicher parenteraler Ernährung im Krankenhaus ist eine Basalinsulintherapie praktikabel.

Bei Einleitung einer Insulintherapie mit Basalinsulin kann mit 10-12 Einheiten Basalinsulin begonnen werden. Wird der Blutglukosezielwert (Nüchternwert morgens) nicht erreicht, wird die Dosis alle 2 Tage angepasst.

4. Schnellwirkendes Insulin zu den Hauptmahlzeiten und zur Korrektur (SIT)

Im Krankenhaus weniger günstig, da eine kontinuierliche Versorgung mit Insulin nicht gegeben ist (Basalinsulin fehlt). Therapie ist aufwändiger als Basalinsulingabe. Der Mahlzeitenbedarf für die drei Hauptmahlzeiten verteilt sich meist auf das Verhältnis 2-1-1,5 (morgens-mittags-abends). Die Dosen werden im Verlauf angepasst. Patienten mit Typ-2-Diabetes brauchen keine Berechnung der

Mahlzeitendosen nach BE Faktoren, hier ist ein Insulinplan für die Mahlzeiten, der eine Korrektur für erhöhte Werte mit berücksichtigt, ausreichend.

Tabelle 11: Empfehlungen zur Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in speziellen klinischen Situationen nach [3, 74]

Klinische Rahmenbedingung	Insulintherapie Basalbedarf	Insulintherapie prandialer Bedarf	Weitere Korrekturoptionen	Kommentar
regelmäßige Mahlzeiten	<ul style="list-style-type: none"> NPH-Insulin zweimal täglich oder nur abends langwirksame Insulinanaloga morgens oder abends 	<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga vor den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga nach festgelegtem Korrekturschema 	<ul style="list-style-type: none"> kalkulierter Insulintagesbedarf: 0,6 IE/kgKG pro Tag Basalinsulinanteil 40-50 % Vermeidung abendlicher Korrekturen zur Minimierung nächtlicher Hypoglykämien Gabe von Mischinsulinen vor den Mahlzeiten morgens und abends
Kurzfristige Nüchternphase (kurze Operationen, endoskopische oder Katheteruntersuchungen)	<p>abhängig von präinterventioneller Insulindosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1/2 bis 2/3 der morgendlichen NPH-Insulindosis langwirksame Insulinanaloga in unveränderter Dosierung 	<p>ab Wiederbeginn der Nahrungsaufnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fortführung der präinterventionellen Dosierung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga 	<p>bis zum Wiederbeginn der Nahrungsaufnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std. 	<ul style="list-style-type: none"> Gabe der unveränderten präinterventionellen Insulindosis abends vor dem geplanten Eingriff Durchführung der Operation/ Intervention frühestmöglich im Tagesplan/-programm
Langfristige Nüchternphase (größere operative Eingriffe)	<ul style="list-style-type: none"> Insulin-Perfusor Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std. abhängig von präinterventioneller Insulindosis: 1/2 der morgendlichen NPH-Insulindosis langwirksame Insulinanaloga 		<p>bis zum Wiederbeginn der Nahrungsaufnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std 	<ul style="list-style-type: none"> Einsatz eines Insulinperfusors bei länger andauernden Eingriffen kalkulierte Startdosis des Insulinperfusors mit 0,02 IE/kgKG pro Std.

Klinische Rahmenbedingung	Insulintherapie Basalbedarf	Insulintherapie prandialer Bedarf	Weitere Korrekturoptionen	Kommentar
	in unveränderter Dosierung			
Dauerhafte Nüchternphase (Periphere Station)	<ul style="list-style-type: none"> NPH-Insulin zweimal tägl. oder nur abends langwirksame Insulinanaloga morgens oder abends 		<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std. 	
Dauerhafte Nüchternphase (Intensivstation)	<ul style="list-style-type: none"> Insulin-Perfusor Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std. 		<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin alle 4-6 Std. kurzwirksame Insulinanaloga alle 4 Std. 	<ul style="list-style-type: none"> kalkulierte Startdosis des Insulinperfusors mit 0,02 IE/kgKG pro Std. Anpassen der Laufrate, z. B. nach dem Yale-Protokoll (Goldberg PA, Inzucchi SE, Yale University, 11/04)
Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> NPH-Insulin zweimal täglich langwirksame Insulinanaloga morgens oder abends 	<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga vor den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga nach festgelegtem Korrekturschema 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide erhöhen den Insulinbedarf Insulindosisanpassung insbesondere postprandial und 8-12 Std. nach Glukokortikoidgabe notwendig

Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin, Verzögerungsinsuline mit langer Wirkdauer durch Bindung des Insulins an den basischen Eiweißkörper Protamin;
langwirksame Insulinanaloga; Insulin-Glargin bzw. Insulin-Detemir; Kurzwirksame Insulinanaloga, Insulin-Lispro bzw. Insulin-Aspart, Insulin-Glulisin;
Mischinsuline, Mischung aus NPH-Insulin und Normalinsulin bzw. kurzwirksamem Insulin in festem Verhältnis

Intravenöse Insulingabe

Intravenöse Insulingaben sind in der Intensivmedizin indiziert bei Ketoazidose und hyperosmolarem diabetischem Koma sowie bei anderen schweren Erkrankungen mit hohem Insulinbedarf. Üblicherweise wird Insulin in einer Konzentration von 1 E/ml über einen Perfusor gegeben. Eine Insulinzugabe im Mischbeutel ist weniger gut steuerbar und daher unvorteilhaft.

Eine Tabelle zur Insulindosierung und Dosisanpassung ist im Kapitel 11 Diabetestherapie bei Intensivpatienten [114].

Glukosemonitoring unter Insulintherapie

Bei allen Patienten sollte eine regelmäßige Blutglukosekontrolle durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Messungen sollten allen betreuenden Personen des Personals zugänglich sein. Ein Blutglukosetagesprofil mit Nüchternwerten gibt Anhaltspunkte über die Stoffwechsellage. Bei sich ändernder Stoffwechsellage sollte bedarfsgerecht häufiger die Blutglukose gemessen werden. Dies gilt vor allem bei

längeren Nüchternphasen oder periinterventionell. Zum anderen sollte auch bei möglicher hyperglykämischer Entgleisung die Glukose bedarfsgerecht häufiger bestimmt werden. Bei Patienten, die kurzwirksames Insulin zur Korrektur und zu den Mahlzeiten erhalten, ist ein 4-Punkt Tagesprofil mit Messungen vor den drei Hauptmahlzeiten und um ca. 22:00 Uhr notwendig. Bei Beginn einer Therapie mit einem Basalinsulin zur Nacht und bei dessen Dosisanpassungen sollten auch nächtliche Kontrollen um ca. 3.00 Uhr erfolgen, um nächtliche Hypoglykämien nicht zu übersehen [71].

Essentiell ist eine Therapiezieldefinition mit Festlegung eines Zielkorridors für die Glukosewerte des Patienten [71].

Für die Entlassungsplanung bzw. Pflegeüberleitung sollte die Therapiekontrolle und die Umstellung der Diabetestherapie für die Zeit nach dem stationären Krankenhausaufenthalt frühzeitig geplant werden [71].

Abbildung 3: Allgemeine Empfehlungen zur Insulintherapie

Einstellung auf supplementäre Insulintherapie (SIT)	Umstellung einer konventionellen Insulintherapie (CT) auf SIT			
<ul style="list-style-type: none"> • kurz wirksames Insulin vor dem Essen • bei vielen Patienten eine fixe Dosis ausreichend • Fixdosis v.a. bei relativ konstantem Essverhalten möglich • auch ältere Patienten mit einer Mischinsulintherapie profitieren von einer Umstellung auf SIT • deutliche Verbesserungen v.a. der postprandialen (2h) Blutglukosewerte • Minimierung der Hypoglykämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Division der Gesamtmenge an Mischinsulin (Morgen- und Abendgabe) durch 6 und dann Verteilung auf die Morgen-, Mittag- und Abendgabe im Verhältnis 3 : 1 : 2 • bei häufigen Hypoglykämien Reduktion der Gesamtmenge um 10-20 % • bei sehr hoher CT-Dosis (um 100IE oder >) ist die Berechnung der SIT-Dosis mittels Körpergewicht und einem Faktor möglich: kg KG x 0,3-0,5 IE 			
Beispiel				
80 kg x 0,3 = 24 IE	24 IE : 6 = 4			
Beginn mit: 12 IE (3 x 4 IE) morgens, 4 IE (1 x 4 IE) mittags und 8 IE (2 x 4 IE) abends				
<div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Umstellung auf SIT Vorgehen nach vorheriger Therapieform und Stoffwechsellage </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px; vertical-align: top;"> Zuvor ohne Medikation/Glukose Präprandial < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Normalinsulin 6 – 4 – 4 IE s.c., Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten, Nachts Korrektur nach 60er Regel </td> <td style="width: 33%; padding: 5px; vertical-align: top;"> Zuvor OAD/ präprandiale Werte >200 mg/dl (11,1 mmol/l) <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI < 28 Normalinsulin 8 – 4 – 6 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI > 28 Normalinsulin 10 – 6 – 8 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> </div> </td> <td style="width: 33%; padding: 5px; vertical-align: top;"> Vorherige Insulintherapie Gesamtdosis verteilen: morgens – mittags – abends 40 % - 20 % - 40 % Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten </td> </tr> </table>		Zuvor ohne Medikation/Glukose Präprandial < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Normalinsulin 6 – 4 – 4 IE s.c., Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten, Nachts Korrektur nach 60er Regel	Zuvor OAD/ präprandiale Werte >200 mg/dl (11,1 mmol/l) <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI < 28 Normalinsulin 8 – 4 – 6 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI > 28 Normalinsulin 10 – 6 – 8 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> </div>	Vorherige Insulintherapie Gesamtdosis verteilen: morgens – mittags – abends 40 % - 20 % - 40 % Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten
Zuvor ohne Medikation/Glukose Präprandial < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Normalinsulin 6 – 4 – 4 IE s.c., Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten, Nachts Korrektur nach 60er Regel	Zuvor OAD/ präprandiale Werte >200 mg/dl (11,1 mmol/l) <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI < 28 Normalinsulin 8 – 4 – 6 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> <div style="width: 45%; padding: 5px; border: 1px solid black;"> BMI > 28 Normalinsulin 10 – 6 – 8 s.c., Korrektur ab 120 mg/dl in 30er Schritten, nachts Korrektur nach 60er Regel </div> </div>	Vorherige Insulintherapie Gesamtdosis verteilen: morgens – mittags – abends 40 % - 20 % - 40 % Korrektur ab 120 mg/dl (6,7 mmol/l) in 30er Schritten		
<ul style="list-style-type: none"> • Cave: Bei sehr insulinresistenten Patienten mit sehr hoher Insulindosis und schlechtem HbA1C (> 10 %) sollte die Vordosis zur Berechnung herangezogen werden. Bei Berechnung nach Körpergewicht ⇒ Faktor 1,0 x kg KG. • Dosis täglich und rasch anpassen. • Verteilung der Kohlenhydrate und Essensmenge sollte dem Alltag des Patienten entsprechen – natürlich im Hinblick auf eine gesunde Mischkost sowie eine evtl. nötige Kalorienreduktion (Ernährungsberatung hinzuziehen). 				

10 Umstellung von Insulinpumpe (CSII) auf Basis-Bolus-Regime (ICT) [115]

10.1 Insulinpumpe-CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)

- Die Insulinabgabe erfolgt kontinuierlich über eine Pumpe.
- Über eine programmierte Basalrate kann die Insulinmenge stündlich geändert werden. Diese Therapie kommt der physiologischen Insulinausschüttung am nächsten (Folge: bessere HbA1c-Werte, weniger Hypoglykämien, höhere Lebensqualität).
- In der Pumpe kommen nur Normalinsulin oder schnell wirksame Analoga zur Anwendung.
- Die Neueinstellung ist spezialisierten Zentren vorbehalten.

Cave: Bei Ablegen der Pumpe Lebensgefahr durch Ketoazidose!!!

10.2 Vorgehen bei Patienten, die mit einer Pumpe eingeliefert werden

WICHTIG:

- Gut geschulte Patienten sollten die Pumpentherapie, nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, nach Möglichkeit selbständig weiterführen. Basalrate und abgerufene Boli müssen in der Krankenakte dokumentiert werden.
- Blutglukosewerte müssen in der Krankenakte dokumentiert werden
- Kann der Patient die Therapie kurzfristig nicht selbständig durchführen, so sollte auf eine ICT umgestellt werden
- Kann der Patient die Therapie langfristig nicht mehr selbständig, auch nicht mit Hilfe von Angehörigen durchführen, so kann auf eine CT umgestellt werden, insbesondere, wenn die Versorgung durch einen Pflegedienst geplant ist.
- Bei kurzdauernden operativen Eingriffen (z. B. Sectio) kann nach Rücksprache mit Anästhesie und Operateur die Insulinpumpentherapie beibehalten werden.

10.3 Umstellung von Pumpe auf eine ICT

- Meist muss die bisherige Tagesinsulinmenge um ca. 10 % erhöht werden
- 40 % als Verzögerungsinsulin berechnen (davon 1/2 am Mittag und 1/2 um 22.00 Uhr spritzen)
 - gilt für NPH und Insulin Detemir
 - Lantus als einmalige Dosis applizieren
- verbleibende Menge als Bolusinsulin im Verhältnis 3-1-2 auf Morgen -, Mittag- und Abendgabe verteilen
- BE-Verteilung sollte dem Patientenalltag entsprechen
- Tägliche Anpassung nötig
- Bei Ausfall von Mahlzeiten keine Bolusgaben, Verzögerungsinsulin belassen
- Regelmäßige Messungen, auch um 22.00 und 3.00 Uhr
- Bei hohen Blutglukosewerten Dosis steigern (um 10-20 %)

Möglichst bald Wiederanlegen der Pumpe anstreben.

10.4 Umstellung von Pumpe auf eine CT

- Meist muss die bisherige Tagesinsulinmenge um ca. 10 % erhöht werden
- Mit Normalinsulin/NPH-Insulin Mischung 30:70 beginnen 2/3 der Tagesdosis morgens 1/3 abends.

- Sind nur die Blutglukjosewerte 4 Stunden nach der Injektion deutlich zu hoch kann auf Analog/NPH Mischung 50:50 gewechselt werden

11 Diabetestherapie bei Intensivpatienten

11.1 Glukosemanagement auf Intensivstation

Erhöhte Blutzuckerwerte verschlechtern die Prognose von Patienten auf der Intensivstation. Dies gilt sowohl für Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus bekannt ist, als auch bei nicht diagnostiziertem Diabetes [19, 116].

Akute Stressreaktionen sind der wesentliche Auslöser für Blutglukoseerhöhungen bei Intensivstationspatienten. Veränderte Katecholamin-, Cortisol- und Glukagonspiegel, aber auch Entzündungsmediatoren wie TNF-alpha und Interleukine spielen hierbei eine Rolle. Die hepatische Gluconeogenese und die Glycogenolyse werden stimuliert, während die Glykogensynthese, die Insulinsensitivität und die Sekretionsleistung des Pankreas abnehmen.

Aufgrund des beschriebenen Zusammenhangs zwischen Hyperglykämie und Mortalität scheint eine konsequente Blutglukosesenkung sinnvoll. Mit der Arbeit von van den Berghe et al. lag im Jahr 2001 erstmals eine Interventionsstudie vor, die auf eine signifikant niedrigere Mortalität bei konsequent normoglykämischer Einstellung (Blutglukose 80-110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l)) auf Intensivstationen mit hauptsächlich kardiochirurgischen Patienten hinwies [117]. Eine andere, größere Interventionsstudie kam bei einer mit van den Berghe vergleichbar niedrigen Blutglukose-Einstellung jedoch zu gegenteiligen Ergebnissen mit erhöhter Mortalität (90 Tage) und deutlich höherer Hyperglykämierate [118]. Eine Metaanalyse aus über 25 Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven (chirurgisch/nicht-chirurgisch) und unterschiedlichen glykämischen Zielwerten ergab schließlich keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen einer intensiveren (erreichte mittlere Blutglukosewerte in den Studien lagen meist zwischen 90-130 mg/dl (5-7,2 mmol/l)) und einer moderaten Blutglukose-Kontrolle (erreichte Blutglukosewerte meist zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8 und 10 mmol/l)) bei Intensivpatienten [119]. Bei Blutglukosezielwerten unter 110 mg/dl (6,1 mmol/l) hingegen zeigte sich eine erhöhte Mortalität. Das Risiko für Septikämien war in der intensiviert behandelten Gruppe etwas niedriger (10,9 vs. 13,4 %). Dafür kam es in der intensiviert behandelten Gruppe aber zu einer deutlichen Zunahme von Hypoglykämien (Blutglukose <40 mg/dl (2,2 mmol/l): 13,7 vs. 2,5 %).

Aufgrund der oben skizzierten aktuellen Datenlage ergeben sich folgende Empfehlungen für das Glukosemanagement auf Intensivstation:

- 1. Hyperglykämien mit Werten >180 mg/dl (10 mmol/l) (ungefähre Nierenschwelle für Glukose) sollen vermieden werden.**
- 2. Hypoglykämien und starke Blutglukoseschwankungen sollen ebenfalls vermieden werden.**

In den meisten Studien werden Blutglukosewerte zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8 und 10 mmol/l) als ausreichend sicher angesehen, um einerseits hyperglykämiebedingte Komplikationen zu vermeiden und um andererseits auch die Hypoglykämierate möglichst gering zu halten. Es wird empfohlen, eine antihyperglykämische Therapie bei Blutglukosewerten ab 180 mg/dl (10 mmol/l) zu beginnen bzw. zu intensivieren. Bei Werten unter 110 mg/dl (6,1 mmol/l) sollen hingegen blutglukoseerhöhende Maßnahmen ergriffen werden. Diese Empfehlung zur Blutglukoseeinstellung auf Intensivstation finden sich auch in internationalen Guidelines [120] sowie in der aktuellen Leitlinie zur „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ wieder [121].

Das wichtigste Ziel zur Blutglukoseeinstellung auf Intensivstation ist eine sichere glykämische Kontrolle. Es ist anzuraten, dass die Intensivabteilungen hierzu individuell ihren Blutglukose-Korridor festlegen, mit dem sie das Ziel einer ausreichenden glykämischen Kontrolle ohne zusätzliche Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien am besten gewährleisten können (meist BZ-Wert 140 bis 180 mg/dl (7,8 bis 10 mmol/l)). Zur sicheren Blutglukosekontrolle sind ferner engmaschige Blutglukose-Kontrollen (ein- bis vierstündlich) erforderlich. Die blutglukosesenkende Therapie auf Intensivstation sollte mittels

kontinuierlicher intravenöser Insulingabe durchgeführt werden. In den selteneren Fällen, in denen Patienten regelmäßig selbst Nahrung zu sich nehmen können, kann auch eine subkutane Insulingabe erfolgen. Es wird empfohlen, einen validierten Algorithmus zum Anpassen der Insulindosis zu verwenden.

Siehe hierzu das Beispiel modifiziert nach Yale Protokoll [122, 123] im Folgenden:

11.2 Anwendung

- Lebensbedrohlich Erkrankte auf der Intensivstation mit Hyperglykämie, nicht bei hyperosmolarem Koma oder bei diabetischer Ketoazidose oder bei Blutglukose (BG) > 500 mg/dl (27,7 mmol/l).
- Nicht anwendbar bei Patienten, die orale Kost aufnehmen.

Füllung des Insulinperfusors: 1IE/ml Normalinsulin, z. B. 50 IE ad 50 ml NaCl 0,9%

Blutglukose Zielwerte:

- Zielwert: 140 mg/dl (7,8 mmol/l)-180 mg/dl (10 mmol/l);
- Beginne Insulin: Blutglukose > 180 mg/dl (10 mmol/l);
- niedrige Zielwerte können im Einzelfall sinnvoll sein.

Tabelle 12: Blutglukose Zielwerte

Zu niedrig	In einzelnen Pat.	Zielwert	Zu hoch
<110 mg/dl (6,1 mmol/l)	110 mg/dl (6,1 mmol/l) - 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	140 mg/dl (7,8 mmol/l)- 180 mg/dl (10 mmol/l)	> 180 mg/dl (10 mmol/l)

11.3 Durchführung

Initial erhält der Patient einen Bolus. Die Einheitenzahl ist identisch mit der Start-Dosis der ersten Stunde.

Beispiel: Blutglukose = 271 mg/dl (15,0 mmol/l) / 100 = 2,7 Einheiten als Bolus und 2,7 Einheiten über die erste Stunde.

Benötigt werden drei Werte:

- aktuelle Blutglukose (BG);
- Blutglukosewert vor einer Stunde, Differenz zum aktuellen Blutglukosewert;
- Perfusorinfusionsrate.

Bei Blutglukose < 75 mg/dl (4,2 mmol/l) Anweisung aus Tabelle 13 folgen.

Bei Blutglukose ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) siehe Anweisung aus Abbildung 4.

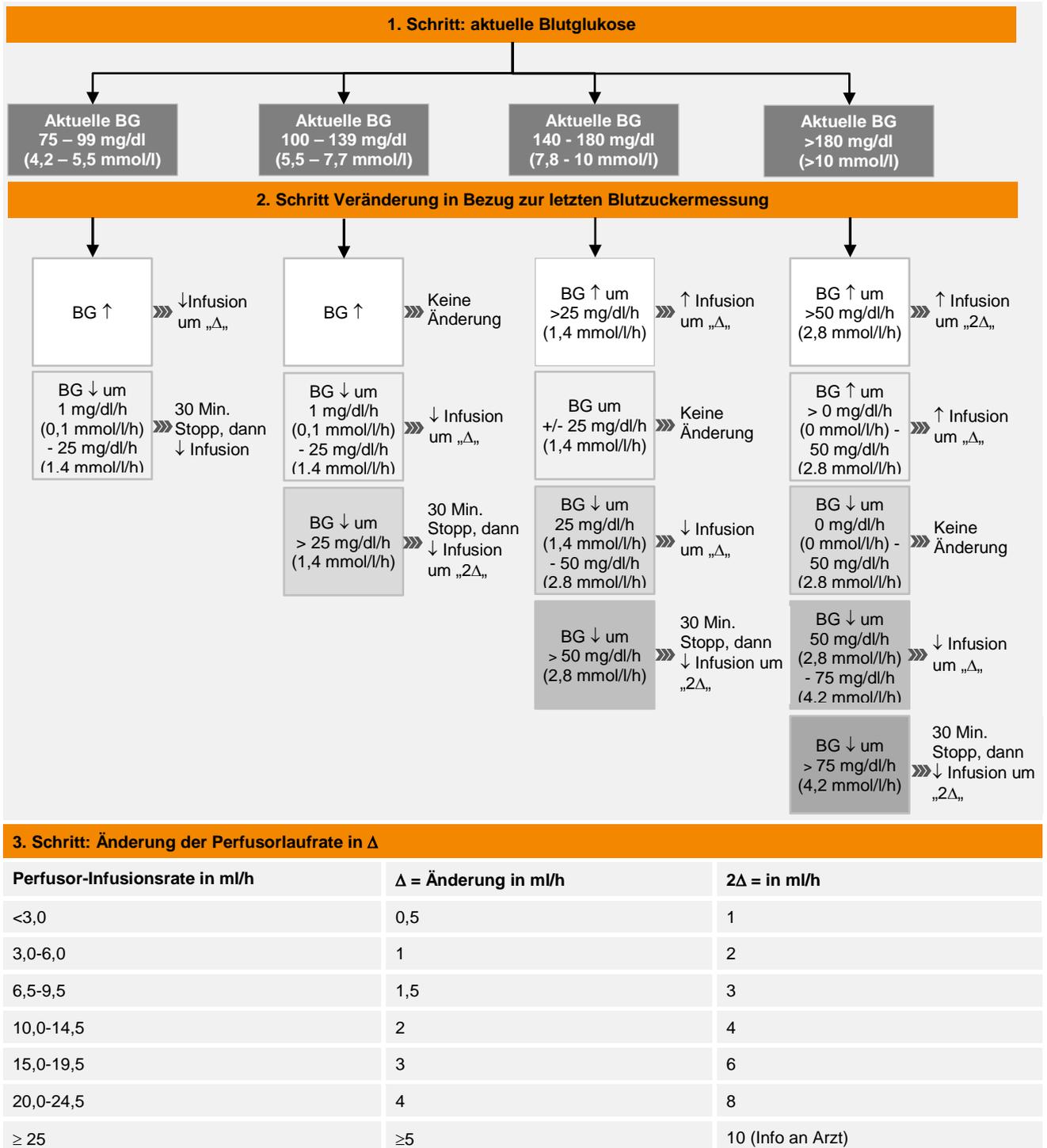
Tabelle 13: Aktuelle Blutglukose < 75 mg/dl (4,2 mmol/l)

Blutglukose	Maßnahmen
< 50 mg/dl (2,8 mmol/l)	STOPP Insulinperfusor, 60 ml Glukose 40 % (24 g) i.v. BG-Kontrolle alle 15 Minuten. Bei BG > 170 mg (6,7 mmol/l) nach 1 Stunde erneuter Start des Insulinperfusors mit 50 % der vorher angewandten Infusionsrate
50-74 mg/dl (2,8-4,1 mmol/l)	STOPP Insulinperfusor, 30 ml Glukose 40 % (12 g) i.v. BG-Kontrolle alle 15 Minuten. Bei BG > 120 mg (6,7 mmol/l) nach 1 Stunde erneuter Start des Insulinperfusors mit 75 % der vorher angewandten Infusionsrate.

Kontrollintervalle:

Stündlich bis 3 x im Zielbereich → dann alle 2 h bis Blutglukose über 12 h stabil → dann alle 4 h

Abbildung 4: Aktuelle Blutglukose ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l)



1. Blutglukosebestimmung:

Stündlich, bis stabile Verhältnisse (drei aufeinanderfolgende Werte im Zielbereich), dann zweistündlich, bei stabiler BG über 12 Stunden, vierstündlich. Bei kritisch kranken Patienten keine kapilläre Blutentnahme, sondern Zugang, über den keine glukosehaltigen Infusionen laufen, nutzen.

Rückkehr zur stündlichen Messung bei:

- Veränderung des klinischen Zustandes;
- Veränderung der Insulindosis;
- Gabe von (Nor-)Adrenalin oder Cortison;
- Veränderung der Nahrungsmittel;
- Beginn und Ende einer Nierenersatztherapie.

2. Dosisanpassung:

Nach jeder Blutglukose-Messung prüfen.

Bei enteraler Ernährung

- Über Sonden ernährte Patienten mit Insulinperfusor therapieren (auch Umstellung auf s.c. Insulin-Gabe möglich, u. a. bei langfristiger Sondenernährung)
- Bei oraler Nahrungsaufnahme ⇒ Umstellung auf s.c.-Gabe möglich

Umstellungsempfehlung Perfusor – subkutane Insulin-Gabe

- Über 24 h gegebene Perfusorinsulinmenge durch 6 teilen.
- Im Verhältnis 3:1:2 auf Früh-Mittag-Abend verteilen.
- Falls Verzögerungsinsulin nötig: ca. 1/3 der Gesamtmenge um 22:00 Uhr als Verzögerungsinsulin geben.

12 Koma Diabeticum

Hierunter werden die diabetische Ketoazidose (DKA), das hyperosmolare hyperglykämische Syndrom, die schwere Hypoglykämie und die Laktatazidose zusammengefasst.

Die überwiegend laborchemische Differentialdiagnose ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Differentialdiagnose der akuten Komplikationen des Diabetes mellitus

Komaform:	Glukose [mg/dl; mmol/l]	art. pH	HCO ³⁻ [mEq/l]	SOSM ¹ [mOsm/kg]	Ketone	Klinik
Hyperosmolar	> 600; > 33	> 7,3	> 15	> 320	(fast) keine	Dehydratation
Ketoazidotisch²	> 250; > 14	> 7,3	< 15	< 320	Sehr hoch	Dehydratation, warme Haut, Kussmaul-Atmung
Hypoglykämisch	< 50; < 2,8	Normal	Normal	Normal	keine	
Laktatazidose	20-200; 1,1-11,1	< 7,25	< 15	normal	Keine, Laktat > 8 mmol/l	Hyperventilation, Hypotonie

¹effektive Osmolalität: = 2x Na[mmol/l] + Glukose[mmol/l] oder 2x Na[mmol/l] + Glukose[mg/dl] : 18

²cave: Bei Kindern, Patienten mit schweren Lebererkrankungen sowie selten bei Patienten (auch DM2) unter SGLT-2-Inhibitoren können die Blutglukosewerte trotz schwerer Ketoazidose niedriger sein!

12.1 Die diabetische Ketoazidose (DKA)

Die DKA wird nach biochemischen Kriterien und der Bewusstseinslage des Patienten in drei Schweregrade eingeteilt wird (Tabelle 15).

Tabelle 15: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose (DKA) (n. [124])

	Milde DKA	Mittelgradige DKA	Schwere DKA
Bewusstseinslage	wach	schläfrig	komatös
art pH	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00
HCO³⁻ [mEq/l]	15-18	10-15	< 10

Das ketoazidotische Koma diabeticum ist die schwerste Form der diabetischen Ketoazidose (DKA) und tritt entweder bei der Manifestation des Typ-1-Diabetes auf, wenn die typischen Symptome des Diabetes nicht erkannt werden oder im Verlauf der Erkrankung, wenn die Insulinsubstitution unterbrochen wird.

Ursache der DKA ist ein absoluter Insulinmangel in dessen Folge

- die Glukoseutilisation drastisch abnimmt, Glucogenese und Glucogenolyse stimuliert werden und eine Hyperglykämie mit Glukosurie, Polyurie und Dehydratation resultieren;
- die Lipolyse und Ketogenese stimuliert werden und zur Ketoazidose führen.

Die klinische Konstellation der der schweren DKA ist geprägt durch

- eine typische (Fremd-)Anamnese:
Typ-1-Diabetes ist bekannt oder die typischen Symptome des Diabetes mellitus traten in den letzten Tagen/Wochen auf: Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Dehydrierung, körperliche Schwäche, zunehmende Müdigkeit;
- folgende Untersuchungsbefunde:
Verminderter Hautturgor, Kussmaulatmung, Tachykardie, Hypotonie. Übelkeit/Erbrechen und

abdominelle Schmerzen treten bei der Hälfte der Patienten auf. Letzteres ist in der Regel Folge der DKA, kann aber auch in seltenen Fällen die Ursache sein. Hier gilt es erst die DKA zu behandeln und chirurgische Interventionen auch bei Leukozytose ($10\,000\text{-}15\,000\text{ /mm}^3$ sind hier immer zu erwarten) frühestens nach 24 Stunden anzugehen. Eine chirurgische abdominelle Intervention während der DKA führt zu Nekrosen und anderen häufigen schweren Komplikationen und sollte daher vermieden werden.

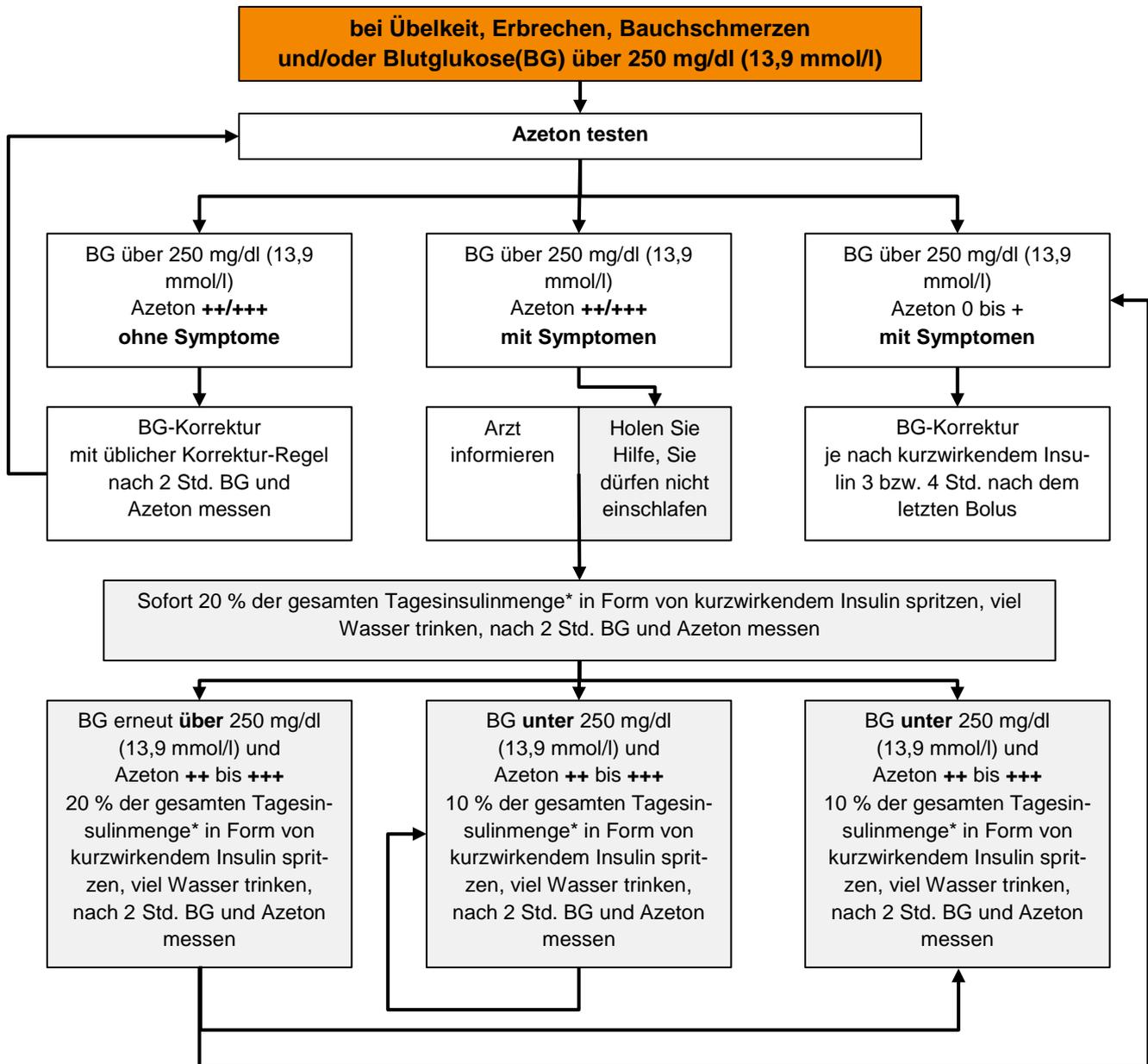
- Labor: bereits deutlich erhöhte Glukose, Glukosurie und Ketonurie sichern die Diagnose (DKA). Zusätzlich bestimmt werden sollen: Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte, Blutbild, art. Blutgasanalyse.

Eine milde DKA bei der der Patient wach und vollständig orientiert und in der Lage ist größere Mengen Flüssigkeit zu trinken, kann ambulant behandelt werden, bei gut geschulten Patienten durch diesen allein. Ein typische „Ketoazidoses-Therapieschema“ (Beispiel Abbildung 5) soll den Patienten in der Schulung vermittelt und ausgehändigt werden.

Abbildung 5: Beispiel eines Ketoazidose-Therapieplans

Stoffwechselentgleisung – Ketoazidose

bei BBT/ICT



Erforschen Sie die Ursache der Entgleisung!

*So berechnen Sie Ihre Tagesinsulinmenge:

Summe Basis (morgens, mittags, abends, spät) Einheiten _____

Summe Basis (morgens, mittags, abends, spät) Einheiten _____

Tagesinsulinmenge (Basis plus Bolus) Einheiten _____

davon 10 % Einheiten _____

davon 20 % Einheiten _____

Zur Therapie der mittelschweren und schweren DKA empfiehlt die S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft [125]:

Tabelle 16: Zur Therapie der mittelschweren und schweren DKA (aus: S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft [125])

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-1</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden.</p> <p>Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden.</p> <p>[126], <i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A
<p>8-2</p> <p>Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensiv-medizinischen Bedingungen erfolgen.</p> <p>Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [127]</i></p>	A

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-3</p> <p>Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1–1,5 l in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9 % NaCl), • dann langsamer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose, • langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 13), • Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,0), • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	<p>A</p>

Die Grundzüge der Therapie der mittelschweren bis schweren DKA werden ebenfalls in der Leitlinie der DDG in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (aus: S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft [125])

- 1. Legen eines Zugangs:** Je nach klinischer Situation (Exsikkose, Thromboserisiko, Kaliumsubstitutionsbedarf etc.) kann die Entscheidung für einen peripheren oder einen zentralen Venenzugang gestellt werden.
- 2. Thromboseprophylaxe**
- 3. Rehydrierung:** mit 0,9 % NaCl⁴
In Abhängigkeit von Herz- und Nierenfunktion bis zu 1–2 l 0,9 % NaCl in 30–60 min.; danach weitere Infusionsgeschwindigkeit zwischen 100–500 ml/Std.
Der gesamte Bedarf liegt bei etwa 5–10 l oder ca. 15 % des Körpergewichts, in Einzelfällen auch darüber.
- 4. Gabe von O₂** via Sauerstoffnasenonde mit 2–3 l/min.
- 5. Blutglukosesenkung**
Niedrig dosierte Insulingabe (so genanntes Niedrigdosis-Konzept) mit ½- bis 1-stündlicher Blutglukose- und Kaliummessung Insulingabe immer intravenös, zuerst als Bolus (0,05 U/kg KG), dann über Perfusor (0,10 U/kg KG/h i.v.). Sollte der Blutglukosespiegel um weniger als 10 % vom Ausgangswert nach einer Stunde fallen, kann die Insulinmenge auf bis zu 0,15–0,20 IE/kg KG/h gesteigert werden. (Abweichend von der Leitlinie)
Wichtig: Kaliumspiegel beachten, bei subnormalem Kaliumspiegel erst Kaliumgabe, dann Insulingabe, ansonsten Risiko letaler Herzrhythmusstörungen.
a. Bei Serumkalium < 4 mmol/l erfolgt die Insulingabe zusammen mit der Kaliumgabe, ab einem Serumkalium < 3,3 mmol/l ist eine Insulinpause einzuhalten.

⁴ die Gabe von 0,45 %igem NaCl-Lösung wird im Gegensatz zum Konsensus-Statement der ADA [124] auch bei Hypernatriämie nicht grundsätzlich empfohlen. Eine Hypernatriämie sollte nur sehr langsam gesenkt werden (ca. 1 mmol/l Natrium/Stunde), 0,45 %ige NaCl-Lösung ist nicht erforderlich.

- b. Bei Serumkalium > 4 mmol/l Bolus Normalinsulin, gefolgt von 0,1 IE/kg KG/h über den Perfusor.

Zielwerte für die Blutglukosesenkung

Abfall der Blutglukosekonzentration pro Stunde um weniger als 50 mg/dl, in der ersten Stunde maximal um 100 mg/dl. Nicht tiefer als 250 mg/dl während der ersten 24 h senken, um ein Hirn-ödem zu vermeiden (dies gilt besonders bei schweren Ketoazidosen).

Ab 300 mg/dl Infusion von Glukose 10 % zur Vermeidung eines zu raschen Blutglukoseabfalls und wegen intrazellulären Glukosebedarfs. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Blutglukose.

6. Kaliumgabe:

Die Kaliumsubstitution richtet sich nach folgendem Schema:

Kaliumersatz über Perfusor, sobald der Urinfluss beginnt;

Kalium > 5,5 mmol/l – keine Kaliumgabe

Kalium zwischen 5,5→ 3,5 mmol/l – empirische Therapie, Beginn mit 10 mmol/h und Anpassung des Kaliumbedarfs nach Bedarf; eine deutlich höhere Kaliumgabe von 20-30 mmol/h kann erforderlich sein

Kalium < 3,5 mmol/h – Gabe von 40 mmol/h.

Solange kein Insulin oder Bikarbonat gegeben wurde, ist die Kaliumsubstitution problemlos. Mit der Gabe von Insulin kann Kalium sehr rasch fallen, so dass eine adäquate Substitution nicht mehr möglich ist. Der Insulinperfusor sollte dann gestoppt werden, bis sich das Kalium wieder im hochnormalen Bereich befindet. Maximale K+-Gabe: 30-40 mmol/h stündlich.

7. Nur im Ausnahmefall: Bikarbonatgabe

Bikarbonatgabe ist die Ausnahme und nicht die Regel bei Vorliegen einer Ketoazidose.

Gabe nur bei pH < 7,0, als 8,4 % Natriumbicarbonat, 50 mmol über eine Stunde (um einen Wasserstoff-Kalium-Shift nicht zu sehr zu beschleunigen) gepuffert wird nur bis zu einem pH von 7,0.

8. Ursachenforschung der Entgleisung und spezifische Therapie

9. Behandlung der Begleiterkrankungen

12.2 Allgemeine Empfehlungen bei Ketoazidose:

Symptome:

- Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, Gewichtsabnahme, Kussmaul-Atmung (Spätsymptom), primär Oligurie bis Anurie, warme, trockene Haut, Pseudoperitonitis (wird häufig verwechselt mit akutem Abdomen), Bewusstseinstörung bis zum Koma, Apathie, herabgesetzter Muskeltonus, Azetongeruch (**Cave:** Kann von vielen Therapeuten wahrgenommen werden);
- begleitend liegen oft Infekte vor.

Therapie:

⇒ **Schnelles Handeln nötig, da Letalität ca. 10 %!**

- bei schwerer Ketoazidose Ersttherapie immer auf der Intensivstation;
- Hauptziel ist die langsame Normalisierung des Stoffwechsels;
- Ketoazidose kann trotz adäquater Therapie mehrere Tage anhalten.

Tabelle 18: Allgemeine Empfehlungen bei Ketoazidose

Reihenfolge des Vorgehens, Maßnahmen je nach individueller Situation

- Stabilisierung der Vitalfunktion;
- i.V. Flüssigkeitssubstitution;
- Blasenkatheter: Bilanzierung;
- Blutentnahme: Labor;
- Antibiotikagabe bei Infekt;
- Ursachensuche.

Notwendige Kontrollen

- Kontrolle von Atmung, Kreislauf;
- Laborkontrollen;
 - Blutglukose (anfangs stündlich),
 - Blutgase, Wasser- und Elektrolythaushalt, Osmolalität (initial, nach 2, 6, 10 und 24 h; dann alle 24 h),
 - Kalium, initial stündlich, dann alle 2-4 h,
 - Ketone im Urin (alle 12 h),
 - Basislabor mit zusätzlich Kreatinin, Harnstoff, Lipase, CRP, GOT (AST), GPT (ALT), GGT.

Reihenfolge des Vorgehens, Maßnahmen je nach individueller Situation

- $K^+ > 5,5 \text{ mmol/l}$: keine Kaliumgabe;
- $K^+ = 3,5\text{-}5,5 \text{ mmol/l}$: 20 mVal/h;
- $K^+ < 3,5 \text{ mmol/l}$: 40 mVal/h, Insulin reduzieren, bis $K^+ > 3,5 \text{ mmol/l}$.

Übergang von Insulintherapie i.v. auf s.c.

Die subkutane Insulintherapie sollte mit einer ersten möglichen Nahrungsaufnahme begonnen werden.

Achtung!

Die Insulintherapie muss 1-2 Stunden überlappend erfolgen. Dabei können die Patienten mit vorbestehender Insulintherapie diese wiederaufnehmen (Ausnahme: Lantus® hier muss wegen des späten Wirkungsbeginns die Insulininfusion 3-4 Stunden über den Zeitpunkt der sc-Gabe hinaus fortgeführt werden, bei Tresiba® ist aufgrund des Verzögerungsprinzips ggf. eine noch längere Dauer der Überlappung notwendig, diesbezüglich liegen jedoch keine Erfahrungen vor, sodass auf eine konkrete Empfehlung an dieser Stelle verzichtet wird). Die anderen Patienten, sofern im prognoserelevanten Alter, also nicht geriatrisch, sollten eine intensivierete Insulintherapie beginnen:

- initiale Umstellung auf subkutane Insulingabe Gesamtdosis: 0,6 E/kgKG/Tag (Beispiel: 80 kg = 48 E);
- je 25 % morgens und zur Nacht als NPH-Insulin (Beispiel: je 12 E) oder
- 45 % als Lantus® zu einem beliebigen, aber fixen Zeitpunkt, also z. B. immer gegen 17.00 Uhr (Beispiel: 22 E).

13 Hyperosmolare Koma [115,124]

Diese Stoffwechsellage tritt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auf. Im Unterschied zur ketoazidotischen Entgleisung gewährleistet hier eine minimale residuale Insulinsekretion eine ausreichende Hemmung der Lipolyse und konsekutiven Ketogenese, während die Glukoseutilisation schon fast vollständig blockiert ist.

Daher sind hier die Ketonkörper nicht nachweisbar und es fehlen damit auch Azidose (kein pH-Abfall) und Hyperventilation. Die Hyperglykämie und Dehydrierung sind hingegen meist deutlicher ausgeprägt.

Die Diagnose des hyperosmolaren Koma diabeticum ist damit gesichert (vergl. Tabelle 19) bei

- stark erhöhter Blutglukose (immer > 600 mg/dl (33 mmol/l), häufig > 900 mg/dl (50 mmol/l));
- fehlenden Ketonkörpern in Blut und Urin, normaler pH in der BGA.

13.1 Beginn der Insulintherapie

Die weitere Diagnostik und Therapie unterscheiden sich nur wenig von den o. g. Angaben zur DKA:

Die Insulinsubstitution ist auch hier zwingend erforderlich, tritt aber gegenüber der Flüssigkeitssubstitution weiter in den Hintergrund, d. h. es wird mit etwas geringeren Insulindosen behandelt: Erst nach Infusion von mindestens 500 ml 0,9 % NaCl: 1-2 Einheiten pro Stunde.

13.2 Übergang von Insulintherapie i.v. auf s.c.

Die subkutane Insulintherapie sollte mit einer ersten möglichen Nahrungsaufnahme begonnen werden.

Achtung!

Die Insulintherapie muss 1-2 Stunden überlappend erfolgen. Dabei können die Patienten mit vorbestehender Insulintherapie diese wiederaufnehmen (Ausnahme: Lantus® – hier muss wegen des späten Wirkungsbeginns die Insulininfusion 3-4 Stunden über den Zeitpunkt der sc-Gabe hinaus fortgeführt werden, bei Tresiba® ist aufgrund des Verzögerungsprinzips ggf. eine noch längere Dauer der Überlappung notwendig, diesbezüglich liegen jedoch keine Erfahrungen vor, sodass auf eine konkrete Empfehlung an dieser Stelle verzichtet wird). Die anderen Patienten, sofern im prognoserelevanten Alter, also nicht geriatrisch, sollten eine intensivierete Insulintherapie beginnen:

- initiale Umstellung auf subkutane Insulingabe Gesamtdosis: 0,6 E/kgKG/Tag (Beispiel: 80 kg = 48 Einheiten);
- je 25 % morgens und zur Nacht als NPH-Insulin (Beispiel: je 12 Einheiten) oder
- 45 % als Lantus® zu einem beliebigen, aber fixen Zeitpunkt, also z. B. immer gegen 17.00 Uhr (Beispiel: 22 Einheiten).

Und zu den Mahlzeiten Normalinsulin 2,0-1,0-1,5 E/KHE, wenn das Zählen der KHE auf der Station möglich ist, sonst Gesamtdosis dividiert durch 10 = Mittagsdosis (Beispiel 5 Einheiten), morgens die doppelte Dosis (Beispiel 10 Einheiten) und abends die 1,5 fache Dosis (Beispiel 8 Einheiten). Zusätzlich jeweils ein Korrekturinsulin mit Angabe des Zielwertes (Beispiel 140 mg/dl (7,8 mmol/l)) und einer Korrekturregel (Beispiel 1 Einheit Insulin senkt den Blutglukosewert um ca. 40 mg/dl (2 mmol/l)).

Bei geriatrischen Patienten kann auch eine konventionelle Insulintherapie mit einer fixen Mischung 25/75 oder 30/70 Mischinsulin (%Normalinsulin/%NPH-Insulin) begonnen werden. Anhaltspunkte zum praktischen Vorgehen sind ein Insulintagesbedarf von 0,5E/kg KG, davon 2/3 der Dosis zum Frühstück 1/3 zum Abendessen. Das bedeutet bei einem Patienten mit 80 kg KG eine Tagesdosis von ca. 40 Einheiten, davon 2/3 = ca. 26 Einheiten zum Frühstück, 1/3 = ca. 13 Einheiten zum Abendessen.

13.3 Allgemeine Empfehlungen

Therapie und Monitoring

- stärker als bei der Ketoazidose steht die Volumensubstitution (oft ca. 10 Liter Volumendefizit) im Vordergrund;
- **Cave:** Herzinsuffizienz bei älteren Patienten;
- oft passageres akutes Nierenversagen;
- meist höherer Kaliumbedarf;
- Azidose in der Regel gering, Azidoseausgleich nur bei $\text{pH} < 7,1-7,2$;
- Infektbehandlung;
- Thromboseprophylaxe.

Tabelle 19: Allgemeine Empfehlungen zum hyperosmolaren Koma

Notwendige Kontrollen

- Kontrolle von Atmung, Kreislauf;
- Blutglukose (anfangs stündlich);
- Blutgase, Wasser- und Elektrolythaushalt, Osmolalität (initial nach 2, 6, 20 und 24 h; dann alle 24 h);
- Kalium, initial stündlich, dann 2-4 h;
- Ketone im Urin (alle 12 h);
- Basislabor mit zusätzlich Krea, Harnstoff, Lipase, CRP, GOT (AST), GPT (ALT), GG.

ZVK/Magensonde

- Nutzen nicht pauschal gesichert, d. h. Einsatz bei klinischer Indikation, z. B. Herz-, Niereninsuffizienz, Aspirationsgefahr;
- Bilanzierung und ZVD-Messung oft nötig.

Insulin

- kein absoluter Mangel, deshalb häufig nur geringe Insulinmengen (1-2 IE/h) nötig;
- keine zu schnelle Blutglukoseabsenkung.

Tabelle 20: Faustregel zur Blutglukosesenkung

Durch **Rehydratation** Senkung der Blutglukose um 35-70 mg/dl/h (1,9-3,9 mmol/l/h)

Durch „**niedrige dosierte Insulintherapie**“ Senkung der Blutglukose um 65-125 mg/dl/h (3,6-6,9 mmol/l/h)

14 Schwere Hypoglykämie bei Typ-1-Diabetes

Das Nervengewebe kann als einziges humanes Gewebe ausschließlich Glukose für seinen Energiestoffwechsel verwenden. Da das Zentralnervensystem Glukose nur in geringsten Mengen speichern kann, ist es auf die kontinuierliche Versorgung durch Glukose aus der Peripherie angewiesen. Die Glukoseaufnahme gelingt dem Nervengewebe ohne Insulin. Die physiologisch entscheidenden Faktoren, um eine Hypoglykämie beim Gesunden zu vermeiden, sind Insulin und Glukagon. Bei Glukoseabfall kommt es erst zum Sistieren der Insulinsekretion und dann zur Stimulation der Glukagonsekretion. Bei einem weiteren Abfall der Glukose folgt die Ausschüttung kontrainsulinärer Hormone, erst Adrenalin und Noradrenalin (mit den adrenergen Symptomen wie Schwitzen, Zittern, Tachykardie, Wärmegefühl, Angst) und später Cortisol und Wachstumshormon. Fällt der Glukosewert weiter ab, kommt es zu ersten zentralnervösen Ausfällen, auch neuroglykopenische Symptome genannt: Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen), Sprachstörungen, Denkstörungen, Verhaltensänderungen (z. B. Verwirrtheit, Aggressivität u. a.), Parästhesien, Hemiplegie und später dann zu Koma und Krämpfen.

Patienten mit Typ-1-Diabetes steht die Steuerung der Insulin- und Glukagonsekretion zur Prävention von Hypoglykämien nicht zur Verfügung. Die Patienten sind auf die Wahrnehmung der adrenergen Symptome angewiesen um rasch resorbierbare Kohlenhydrate zu sich zu nehmen und die Hypoglykämie zu beheben.

Patienten mit langbestehendem Diabetes erfahren über die Jahre einen Wandel der Hypoglykämiesymptome und häufig auch eine Reduktion dieser Symptome. So nimmt das Risiko für schwere Hypoglykämien mit der Diabetesdauer, der Entwicklung einer diabetischen Neuropathie (=Abnahme der adrenergen Symptome), der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu.

Die Leitlinie „Typ-1-Diabetes“ der DDG führt zur Hypoglykämie aus [125]:

Definition/Schweregrade

Die derzeit international gebräuchliche Einteilung der Hypoglykämien in milde und schwere Hypoglykämien ist nicht an speziellen Blutglukosewerten ausgerichtet, sondern ausschließlich an der Fähigkeit zur Selbsttherapie [128–130].

- Milde Hypoglykämie: Die Hypoglykämie kann durch den Patienten selbstständig durch Kohlenhydrateinnahme therapiert werden.
- Schwere Hypoglykämie: Der Patient ist bei der Therapie der Hypoglykämie auf Fremdhilfe (z. B. durch Angehörige oder medizinisches Personal) angewiesen.

Die Definition einer so genannten asymptomatischen, biochemischen Hypoglykämie anhand von bestimmten Blutglukosewerten ist aufgrund der individuell unterschiedlichen Reaktionen bei bestimmten Schwellenwerten problematisch und wird kontrovers diskutiert [131, 132]. Während die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) seit 2005 einen Schwellenwert von 3,9 mmol/l (70 mg/dl) empfiehlt, wird in aktuelleren Arbeiten ein geringerer Wert vorgeschlagen [132, 133].

Ursachen und Symptome

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Hypoglykämien stets die Folge einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung. Ursachen für die Insulinüberdosierung können sein [134]:

- Insulindosierung ist zu hoch, Insulininjektion zur falschen Zeit, oder es wird die falsche Insulinorte gespritzt;
- erniedrigte exogene Glukosezufuhr (vergessene Mahlzeiten);
- Glukoseverbrauch ist erhöht (beispielsweise nach Sport);
- endogene Glukoseproduktion ist erniedrigt (beispielsweise nach Alkoholkonsum, bei Niereninsuffizienz);

- Insulinsensitivität ist erhöht (während der Nacht, nach verbesserter glykämischer Kontrolle, nach verbessertem körperlichen Trainingszustand);
- Insulinclearance ist erniedrigt (zum Beispiel bei Niereninsuffizienz).

Die verringerte Blutglukosekonzentration äußert sich klinisch zunächst in einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (adrenerge Reaktion). Wenn die Blutglukosekonzentration weiter sinkt, kommt es zu Einschränkungen der Gehirnfunktion (Neuroglykopenische Reaktion), die bis zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen reichen können. Die typischen Symptome einer Hypoglykämie sind in Tabelle 14 aufgeführt. Da diese Symptome unspezifisch sind, basiert die Diagnose der Hypoglykämie auf dem gleichzeitigen Vorliegen von typischen Symptomen, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und der Verbesserung der Symptomatik infolge der Anhebung der Blutglukosekonzentration (Whipple Trias).

Tabelle 14: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. [127, 130, 131, 135])

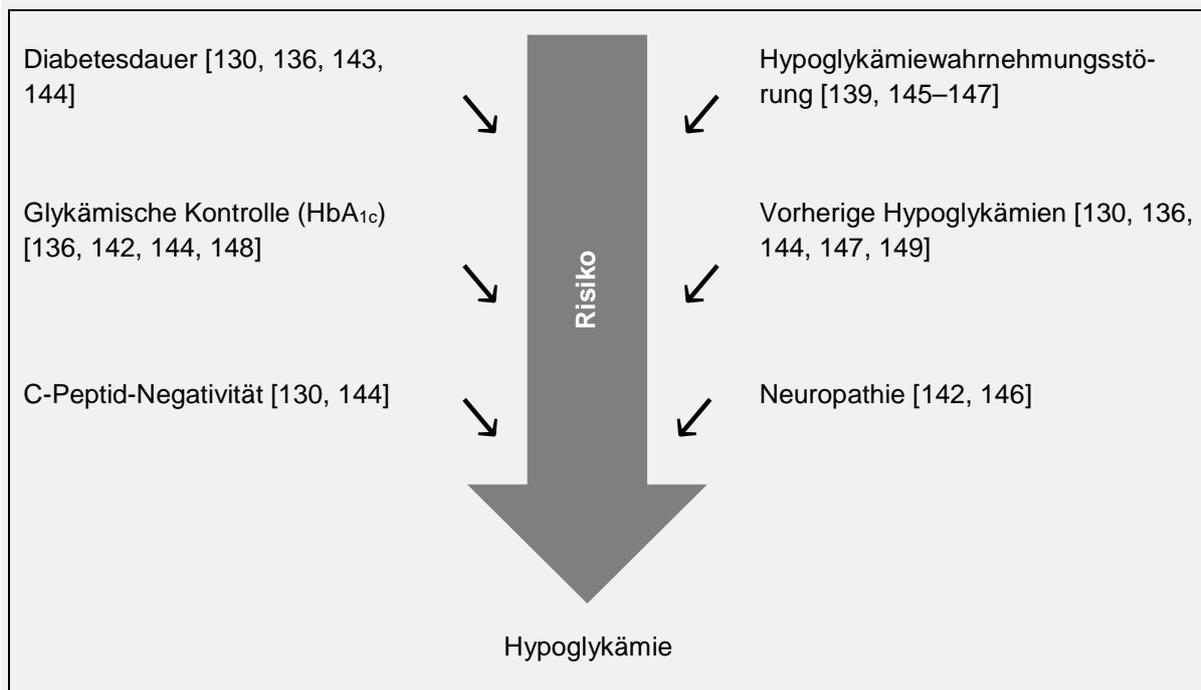
Autonome Symptome	Neuroglykopenische Symptome	Allgemeines Unwohlsein
<ul style="list-style-type: none"> • Schwitzen • Zittern • Heißhunger • Herzklopfen 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedankenflucht • Logorrhoe • Wortfindungsstörungen • Reizbarkeit • Doppelbilder und andere Sehstörungen • Kopfschmerzen • Ängstlichkeit • Schläfrigkeit • Koordinationsschwierigkeiten • Bewusstseins- und Handlungseinschränkungen • Bewusstlosigkeit • Krämpfe 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Kopfschmerzen

Häufigkeit und Risikofaktoren

In der DCC-Studie wurden in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie ca. 0,6 schwere Hypoglykämien pro Jahr (vs. ca. 0,2 in der Gruppe mit konventioneller Therapie) beobachtet [136]. Aufgrund des unterdurchschnittlichen Alters dieser Population und dem Ausschluss von Patienten mit häufigen Hypoglykämien unterschätzen diese Daten die tatsächliche Inzidenz von schweren Hypoglykämien [137]. In retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien von nicht selektionierten Kohorten wurden 1,0-1,7 schwere Hypoglykämien pro Jahr beobachtet [137].

Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien, die eine Injektion von Glukose oder Glukagon erfordern, bewegt sich in Deutschland im Rahmen von 0,1-0,4 Episoden pro Jahr [138]. Das Risiko für schwere Hypoglykämien ist ungleich verteilt, d. h. der Großteil der Menschen mit Typ-1-Diabetes erleidet pro Jahr keine schweren Hypoglykämien, während einige Patienten mehrmals im Jahr Fremdhilfe bei der Therapie einer Hypoglykämie benötigen [137, 139–142]. In Studien sind mehrere Faktoren beschrieben worden, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Faktoren, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind



Die sogenannte Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (Hypoglycaemia unawareness) ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von schweren Hypoglykämien. Die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wird durch das Fehlen von autonomen Warnsymptomen vor dem Auftreten von neuroglykopenen Symptomen definiert [150]. Dieser Zustand kann unmittelbar und ohne Vorwarnung in Bewusstlosigkeit übergehen [151]. Das Phänomen wird als Anpassung des Körpers an eine Dauerhypoglykämie oder wiederkehrende Hypoglykämien aufgefasst [152, 153]. Demnach sind rezidivierende leichte Hypoglykämien und ein niedriger HbA_{1c} Risikofaktoren für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Zur Diagnostik und Klassifikation dieser Störung werden derzeit verschiedene Ansätze diskutiert [137, 141, 154, 155]. Durch die konsequente Vermeidung von Hypoglykämien kann die Hypoglykämiewahrnehmung verbessert bzw. wiederhergestellt werden [156, 157].

In einer britischen Kohorte (n = 518) von Menschen mit Typ-1-Diabetes wurde bei ca. 20 % eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ermittelt [152]. Bei diesen Probanden wurden durchschnittlich 1,98 schwere Hypoglykämien mehr pro Jahr gezählt (0,38 vs. 2,36, nicht adjustiert). Höheres Alter und längere Diabetesdauer waren in dieser Kohorte mit einer höheren Prävalenz der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung verbunden.

Morbidität/Mortalität

Die kurzfristigen Einschränkungen von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen sind gut dokumentiert [158]. Bisher gibt es keine Belege, dass Hypoglykämien zu langfristigen Einschränkungen der kognitiven Funktionen bei **erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes** (Cave: siehe andere Befunde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes) führen [159–161].

In einer großen, britischen Beobachtungsstudie (n = 23 752) wurde die Mortalität von insulinpflichtigen Menschen (schätzungsweise 94 % Typ-1-Diabetes) zwischen 1972 und 1997 untersucht [162]. Im Durchschnitt aller Altersgruppen wurden Hypoglykämien bei 6 % der Frauen mit Typ-1-Diabetes und bei 18 % der Männer mit Typ-1-Diabetes als Ursache des Todes angegeben. In der EDIC-Studie wurden innerhalb von 18 Jahren drei Todesfälle auf eine Hypoglykämie zurückgeführt [159]. Bei insgesamt 1 355 dokumentierten Hypoglykämien mit Koma oder Krampfanfällen entspricht dies einem Mortalitätsrisiko von ca. 0,2 % bei solchen Ereignissen.

Hypoglykämien führen regelhaft zu einer Zunahme der QTc-Zeit im EKG und bei 50 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes zu weiteren unterschiedlichen Herzrhythmusstörungen. Dieses könnte ein Mechanismus sein der für das Dead-in-bed-Syndrom verantwortlich ist. Dieses beschreibt die Situation in der scheinbare junge Menschen mit Typ-1-Diabetes morgens Tod im Bett aufgefunden werden. Dabei ist die Interpretation schwierig, sowohl Hypoglykämien als auch Herzrhythmusstörungen post-mortem nicht nachweisbar sind.

Behandlung der Hypoglykämie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-4</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 20 g Kohlenhydrate vorzugsweise in Form von Glukose zu sich nehmen. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt. (Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [127, 127, 163]</i></p>	<p>A</p>
<p>8-5</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, soll 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose verabreicht werden. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt. (Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [127, 163]</i></p>	<p>A</p>
<p>8-6</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen 20 ml 40 %ige Glukose im Bolus i.v. oder alternativ (wenn intravenöser Zugang nicht verfügbar ist) 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. erhalten. (Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [127, 163]</i></p>	<p>A</p>
<p>8-7</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre Angehörigen oder primäre Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glukagonspritze und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [164]</i></p>	<p>B</p>

Siehe hierzu auch Empfehlung 3-3

3-3

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine **vorübergehende** Anhebung des HbA_{1c} erfolgen.

[129, 156, 157]

B

Hintergrund zu den Empfehlungen 8-4 bis 8-6

Die Therapie einer Hypoglykämie besteht in der Gabe von Kohlenhydraten, abhängig vom Schweregrad in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsform. Der Nutzen dieser Maßnahmen ist direkt beobachtbar und bedarf daher keines Nachweises in klinischen Studien (All-or-None-Prinzip). Die in Tabelle 15 aufgeführten Therapiemaßnahmen, insbesondere Mengenangaben, basieren auf einem Expertenkonsens. Hinsichtlich der angegebenen Kohlenhydratmengen ist zu beachten, dass diese individuell angepasst werden können. Dies gilt insbesondere bei geschulten Menschen mit Typ-1-Diabetes. Bei klinischer Einschätzung der Hypoglykämie als Notfall ist eine umgehende stationäre Einweisung anzustreben.

Tabelle 15: Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes

Milde Hypoglykämie	Schwere Hypoglykämie		
Therapie durch Patienten möglich	Patient ist bei Bewusstsein aber Therapie nicht mehr durch Patienten möglich	Bei Bewusstlosigkeit	
		ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)	
		mit i.v.-Zugang	
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	1 mg Glukagon i.m. oder s.c. (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)	20 ml 40 %ige Glukose ⁹ im Bolus i.v.
Nach 15 Minuten Blutglukose messen und bei weiterhin geringer (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l) Blutglukosekonzentration Therapie wiederholen. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.		Bei fehlendem Ansprechen nach spätestens 5 Minuten Therapie wiederholen. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.	
Wird die Hypoglykämie als Notfall eingeschätzt, ist die umgehende Krankenhauseinweisung anzustreben.			

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte eine spezifische strukturierte Schulung angeboten werden (siehe Kapitel 4.4. „Schulung/strukturierte Therapieprogramme“).

Hintergrund zu Empfehlungen 8-7

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und orientiert sich an einer existierenden Leitlinie [164]. Da der Erfolg bzw. patientenrelevante Nutzen der empfohlenen Aufklärungsmaßnahmen derzeit unklar ist, wurde die Empfehlung mit einem schwachen Empfehlungsgrad versehen. Die Schulung der Angehörigen sollte durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Im Rahmen der Schulung sollte den Angehörigen die Angst vor dem Einsatz der Glukagonspritze genommen werden.

⁹ bzw. 25ml 40 %ige Glukose [Anmerkung des Autors: 40 %ige Glukoselösungen führen paravenös appliziert zu schweren Nekrose. Daher sollte in der Klinik die Infusion von 10 %iger Glukose (100 ml) bevorzugt werden. Die geringe Zeitverzögerung in der Wirkung ist unbedeutend gegenüber dem sicheren Schutz vor schwerwiegenden Nekrosen]

15 Schwere Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes [115,124]

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind schwere Hypoglykämien um den Faktor 10 seltener als bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Dieses hat zwei Gründe:

1. Schwere Hypoglykämien treten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nur bei einer Therapie mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden auf und nur ein Teil der Patienten wird mit diesen Substanzen behandelt.
2. Die Patienten mit Typ-2-Diabetes sind in der Regel insulinresistent und verfügen häufig über eine (fast) intakte Glukagonsekretion.

Auch wenn die schweren Hypoglykämien seltener auftreten, so verlaufen sie doch häufig komplizierter als bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Dieses betrifft insbesondere die beiden Organsysteme Herz und ZNS.

Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Herzrhythmusstörungen wurde bei Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht, wird aber sicher auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes gelten, zumal große Interventionsstudien (ACCORD, VADT) eine Assoziation (aber keine direkte Kausalität) von schweren Hypoglykämien und Mortalität aufzeigten. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben in den beiden Wochen nach einer schweren Hypoglykämie ein um 65 % erhöhtes Herzinfarktrisiko im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne schwere Hypoglykämien.

Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen häufiger in der schweren Hypoglykämie neurologische Symptome (Hemiplegie, Aphasie u. a.), die die Diagnose verzögern können, wenn nicht die Glukosebestimmung routinemäßig durchgeführt wird. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes führten in der DCCT schwere Hypoglykämien nicht zu kognitiven Defiziten. Diese Patienten wiesen bei der Nachuntersuchung ein mittleres Alter von 46 Jahren auf. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist hingegen die Assoziation von schweren Hypoglykämien mit dem späteren Auftreten dementieller Syndrome belegt. Ein Ereignis einer schweren Hypoglykämie erhöhte das Demenzrisiko nach dem 65. Lebensjahr um 60 %, drei Ereignisse um 100 %.

Die Therapie der schweren Hypoglykämie unterscheidet sich nur, wenn die Patienten unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden stehen. Hier können die Glukosegabe und der folgende Blutglukoseanstieg eine erneute heftige Insulinsekretion stimulieren und eine erneute schwere Hypoglykämie auslösen. Deshalb müssen diese Patienten zwingend für mindestens 24 Stunden bis 72 Stunden in der Klinik überwacht werden. In dieser Zeit sollte eine Dauerinfusion mit 5-10 %iger Glukoselösung verabreicht und ein EKG-Monitoring durchgeführt werden.

16 Diabetes und Schwangerschaft, Geburt

Bei Vorstellung von Schwangeren mit Diabetes wegen nicht schwangerschaftsbezogenen Beschwerden müssen die spezifischen Erfordernisse sowohl den Diabetes als auch die Schwangerschaft betreffend in die Diagnostik und Behandlung miteinbezogen werden. Generell gilt eine möglichst zügige Verlegung oder Vorstellung in ein/einem Krankenhaus, das über ein Perinatalzentrum mit entsprechend spezialisierter Versorgungsmöglichkeit für Mutter und Kind verfügt. Bei diätetisch eingestellten Gestationsdiabetikerinnen kann auch eine Klinik ohne Neonatologie gewählt werden. Die Betreuung von Schwangeren mit präexistentiellem Typ-1- und Typ-2-Diabetes wird ausführlich dargelegt in der AWMF-Leitlinie 057/023, die Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes findet sich unter AWMF 057/008.

Bei Ober- und Unterbauchschmerzen unklarer Genese sind neben einer Pseudoperitonitis diabetica auch das HELLP-Syndrom und vorzeitige Wehen bzw. Abortbestrebungen in Betracht zu ziehen. Die Abklärung letzterer erfolgt je nach Schwangerschaftsalter über ein Kardiotokogramm mit simultaner Aufzeichnung von Wehentätigkeit und vaginaler Untersuchung und eventueller Messung der Zervixlänge durch Ultraschall. Bei Oberbauchschmerzen insbesondere rechtsseitig im Bereich der Leber sollte unbedingt der Blutdruck gemessen werden, die Eiweißausscheidung im Urin und im venösen Plasma die Leberwerte und Thrombozyten bestimmt werden, um ein HELLP-Syndrom auszuschließen (Hämolyse-elevated liver enzymes - low platelets).

Bei Pseudoperitonitis diabetica soll nach Diagnosesicherung unmittelbar die intensivmedizinische Komatherapie nach hausinternem Behandlungsschema begonnen werden und das weitere Vorgehen in enger Absprache zwischen Diabetologen, Geburtsmedizinern und Neonatologen erfolgen. Bis zum Beherrschen der Ketoazidose ist das mütterliche Mortalitätsrisiko vorrangig und ein aktives Geburtsmanagement (Sectio) kontraindiziert.

Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus oder eine Pfropf-Präeklampsie bei vorbestehendem Hypertonus ist bei Diabetikerinnen eine häufige Komplikation. Nach gegenwärtigem Wissenstand ist nur eine mütterliche Indikation zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen gesichert. Während das Blutdruck-Therapieziel präkonzeptionell und bis 20 SSW mit $< 140/90$ mmHg verfolgt wird, liegt die Schwelle zur Blutdruck-Erstintervention in der Schwangerschaft nach 20 SSW höher: Hier soll erst ab Werten von $> 160/100$ mmHg mit der Therapie begonnen werden, da bei zu frühzeitiger Therapie das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung besteht. Bei klinischen Symptomen einer Präeklampsie (Hypertonus mit Eiweißausscheidung > 300 mg/dl im Urin) soll eine stationäre Aufnahme zur Durchführung einer 24 Std-Blutdruckmessung und weiterer Diagnostik erfolgen. Die primäre Therapieführung der schwangerschaftsspezifischen Hochdrucktherapie nach 20 SSW liegt beim Geburtsmediziner in enger Absprache mit dem Diabetologen. Bei diabetischer Nephropathie sind individuelle Therapieziele vorrangig, das Propf-Präeklampsierisiko wird durch straffe Blutdruckführung $< 135/90$ mmHg reduziert. Die Therapie erfolgt in der Schwangerschaft mit alpha Methy-Dopa eventuell ergänzt durch Nifedipin oder β -Blocker.

ACE-Hemmer sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, im 2. und 3. Trimester kann es zu Oligohydramnion, intrauteriner Wachstumsretardierung, neonataler Niereninsuffizienz und fetalem Tod kommen. Teratogenität besteht nicht. Der Effekt einer Therapie mit ATII-Rezeptorantagonisten während der Schwangerschaft ist unbekannt, jedoch sind ähnliche Auswirkungen wie bei ACE-Hemmer-Einnahme zu erwarten.

Die Blutzuckerkontrolle bei Schwangeren mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes erfolgt in der Schwangerschaft sehr engmaschig und muss, wenn diabetogene Medikamente gegeben werden, intensiviert werden. Die Blutzucker-Zielwerte liegen bei Schwangeren < 95 mg/dl nüchtern und < 140 mg/dl nach einer Stunde nach dem Essen. Der Schwerpunkt liegt im Gegensatz zu Nichtschwangeren auf den postprandialen Werten. Je nach Schwangerschaftsalter verändert sich die Insulinempfindlichkeit. Bis ca. 16 SSW sehr hohe Empfindlichkeit, dann abnehmend bis sehr niedrig im dritten Schwangerschaftsdrittel. Die Hypoglykämiewahrnehmung kann insgesamt reduziert sein, wenn die Frau wegen der angestrebten strengen Stoffwechseleinstellung in der Schwangerschaft viele Hypoglykämien gehabt hat.

Die Auswahl der Insuline richtet sich nach der Qualität der Blutzuckerkontrolle, die erreicht wird, es sind sowohl Humaninsuline als auch Analoga anwendbar. Es besteht nicht die Notwendigkeit, auf eine Insulinpumpe umzustellen, wenn eine gute Einstellung mit ICT erreicht werden kann.

Die strengen Blutzuckerziele gelten auch unter der Geburt, angestrebt werden Werte zwischen 95-140 mg/dl. Die Korrektur erfolgt mit kurzwirksamen Insulin, gegeben über Pen oder als Bolus über die Insulinpumpe. Die Insulinpumpe verbleibt unter der Geburt, bei Sectio kann sie am Oberarm befestigt werden. Bei Einsetzen von Geburtswehen sollte die Basalrate auf 50 % reduziert werden, nach der Geburt wird sofort auf 30 % reduziert, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Der Insulinbedarf sinkt sehr schnell nach der Entbindung.

Schwangere mit insulinpflichtigem Gestationsdiabetes bedürfen ebenfalls täglicher Blutzuckerkontrollen, vier Werte sind jedoch meist ausreichend, mit Steigerung der Frequenz bei akuter Gabe von diabetogen wirksamem Medikamenten insbesondere Glukokorticoiden. Bei diätisch eingestellten Gestationsdiabetikerinnen sind im Allgemeinen BZ-Kontrollen einmal täglich oder 2x pro Woche ein Tagesprofil ausreichend. Die BZ-Kontrolle erfolgt bei Gestationsdiabetes primär zur Vermeidung der Gefährdung der Feten durch gesteigerten Glukosetransfer, die Mutter ist nicht gefährdet.

17 Diabetestherapie bei Lebererkrankungen

Für die Therapie des Diabetes bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur wenige explizite Studien vor. Die vorhandenen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie sind somit weitestgehend aus den pharmakokinetischen Eigenschaften und Eliminationswegen der jeweiligen Präparate erwachsen.

Hinsichtlich der Beurteilung der Leberfunktion wird in der Pharmakologie üblicherweise zwischen leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz unterschieden. Diese schwer fassbaren Begrifflichkeiten können zum besseren Verständnis analog zur Child-Pugh-Klassifikation eingeteilt werden, wobei das Stadium A der leichten, das Stadium B der mittelschweren und das Stadium C der schweren Leberinsuffizienz entspricht.

Bereits bei einer leichten Leberinsuffizienz sind Metformin, Pioglitazon und Liraglutid formal kontraindiziert [9]. Im Falle einer mittelschweren oder schweren Leberinsuffizienz ergeben sich zusätzliche Kontraindikationen für Glibenclamid, Glimepirid, Gliquidon, Gliclazid, Repaglinid, Nateglinid, Saxagliptin, Sitagliptin, Acarbose und SGLT2-Hemmer [9]. Somit sind formal bei schwerer Leberinsuffizienz ausschließlich Insulin, Miglitol, Exenatide und Dulaglutid zugelassen [9].

Zu diesen formalen Kontraindikationen ist zu bemerken, dass die fehlende Zulassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz in einigen Fällen nicht auf fundierten Sicherheitsbedenken, sondern auf dem Fehlen von Studien an entsprechenden Patientenkollektiven basiert. Davon abzugrenzen sind die Überlegungen hinsichtlich des Metformins, welches im Falle einer Leberinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Laktatazidosen vergesellschaftet sein kann [165]. Auch der Verzicht auf Glitazone bei Patienten mit Leberinsuffizienz erscheint angesichts der Hepatotoxizität, welche insbesondere für das mittlerweile nicht mehr verfügbare Präparat Troglitazon beobachtet wurde, sinnvoll, wenngleich die Inzidenz hepatischer Nebenwirkungen unter Pioglitazon deutlich geringer ist als unter Troglitazon [166]. Im Falle von Repaglinid fand sich eine signifikante Einschränkung der Elimination an einer kleinen Gruppe (n = 12) von Patienten mit Leberzirrhose [167]. Im Gegensatz dazu fanden sich bei Nateglinid keine klinisch relevanten Veränderungen der Elimination bei leichter und mittelschwerer Leberinsuffizienz [168].

Für die Acarbose zeigte sich in einer Untersuchung an Patienten mit Child A und Child B Zirrhose ein gutes Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofil [169]. Zudem wurde sogar ein potentieller Benefit durch den Einsatz dieser Substanz aufgrund der Reduktion der intestinalen Ammoniak-Bildung bei Patienten mit Leberzirrhose diskutiert [169].

Wichtig ist, die im Rahmen der NASH bei Patienten mit Diabetes häufig zu beobachten leichtgradigen Erhöhungen der Transaminasen (< 3-fach des oberen Normwertes) ohne messbare Einschränkungen der Leberfunktion von der echten Leberzirrhose abzugrenzen. Bei derartigen Patienten haben unterschiedliche Studien sogar eine Reduktion der Steatose unter Therapie mit Pioglitazon beschrieben [170]. Für eine Metformin-Therapie bei Patienten mit NASH findet sich eine uneinheitliche Datenlage, wobei die Mehrzahl der Studien keinen signifikanten Effekt zeigte [170]. Kürzlich wurde ferner über eine signifikante Verbesserung histologischer Veränderungen der Leber bei Patienten mit NASH nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Liraglutid berichtet [171].

18 Diabetestherapie bei Niereninsuffizienz außer Dialyse

Die chronische Niereninsuffizienz wird aktuell anhand der Chronic Kidney Disease (CKD) Stadien 1-5 eingeteilt, wobei eine Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min als Normalbefund gilt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes findet sich in 20-40 % der Fälle eine Einschränkung der Nierenfunktion [172]. Die Prävalenz und Ausprägung der Niereninsuffizienz steigt mit dem Lebensalter und der Erkrankungsdauer.

Formale Kontraindikationen für Antidiabetika ergeben sich unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min, entsprechend einem CKD-Stadium 3. Für Metformin galt bis Ende 2014 eine Kontraindikation unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min. Seit Dezember 2014 ist der Einsatz von Metformin auch bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion im Stadium 3a (Kreatinin-Clearance von 45-59 ml/min) möglich, wobei die Maximaldosis 1000 mg täglich nicht überschreiten sollte und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden sollte.

Dapagliflozin und Empagliflozin sollten unterhalb einer GFR von 60 ml/min nicht initiiert werden [9]. Eine bereits begonnene Therapie mit Empagliflozin kann bis zu einer GFR von 45 ml/min in reduzierter Dosis weitergeführt werden, unterhalb einer GFR von 45 ml/min sollte Empagliflozin abgesetzt werden. Die fehlende Empfehlung zum Einsatz von SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion basiert nicht primär auf Sicherheitsbedenken, sondern beruht auf der Abhängigkeit der Effektivität des SGLT-2-Hemmers von der renalen Filtrationsleistung. So kommt es bei einer Einschränkung der renalen Filtration auch zu einem verminderten Auftreten von Glukose im Primärharn, wodurch die maximal erreichbare Effektivität des Präparates deutlich vermindert wird [173].

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Clearance < 30 ml/min), entsprechend CKD-Stadium 4 sind die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Gliquidon und Gliclazid, ebenso wie die GLP-1-Rezeptoragonisten Exenatide, Liraglutid und Dulaglutid kontraindiziert [9]. Zum Einsatz der Sulfonylharnstoffe ist zu bemerken, dass insbesondere die Halbwertszeiten von Glimepirid und Glibenclamid im Falle einer Niereninsuffizienz deutlich verlängert sind. Beim Glibenclamid existieren ferner aktive Metabolite, welche noch mehrere Tage nach Einnahme des Präparates wirken können [174]. Dies kann im Einzelfall zu schweren protrahierten Hypoglykämien führen. Zu erwähnen ist ferner, dass das Präparat Gliquidon, anders als die übrigen Sulfonylharnstoffe, präferentiell hepatisch eliminiert wird [175]. Dennoch besteht auch für eine Gliquidon Kontraindikation bei einer Clearance < 30 ml/min [9].

Im Falle von Acarbose und Miglitol wird eine Untergrenze der Kreatinin-Clearance von 25 ml/min angegeben [9]. Im Falle einer dialyse-pflichtigen Niereninsuffizienz (CKD 5) sind ferner Pioglitazon und Saxagliptin kontraindiziert [9].

Die Präparate Repaglinid, Nateglinid und Sitagliptin, sowie Insulin können bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt werden, wobei entsprechende Dosis-Adaptationen zu berücksichtigen sind [9].

Der DPP-4-Hemmer Sitagliptin kann unter entsprechender Dosisreduktion auch bei terminaler Niereninsuffizienz verabreicht werden. Saxagliptin kann unter Dosisreduktion auch bei schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden, ist jedoch bei terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Zur Insulintherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist zu bedenken, dass die Wirkdauer der Insulin aufgrund der gestörten renalen Clearance (welche im Vergleich zur hepatischen Clearance allerdings weniger relevant ist) verlängert sein kann [176]. Auf der anderen Seite ist eine Niereninsuffizienz mit einer Insulinresistenz assoziiert, was einen erhöhten Insulinbedarf bedingen kann [177]. Einheitliche Empfehlungen zur Insulintherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz existieren nicht [3].

19 Diabetestherapie bei Dialyse

19.1 Pathophysiologische Grundlagen

Beim Gesunden wird physiologisch Insulin glomerulär filtriert und nach Aufnahme in die Tubulusepithelien partiell degradiert. Mit abnehmender renaler Clearance steigt damit die Halbwertszeit des zirkulierenden Insulins an und der Insulinbedarf kann sich erheblich verändern [178]. Dies kann sogar dazu führen, dass eine im Vorfeld erforderliche Insulintherapie mit Erreichen des Dialysestadiums nicht mehr notwendig ist und die endogene Insulinproduktion des Patienten wieder ausreicht. Das Hypoglykämierisiko steigt zudem durch die reduzierte renale Gluconeogenese an [179]. Allerdings ist auch zu beachten, dass dem verminderten Insulinbedarf aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit die Zunahme der Insulinresistenz bei Niereninsuffizienz entgegensteht. Hierbei spielt vor allem ein gestörter Glukosestoffwechsel im peripheren Muskelgewebe eine Rolle. Die reduzierte Insulin-Clearance einerseits und die gleichzeitig abnehmende Insulinsensitivität andererseits, können beim Patienten mit diabetischer Nephropathie also zu einer erschwerten Stoffwechseleinstellung führen [180–183, 183, 184].

19.2 Diabetestherapie bei Dialyse

Die Therapiemöglichkeiten mit oralen Antidiabetika sind bei Dialysepflichtigkeit bei terminaler Niereninsuffizienz sehr stark eingeschränkt. Details hierzu sind im Abschnitt „Orale Antidiabetika“ abgehandelt.

Aufgrund dieser Einschränkungen und aufgrund der potentiell besseren Steuerbarkeit kommt für die meisten Patienten unter Dialysetherapie zur Behandlung des Diabetes eine Insulintherapie zum Einsatz.

19.3 Hämodialyse

Da mit nachlassender Nierenfunktion in der Regel der Insulinbedarf des Patienten sinkt, benötigen einige Patienten mit Erreichen des Dialysestadiums kein exogenes Insulin mehr. In Standarddialyselösungen sind heutzutage 5 mmol/l Glukose enthalten – höherprozentige Lösungen, die das Hypoglykämierisiko vermindern könnten, haben sich nicht durchgesetzt. Zur besseren Steuerbarkeit sollten vorzugsweise schnellwirkende Insuline bevorzugt eingesetzt werden [184].

19.4 Peritonealdialyse

Prinzipiell stellt ein Diabetes mellitus keine Kontraindikation für die Durchführung einer Peritonealdialysebehandlung (entweder als „Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse“ CAPD oder „Automatisierte Peritonealdialyse“ APD) dar. Glukose dient in der Peritonealdialysierflüssigkeit als osmotisches Agens, welches eine Ultrafiltration über die peritoneale Membran ermöglicht. Die tägliche Kalorienaufnahme durch die Resorption von 150-200 g Glukose (600-800 kcal) über das Peritonealdialysat muss bei der Energiebilanz berücksichtigt werden. Dies erfordert eine Anpassung der Insulindosis, die sich nach der Art des Peritonealdialyseverfahrens richtet. So ist zu beachten, dass bei der automatisierten Peritonealdialyse – die in der Regel nachts beim schlafenden Patienten durchgeführt wird – die hauptsächliche Glukosezufuhr während dieser Zeit zu erwarten ist. Um Glukose einzusparen, sind auch spezielle PD-Beutel mit konzentrierten Aminosäuren oder Komplexzuckern erhältlich. Bei Verwendung der komplexkettigen Icodextrin-Lösung muss beachtet werden, dass eine Messung des Blutzuckerspiegels mittels der Glukosedehydrogenase-Methode Icodextrinmetabolite miterfasst und damit fälschlicherweise hohe Glukose-Spiegel anzeigt [184, 185]. Im Übrigen gelten die gleichen Grundsätze und Überlegungen wie bei Hämodialyse.

19.5 Therapieziele bei Patienten mit terminaler chronischer Nierenerkrankung

In den 2012 neu aufgelegten Empfehlungen der KDOQI Leitlinien (KDOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) wurden die Therapieziele für Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankung neu festgelegt [186]. Demnach ist ein HbA_{1c} von $\sim 7,0\%$ ein für Typ-1- und Typ-2-Diabetes adäquates Therapieziel, um mikrovaskuläre Endpunkte zu vermeiden, niedrigere HbA_{1c}-Ziele zeigten in großen prospektive Studien keine Verbesserung der makrovaskulären- oder renalen Endpunkte und zeigten lediglich eine erhöhte Hypoglykämiegefahr [187–189]. Für Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung und anderen, besonders vaskulären, Komorbiditäten wird sogar ein HbA_{1c} $> 7,0\%$ empfohlen [186]. Letzteres Therapieziel gilt somit für die Mehrheit der Dialysepatienten mit Diabetes.

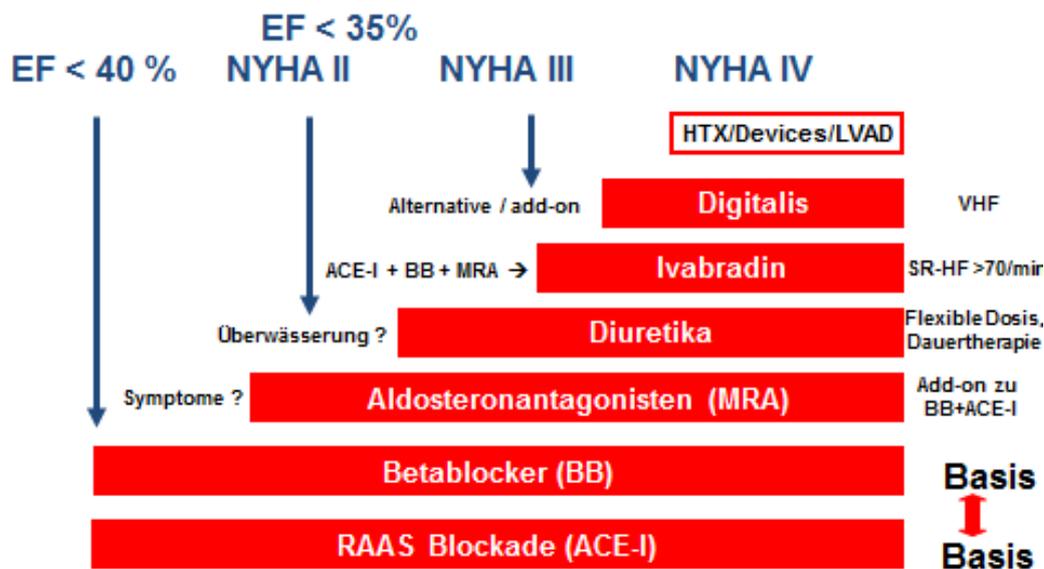
20 Diabetestherapie bei Herzinsuffizienz

In Anbetracht der zunehmenden Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung und insbesondere bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kommt der Herzinsuffizienz eine zunehmende Bedeutung zu. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Lebensalter und ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes etwa um das 2- bis 5-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht [190]. Pathophysiologisch muss die systolische Herzinsuffizienz, die im englischen Sprachraum auch als „Heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)“ bezeichnet wird, von der diastolischen Herzinsuffizienz oder „Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)“ abgegrenzt werden, wobei insbesondere die diastolische Herzinsuffizienz bei ca. 75 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes gefunden wird [191]. Während die systolische Herzinsuffizienz echokardiografisch gut anhand der Ejektionsfraktion zu diagnostizieren ist, ist die Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz komplexer und beinhaltet neben dem Gewebedoppler die Bestimmung von NTpro-BNP und ggf. eine invasive Hämodynamik [192].

20.1 Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes

Prinzipiell unterscheidet sich die Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht von der Therapie bei nicht-diabetischer Individuen und sollte entsprechend dem Stufenschema der Europäischen Kardiologengesellschaft durchgeführt werden [193] (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Medikamentöse Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz



20.2 Therapie des Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In Bezug auf die blutzuckersenkende Therapie bei Herzinsuffizienz existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien, sondern einzig Daten aus Subgruppenanalysen oder Register- bzw. Observationsstudien. Trotz der zunehmenden Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz existieren bislang keinerlei explizite Empfehlungen zur glukose-senkenden Therapie bei derartigen Patienten. Die antidiabetische Therapie von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz orientiert sich primär an den klinisch definierten NYHA-Stadien I bis IV.

Spezifische Kontraindikationen, bzw. Therapiehinweise zum Einsatz bei Herzinsuffizienz finden sich bei den folgenden Präparaten: Für Metformin wird generell vom Einsatz bei Patienten mit „kardialer Insuffizienz“ abgeraten [9]. Beim Pioglitazon findet sich eine Kontraindikation für Patienten mit bestehender oder früherer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA I-IV [9]. Bei den DPP4-Inhibitoren findet sich der Hinweis,

dass nur begrenzte Erfahrungen an Patienten mit Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV vorliegen, so dass der Einsatz bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. Für Liraglutid findet sich ebenfalls ein Hinweis, dass nur begrenzte Erfahrungen an Patienten mit NYHA I-II und keinerlei Erfahrungen an Patienten mit NYHA III-IV Herzinsuffizienz vorliegen [9]. Für die übrigen in Deutschland verfügbaren Antidiabetika bestehen aktuell keine formalen Kontraindikationen oder Therapiehinweise zum Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz [9].

Prospektiv-randomisierte Studien zur Frage der Therapiesicherheit und Effektivität verschiedener Antidiabetika liegen aktuell nicht vor. Somit basieren die folgenden Erwägungen überwiegend auf pathophysiologischen Erwägungen, Subgruppen-Analysen prospektiv-randomisierter Studien oder retrospektiven Daten-Analysen.

Metformin

Die formale Warnung vorm Einsatz von Metformin begründet sich primär aus der Überlegung, dass im Falle einer deutlich reduzierten kardialen Pumpfunktion die potentielle periphere Gewebshypoxie die Akkumulation anaerober Metabolite begünstigen und somit das Risiko einer Laktatazidose steigern könnte. Diesen theoretischen Überlegungen stehen retrospektive Studien gegenüber, die eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität unter Therapie mit Metformin verzeichnet haben [192, 194]. So verzeichnete eine aktuelle Meta-Analyse, welche insgesamt neun Kohorten-Studien einschloss, keinen Anstieg der Häufigkeit von Laktatazidosen, der Gesamt-Mortalität sowie der Rate an Hospitalisationen bei Patienten mit eingeschränkter unter Metformin-Therapie [195]. Vor dem Hintergrund dieser diskrepanten Befunde haben verschiedene Experten zum Einsatz von Metformin bis zu den NYHA-Stadien I und II geraten [196]. Vom Einsatz von Metformin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV wird explizit abgeraten. Insgesamt empfehlen wir hinsichtlich des Einsatzes von Metformin bei multimorbiden Patienten eine klinische Einzelfallentscheidung, welche das Vorliegen unterschiedlicher Ko-Morbiditäten, wie etwa Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Herzinsuffizienz, COPD sowie die Gesamt-Prognose der Patienten berücksichtigen muss.

Pioglitazon

Für Pioglitazon wurde in mehreren prospektiv-randomisierten Studien eine signifikante Erhöhung der Rate kardialer Dekompensationen verzeichnet [197, 198]. Pathophysiologisch ist dies am ehesten mit der unter Glitazon-Therapie typischen Flüssigkeitsretention erklärbar. Somit wird vom Einsatz des Präparates bei Patienten mit bestehender oder früherer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA I-IV abgeraten. Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wurde in einer Studie über sechs Monate kein negativer Effekt einer Pioglitazon-Therapie verzeichnet [199].

Sulfonylharnstoffe

Die Daten zu Sulfonylharnstoffen bei Herzinsuffizienz stützen sich auf Observationsdaten. Einige dieser Studien legen eine erhöhte Mortalität- und Hospitalisationsrate von Patienten unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Metformin dar [79], wobei dies in anderen Populationen nicht bestätigt werden konnte [200]. Vor dem Hintergrund dieser mangelnden Datenlage bestehen unserer Auffassung nach keine generellen Gründe gegen eine Sulfonylharnstoff-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz, allerdings sollte der Einsatz unter Vorsicht und insbesondere unter Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen.

DPP-4-Hemmer

Auch hier existieren keine randomisierten Daten zu der Verwendung bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz. In der kardiovaskulären Sicherheitsstudie mit Saxagliptin (SAVOR) hatte sich unter Saxagliptin eine erhöhte Rate von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo gezeigt [84]. Aktuell ist unklar, ob es sich hierbei um einen Klasse-Effekt handelt. In der parallel veröffentlichten EXAMINE-Studie war mit Alogliptin hier kein eindeutiges Signal in diese Richtung sichtbar [85]. In der TECOS-Studie mit Sitagliptin fand sich keine erhöhte Rate an Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz [76]. Insgesamt konnte in diesen Studien jedoch die kardiovaskuläre Sicherheit der Substanzen gezeigt werden. Insgesamt erscheint es somit aktuell ratsam, bei Patienten mit

bekannter Herzinsuffizienz auf den Einsatz von Saxagliptin zu verzichten. Für Sitagliptin kann eine derartige Einschränkung auf Basis der aktuell vorliegenden Daten nicht ausgesprochen werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten

Derzeit liegen keinerlei Daten aus prospektiven Endpunktstudien zu den Effekten der GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor. In einer kardiovaskulären Endpunktstudie mit dem kurz-wirkenden GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid fand sich keine Steigerung der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz [201]. Allerdings können diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Therapie mit anderen Präparaten der Substanzklasse, insbesondere mit lang-wirkenden GLP-1-Rezeptoragonisten, übertragen werden. Theoretische Bedenken ergeben sich aus dem Anstieg der Herzfrequenz unter Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten [202], welche bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz möglicherweise negative Effekte haben könnte. Prospektive Endpunktstudien mit unterschiedlichen GLP-1-Rezeptoragonisten befinden sich aktuell in Durchführung.

Insulin

Zu den Effekten einer Insulintherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz existieren ebenfalls keine expliziten Therapiestudien. In den beiden vorliegenden Endpunktstudien (UKPDS und BARI-2-D) fand sich keine signifikante Änderung der Herzinsuffizienz-Rate unter Therapie mit Insulin (UKPDS), bzw. Insulin/Sulfonylharnstoff (BARI-2-D) [203, 204]. Auch in retrospektiven Analysen konnten bislang keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses einer Insulintherapie auf die Rate kardialer Dekompensationen oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit verzeichnet werden [205]. Somit bestehen insgesamt keine generellen Bedenken gegen eine Insulintherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz [206]. Vorsicht ist insbesondere bei hohen Insulindosen aufgrund der häufig zu beobachten Gewichtszunahme sowie des Hypoglykämierisikos geboten.

Acarbose

Für den Alpha-Glucosidase-Hemmer Acarbose liegt eine aktuelle Meta-Analyse aus sieben prospektiv-randomisierten Studien vor, in der kein signifikanter Effekt auf das Risiko einer Herzinsuffizienz verzeichnet wurde (HR 0,55; 95 %-KI 0,21-1,45) [207], so dass insgesamt keine generellen Bedenken gegen den Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz bestehen.

SGLT2-Hemmer

SGLT-2 Inhibitoren induzieren eine renale Glukosurie, welche sekundär eine leichte diuretische Wirkung bedingt [208]. Ferner kommt es unter Therapie mit SGLT-2-Hemmern zu einer Absenkung des Blutdrucks. In einer kardiovaskulären Endpunktstudie mit dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin fand sich eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz um 35 %. Für Dapagliflozin liegen bislang keine Daten aus Endpunktstudien vor, in einer Sicherheitsanalyse der Phase II und Phase III Studien zeigte sich jedoch ebenfalls eine signifikante Abnahme der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz [86]. Insofern erscheinen SGLT-2-Hemmer aufgrund der aktuell vorliegenden Daten als geeignete Medikamente zur Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und begleitender Herzinsuffizienz.

20.3 Diabetestherapie bei akuter kardialer Dekompensation

Es fehlen prospektive Daten zum Vorgehen bei akuter kardialer Dekompensation. Im intensivmedizinischen Setting wird empfohlen, die antidiabetische Medikation zunächst abzusetzen und die Blutzuckereinstellung über die intravenöse Gabe von Insulin – unter Verhinderung von Hypoglykämien – vorzunehmen.

21 Diabetestherapie bei akutem Myokardinfarkt

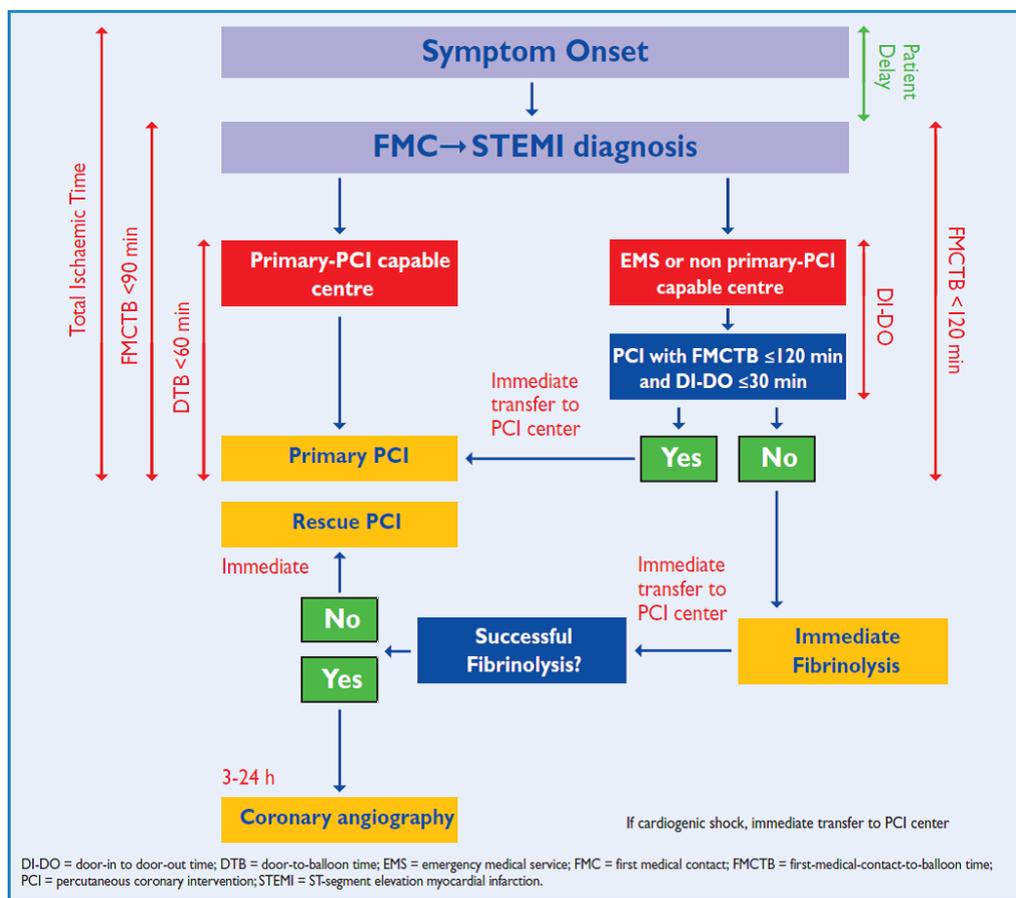
Patienten mit Diabetes mellitus haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms, sondern bei Auftreten eines derartigen kardialen Ereignisses eine deutlich schlechtere Prognose. Verschieden Studien konnten zeigen, dass die Blutzuckerwerte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen prädiktiven Wert für die Mortalität besitzen, unabhängig davon, ob bereits ein Diabetes bekannt ist. In einer unlängst hierzu veröffentlichten Studie an 16 871 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeit mit jedem Anstieg des Blutzuckers um 10 mg/dl (falls der Wert ≥ 120 mg/dl) deutlich zunimmt. Darüber hinaus war das Risiko bei solchen Individuen erhöht, die Blutzuckerwerte unter 70 mg/dl zeigen [209].

Bezüglich der klinischen Präsentation werden ST-Hebungsinfarkte und nicht-ST-Hebungsinfarkte sowie instabile Angina pectoris unterschieden.

ST-Hebungsinfarkt

Das Vorliegen eines ST-Hebungsinfarktes stellt unabhängig vom Diabetes-Status eine sofortige Indikation zur Revaskularisation dar. Die Patienten sollten unverzüglich in ein Katheterlabor verbracht werden, in dem eine akut-Koronarintervention mit Revaskularisation des Gefäßes durchgeführt werden kann. Sollte ein solches Katheterlabor binnen 120 Min. nicht erreicht werden können, empfehlen die Leitlinien die Durchführung einer Fibrinolyse. Im Anschluss an die Fibrinolyse sollte der Patient jedoch auch unverzüglich in eine Klinik mit Katheterlabor gebracht werden, um dort binnen 24 Stunden einer Koronarangiographie zugeführt zu werden (siehe Abbildung 7). Diese Empfehlung besteht vor dem Hintergrund, dass die Fibrinolyse nur das gefäßokkludierende Gerinnsel auflöst, aber die darunterliegende, rupturierte Plaque oder Erosion nicht beseitigt, so dass eine erhöhte Reokklusionsrate besteht.

Abbildung 7: ESC-Leitlinie 2014

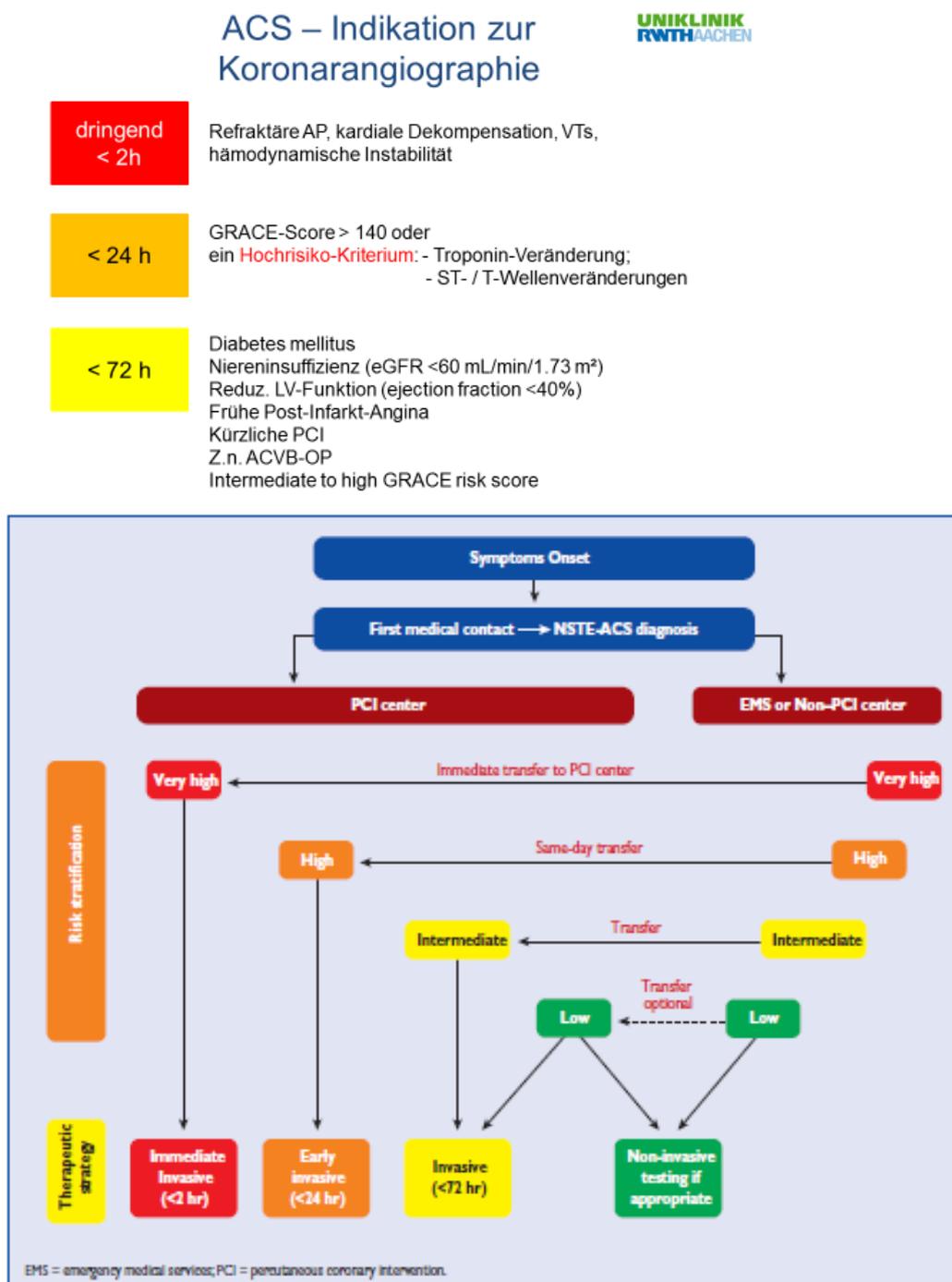


Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Bei Vorliegen eines nicht-ST-Hebungsinfarktes muss eine Risikostratifizierung stattfinden, die sich auf das klinische Bild, Risikoscores und Begleiterkrankungen stützt. Hier gilt prinzipiell, dass alle Patienten mit Diabetes und nicht-ST-Hebungsinfarkt spätestens binnen 72 Stunden einer Koronarangiographie zugeführt werden sollten (Abbildung 8).

Sowohl für ST-Hebungsinfarkte als auch für nicht-ST-Hebungsinfarkte unterscheidet sich die medikamentöse Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmung, Gabe von Statinen sowie ggf. Verordnung von Betablocker, ACE-Hemmer oder Mineralokortikoide Rezeptorantagonisten nicht von der Therapie des nicht-diabetischen Patienten.

Abbildung 8: ESC-Leitlinie 2015



Blutzuckereinstellung im Rahmen des Infarktes

Initiale Daten aus der DIGAMI-Studie konnten bei ST-Hebungsinfarktpatienten zeigen, dass eine engmaschige Blutzuckerkontrolle mit intravenösem Insulin die Mortalität reduzieren kann [210]. Diese Daten konnten in dem methodisch schwierigen DIGAMI-2-Trial nicht bestätigt werden [140]. Neuere Daten konnten bei Patienten mit Diabetes auf Intensivstation keinen klinischen Benefit einer stringenten Blutzuckereinstellung zeigen, aber darlegen, dass bei diesen Patienten vermehrt hypoglykämische Episoden auftraten. Die gegenwertige Empfehlung der Europäischen Kardiologengesellschaft legen nahe, dass schwere Hyperglykämie (Glukosekonzentration $>10-11$ mmol/L ($>180-200$ mg/dl)) sowie Hypoglykämien (<5 mmol/L (<90 mg/dl)) vermieden werden sollten. In Bezug auf die Wahl der blutzuckersenkenden Medikation existieren keine klaren Daten [211]. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Kardiologen- und Diabetologen Gesellschaft empfehlen eine Insulin-basierte Blutzuckerkontrolle bei solchen Patienten im akuten Koronarsyndrom, die eine signifikante Hyperglykämie (>10 mmol/L oder 180 mg/dl) zeigen (Klasse II AC Empfehlung). Darüber hinaus wird im Verlauf nur empfohlen, eine Blutzuckereinstellung vorzunehmen, wobei keiner Substanz eine spezielle Präferenz zugesprochen wird [212].

Aktuell besteht keine gute Evidenz dafür, dass Glukose-Insulin-Kalium-Infusion das Outcome verbessert. Im Gegenteil scheinen hier negative Effekte zu überwiegen. Erwähnenswert im Zusammenhang mit einer Koronarangiographie/Intervention die Rolle von Metformin. Aufgrund der fehlenden Evidenz, dass Metformin nach Durchführung einer Koronarangiographie schadet, wird ein systematisches Absetzen von Metformin vor Koronarangiographie/PTCA nicht mehr empfohlen. Mit einer Klasse I C Empfehlung sollte die renale Funktion beobachtet werden und Metformin bei Verschlechterung der Nierenfunktion für 48 Stunden oder bis zur Normalisierung der Nierenfunktion abgesetzt werden [212].

22 Diabetestherapie bei schweren Störungen des autonomen Nervensystems [115]

Mannigfaltige Organmanifestationen sind möglich. Klinisch häufig inapparent.

22.1 Autonome Polyneuropathie

- **kardiovaskulär:** Ruhetachykardie (Frequenz > 100/min), reduzierte Herzfrequenzvariation, Belastungsintoleranz, orthostatische Hypotonie, fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien;
- **gastrointestinal:** Diabetische Gastropathie (Gastroparese, manchmal auch beschleunigte Magenentleerung), Diarrhoe, Obstipation;
- anorektale Dysfunktion (Stuhlinkontinenz);
- **urogenital:** Blasenentleerungsstörungen (Überlaufblase), erektile Dysfunktion;
- Sexualstörung der Frau, Weitstellung der Ureteren, Urethra: gehäufte Harnwegsinfektionen;
- **Sudomotorik, Trophik:** Dyshidrose, Anhidrose, gustatorisches Schwitzen;
- Hyperkeratose, Rhagaden, neuropathisches Ulcus, Neuroosteopathie, Neuroosteoarthropathie;
- (Charcot-Fuß);
- **pupillomotorisches System:** Miosis, gestörte Pupillenreflexe, verminderte Dunkeladaptation;
- **respiratorisches System:** Herabgesetzter Atemantrieb, Hypoxie, Hyperkapnie;
- Schlafapnoe-Syndrom.

Zwei klinische Tests zur Beurteilung der kardialen autonomen Neuropathie

- Herzfrequenzvariation unter tiefer Respiration;
- Orthostasetest.

Bitte beachten Sie die S3-Leitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, erschienen 11/2011 [213].

22.2 Zusammenfassender Therapieüberblick bei Störungen des gastrointestinalen Systems

Störungen der Magenmotilität

- kein Spritz-Ess-Abstand;
- kleine Mahlzeiten mit höherem Anteil flüssiger KH und geringem Fettanteil.

Ösophagus

- Die Refluxösophagitis wird konservativ medikamentös mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt.

Gastroparese

- Eine Therapie sollte unter Beachtung der Differentialdiagnosen erfolgen.
- Beseitigung von Stoffwechsellentgleisungen (Ketoazidose, Urämie), Ausschluss von Nebenwirkungen einer begleitenden Pharmakotherapie;
- **akute Phase:** Dekomprimierung durch Drainage des Mageninhalts über Sonde; Erythromycin (3 mg/kg KG i.v.): Tachyphylaxie nach 5-7 Tagen;
- **leichtere Fälle:** Metoclopramid und/oder Domperidon; prokinetische Monotherapie oft nicht ausreichend; bei starker Nausea: Antiemetika vom Ondansetron-Typ;
- **schwere Fälle:** Perkutane endoskopische Jejunostomie; Magenschrittmacher.

Diabetische Obstipation

- reichlich Flüssigkeit sowie faserreiche Kost bis zu 20-30 g/d;
- Bewegung;
- Ballaststoffe mit guter Wasserbindung (Weizenkleie, Leinsamen);
- osmotisch wirksame Laxanzien: Laktulose, Makrogol (z. B. Movicol bis zu 3 x 1 Btl./d), ggf. mit Klysmen und Einläufen;
- Motilitäts- und sekretionswirksame Laxanzien (Bisacodyl, Antrachinone, Salinische Abführmittel); Bisacodyl und antrachinonhaltige Substanzen nur intermittierend einsetzen (Elektrolytverluste und Therapieresistenz);
- bei Gastroparese flüssige Quellmittel vorziehen;
- bei abnormal verlängerter Kolontransitzeit kurzfristiger Einsatz von Gleitmitteln (Glycerin);
- Versuch mit Prokinetika: Metoclopramid, Domperidon;
- Plantago ovata (Samenschalen).

Diarrhoe

- **bakterielle Überwucherung:** Metronidazol und Doxyzyklin im Wechsel;
- **chologene Diarrhoe:** Colestyramin (bis zu 16 g/d);
- **exokrine Pankreasinsuffizienz:** Enzymsubstitution;
- **diabetogene Diarrhoe:** Clonidin (0,1-0,6 mg 2 x tgl. p.o.) oder Verapamil (2 x 40 mg p.o.) oder Octreotide (50-75 µg 2 x tgl. s.c.);
- **unklare Pathogenese der Diarrhoe:** Loperamid bis 3 x 2 mg.

Anorektale Funktionsstörungen (Diabetische Inkontinenz)

- in 50 % begleitend nächtliche Diarrhoe;
- **Therapie:** Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, um Compliance des Rektums und die Analsphincter-verschlusskraft zu verbessern. Im weiteren Biofeedback-Therapie.

23 Diabetisches Fußsyndrom

Erfolgt die stationäre Behandlung aus anderer Ursache, werden wegen der bestehenden Neuropathie aufgrund typischer psychologischer und anthropologischer Veränderungen Fußverletzungen vom Patienten aktiv nicht angegeben [214]. Durch Empfindungsverlust besteht erhöhte Verletzungsgefahr der Füße bei Manipulation an anderen Organen. Durch polyneuropathiebedingten Verlust der reflektorischen Lageänderung bei Druckerhöhung bestehen während des gesamten stationären Aufenthaltes weitere Gefahren bei Drucküberlastung (z. B. Brett am Bettende). Häufig verläuft die Polyneuropathie stumm, d. h. auf die Frage: „Haben Sie Beschwerden?“ wird mit „Nein“ geantwortet. Das Fehlen von Beschwerden impliziert nicht das Fehlen einer Neuropathie!

Wesentlich ist, dass die Füße überhaupt untersucht werden (Bettdecke anheben) und zwar bei JEDEM Patienten mit Diabetes.

Die orientierende Untersuchung umfasst [215]:

1. Inspektion: trockene Füße = Hinweis auf autonome Neuropathie (Verlust der Schweißsekretion), Nagelmykosen? = Gefahr der Verletzung durch verhärtete, spitze Nagelformationen, Krallenzenhenbildung (Zeichen der motorischen Neuropathie); ggf. beschwerdefreie Ulceration (z. B. Malm perforans)
2. Palpation: Fußpulse erhalten?
3. Apparative Untersuchung: Weinstein – Filament (= Hypästhesie ? Anästhesie), **Rydel-Seiffer-Stimmgabel**

Bei Verdacht auf das Bestehen einer Neuropathie → diabetologische Konsil

Bei bestehenden Verletzungen → Wundmanagement benachrichtigen

Bei fehlenden Fußpulsen → angiologisches Konsil

Sollte sich der Patient wegen Fußverletzungen in einer (gefäß-) chirurgischen Abteilung befinden und eine Amputation erwogen werden, ist in jedem Fall vorher eine diabetologisches Konsil einzuholen [216, 217].

Tabelle 21: Grundprinzipien der Versorgung des diabetischen Fußsyndroms [218, 219]

1. Radikale Druckentlastung (absolute Bettruhe, Rollstuhl, Vacodiaped, keine Vorfußentlastungsschuhe)
2. Röntgen (CT, NMR) beider Füße zur Frage der Osteitis bzw. eines Charcot-Fußes
3. Angiologische Diagnostik: Tasten der Fußpulse → Duplexsonographie → Angiographie
4. Definition der Wunde, Klassifikation nach Wagner-Armstrong

Wagner-Armstrong-Klassifikation des diabetischen Fußes

	0	1	2	3	4	5
A	Hochrisikofuß, Z. n. Fußläsion	Oberflächliche Wunde (Cutis, Subcutis)	Wunde bis zur Sehne, Gelenkkapsel	Wunde bis zum Knochen, Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des Fußes
B	+ Infektion	+ Infektion	+ Infektion	+ Infektion	+ Infektion	+ Infektion
C	+ Ischämie	+ Ischämie	+ Ischämie	+ Ischämie	+ Ischämie	+ Ischämie
D	+ Infektion und Ischämie	+ Infektion und Ischämie	+ Infektion und Ischämie	+ Infektion und Ischämie	+ Infektion und Ischämie	+ Infektion und Ischämie

5. Strukturierte, stadienadaptierte Wundbehandlung nach den Vorgaben der Fachgesellschaften + radikales Debridement

Verbandstoffe

Hydrogele	Transparente Gele mit hohem Wasseranteil, der an die Wunde abgegeben wird ⇒ Feuchthaltung der Wunde für mehrere Tage
Alginat	Trockene Kalziumalginat wandeln sich mit Natriumionen des Sekrets in ein Gel um, sind gut tamponierbar und gaspermeabel; sie können mit NaCl-Lösung angefeuchtet werden.
Polyurethanschaumstoffauflagen	Feuchthaltung der Wunde, überschüssiges Sekret verdunstet über den Schaumstoff und den Polyurethanfilm. Im Vergleich zu Hydrokolloiden Aufnahme der vierfachen Exsudatmenge; mind. Aufquellen der Wundränder
Polyurethanfilmauflagen	Feuchthaltung der Wunde, wasserdampfdurchlässig; Sekret kann nicht aufgenommen werden, deshalb nur für minimal exsudierende Wunden
Hydrokolloide	Verbandauflage oder Paste (besonders für Hohlräume); stark quellfähige Partikel nehmen ein Mehrfaches ihres Eigengewichts auf, Umwandlung in gelbliches Gel (nicht mit Eiter verwechseln!). Spülhyperkeratotische Wundränder quellen auf und können leicht abgetragen werden ⇒ verhindern das Eindringen von Wasser und Schmutz, sind aber nur begrenzt atmungsaktiv.

⇒ Niemals okklusive Verbände auf eine infizierte Wunde kleben!

Behandlungsprinzipien

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Schaffung eines sauberen Wundgrunds • Infektionskontrolle | <ul style="list-style-type: none"> • Druckentlastung • Feuchte Wundbehandlung |
|--|---|

Basistherapie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Optimierung der Stoffwechseleinstellung • Druckentlastung • Therapie der Makroangiopathie | <ul style="list-style-type: none"> • Therapie der Neuropathie • Thromboseprophylaxe bei Ruhigstellung und im Infektionsstadium |
|---|--|

Lokaltherapie/Sanierung des Wundgrunds

Ziel	<ul style="list-style-type: none"> • Wundgrund ohne Nekrose • Keine Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Belag • Sauberer und feuchter Wundgrund
Wie?	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgisches/biochirurgisches Debridement • Enzymatisches Debridement 	<ul style="list-style-type: none"> • Autlytisch: Debridement mit interaktiven Wundverbänden

Chirurgisch

- Mit Skalpell/Schere/Kürette/scharfem Löffel Nekrosen und Beläge entfernen
- Abtragen von Hyperkeratosen, Einblutungen und Blasen im Wundbereich

Biochirurgisch

Steril gezüchtete Fliegenlarven (*L. sericata*) für ca. 3-5 Tage auf der Wunde belassen

Voraussetzung

- Wunden mit ausreichender Sekretion und großer Wundöffnung
- Keine lokalen Antiseptika gleichzeitig verwenden

Autolytische Wundverbände

- Verbände mit wirkstofffreien Wundaufgaben halten das feuchte Milieu aufrecht, körpereigene Enzyme reinigen den Wundgrund
- Bei trockenen Wunden Hydrogele verwenden
- Stark exsudierende Wunden: Auflagen mit Fähigkeit zur Sekretaufnahme verwenden

Biochirurgisch

Kollagenfasern (Kontakt mit der gesunden Haut vermeiden wegen Mazerationsgefahr)

Wundheilungsstadien

Exsudationsphase

- Nach der Wundexzision muss Granulationsgewebe initiiert werden.
- Verbandstoffe müssen die Wunde feucht halten, damit die autolytische Wundreinigung erfolgt und sich Granulationsgewebe aufbaut.
- Die Verbände initial täglich, später alle 2-3 Tage wechseln.
- In dieser Phase erfahrungsgemäß Zunahme der Exsudation
⇒ die Absorption des Wundsekrets durch das Verbandsmaterial tritt in den Vordergrund. Außerdem soll der Verband die Wunde vor eindringenden Keimen schützen.

Einsatz von Verbänden in unterschiedlichen Wundverhältnissen

Trockene Wunde mit aufsitzenden nekrotischen Belägen: angefeuchtete Alginat, ggf. mit Polyurethanschaumstoffdeckverband; Hydrogele mit Polyurethandekverband

Starke Sekretion: Polyurethanschaumstoffverband oder Alginat mit einem Polyurethanschaumstoffdeckverband (⇒ bei tiefen Wunden als Tamponade)

Granulationsphase

- Wechsel des interaktiven Verbands alle 2-3 Tage; das Granulationsgewebe sollte nicht durch mechanische Manipulation oder das Auftreten des Patienten auf das Ulkus zerstört werden.
- Eine Spülung mit Kochsalz- oder Ringerlösung reicht beim Verbandwechsel aus ⇒ **Infektionskontrolle** nach wie vor von besonderer Dringlichkeit (!)

Als Verband eignen sich bei schwächerer Sekretion angefeuchtete Alginat, ggf. mit einem Polyurethanschaumstoffdeckverband, sowie reine Polyurethanschaumstoffverbände

Epithelialisierungsphase

- Kontinuierlich Abnahme der Exsudation
- Die Verbände können mehrere Tage auf der Wunde bleiben. Dies erspart nicht die **tägliche Kontrolle** des Fußes und des Verbands, um eine Infektion rechtzeitig erkennen zu können.
- Ist die Wunde geschlossen, muss das noch zarte Epithel durch Kompressen oder Polyurethanfolien weiter geschützt werden. Die erneute Belastung kann langsam gesteigert werden.
- Größere Intervalle der ärztlichen Kontrollen

	<p>Geringe Sekretion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyurethanschaumstoffverband • Folienverband • Die Verbände sollten den Wundrand um 2-3 cm überragen
Verbandstoffe	
Hydrogele	Transparente Gele mit hohem Wasseranteil, der an die Wunde abgegeben wird ⇒ Feuchthaltung der Wunde für mehrere Tage
Alginate	Trockene Kalziumalginat wandeln sich mit Natriumionen des Sekrets in ein Gel um, sind gut tamponierbar und gaspermeabel; sie können mit NaCl-Lösung angefeuchtet werden.
Polyurethanschaumstoffauflagen	Feuchthaltung der Wunde, überschüssiges Sekret verdunstet über den Schaumstoff und den Polyurethanfilm. Im Vergleich zu Hydrokolloiden Aufnahme der vierfachen Exsudatmenge; min. Aufquellen der Wundränder
Polyurethanfilmauflagen	Feuchthaltung der Wunde, wasserdampfdurchlässig; Sekret kann nicht aufgenommen werden, deshalb nur für minimal exsudierende Wunden.
Hydrokolloide	Verbandauflage oder Paste (bes. f. Hohlräume); stark quellfähige Partikel nehmen ein Mehrfaches ihres Eigengewichts auf, Umwandlung in gelbliches Gel (nicht mit Eiter verwechseln!). Spülung des Gels mit Kochsalz o.Ä. aus der Wunde; hyperkeratotische Wundränder quellen auf und können leicht abgetragen werden ⇒ verhindern das Eindringen von Wasser und Schmutz, sind aber nur begrenzt atmungsaktiv.

⇒ Niemals okklusive Verbände auf eine infizierte Wunde kleben!

6. Antibiotikatherapie bei infizierten Wunden, zunächst kalkuliert, anschließend gezielt nach Antibiogramm

Weichteilinfekte, Erregerspektrum

- Häufig **Schmutz-Schmier-Infektionen** mit E. coli und anderen gramnegativen Keimen
- Fistelgänge: oft Anaerobier ⇒ wirksame Antibiotika z. B. Clindamycin, Metronidazol, Ampicillin/Sulbactam
- Pseudomonas-Infektionen (seltener; meist an der Oberfläche) wegen schneller Resistenzbildung mit zwei Antibiotika behandeln
- Immer Abstrich so tief wie möglich; Antibiotikatherapie „blind“ beginnen, danach nach Antibiogramm

Lokale Behandlung nur kurzfristig mit Antiseptika, **keine oberflächliche lokale antibiotische Therapie (!)**

Knocheninfekte

Bei Sondierung der Wunde und Knochenkontakt liegt fast immer eine Osteomyelitis vor.

- Diagnose: konventionelle Röntgenaufnahme
- Ausdehnungsbeurteilung durch MRT (Weichteilinfektion/Abszess)

⇒ Die radiologische Änderung des Knochenbefundes ist langsamer als der tatsächliche Infektstatus.

Antibiotische Therapie		
Schweregrad	Häufigste Keime	Mögliche Therapie
Leichte Infektion		
Ohne weitere Komplikationen	Grampositive Kokken	Oral, z. B. Ocacillin, Fluclocacillin
Antibiotische Vorbehandlung	Grampositive Kokken und/oder gramnegative Stäbchen	z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure
Schwere Infektion		
Ohne weitere Komplikationen	Grampositive Kokken und/oder gramnegative Stäbchen	Zunächst Parenteral: Piperacillin/Tazobactam; Amoxicillin/Clavulansäure; Cephalosporin Gruppe 3a, z. B. Ceftriaxon
Antibiotische Vorbehandlung	Grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen und anaerobe Keime	Ciprofloxacin und Clindamycin; Cephalosporin Gruppe 3a, z. B. Ceftriaxon
Lebensbedrohlich		
MRSA unwahrscheinlich	Grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen und anaerobe Keime	Verlängert parenteral: Carbapenem; Clindamycin + Aminoglykosid
MRSA wahrscheinlich		Glykopeptid oder Linezolid und Cephalosporin Gruppe 3a, z. B. Ceftriaxon oder Ciprofloxacin + Metronidazol
Antibiotische Behandlung von <u>MRSA</u>-Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom		
<ul style="list-style-type: none"> • Isolierung • Bei leichten Wundinfektionen und oberflächlichen Wunden zunächst lokale moderne Wundauflagen mit bakterizider Wirkung • MRSA-spezifische antibiotische Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär nur bei schwerer Weichteil- oder Knocheninfektion ○ Bei Nichtansprechen/Progress unter empirischer Therapie • Bei Cotrimoxazol-sensiblen MRSA immer zunächst Cotrimoxazol in Kombination mit Rifampicin • Indikation für Vancomycin oder Linezolid bei Cotrimoxazol-resistentem MRSA • Immer zusätzlich Kombination mit einem ausreichenden im gramnegativen Bereich wirksamen Antibiotika • Keine Monotherapie von Vancomycin und Rifampicin • Linezolid (Zyvoxid®), Tygecyclin (Tygacil®) und Daptomycin (Cubicin®) sind Reserveantibiotika • Stets zusätzliche dekolonisierende Wundtherapie durchführen • Lokale dekolonisierende Therapie (z. B. Lavasept®, Sanalind®HKD oder Octenisept®-Lösung) bei MRSA sinnvoll 		
7. Ausreichende, ggf. hyperkalorische Ernährung		

24 Diabetestherapie bei akuter Pankreatitits/chronische Pankreasinsuffizienz

Die Prävalenz eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus nach dem Erstereignis einer akuten Pankreatitis beträgt 23 %, 70 % dieser Patienten benötigen eine Insulintherapie [220].

Kommt es im Verlauf einer akuten Pankreatitis zur Entwicklung einer Hyperglykämie wird diese mit Insulin behandelt:

Bei schweren Verlaufsformen einer akuten Pankreatitis erfolgt die Insulinsubstitution i.v. mittels Perfusor (1 U/ml), um eine bessere Steuerbarkeit der Blutglukosekontrolle zu gewährleisten. Das anzustrebende Blutzuckerziel liegt im Bereich zwischen 140-180 mg/dl (7,8-10,0 mmol/l). Nach Stabilisierung wird auf eine s.c. Insulintherapie unter Einsatz von prandialem Insulin und/oder Basalinsulin umgestellt.

Bei nicht-schweren Verlaufsformen einer akuten Pankreatitis kann die Insulinsubstitution per s.c. Injektion erfolgen. Das anzustrebende Blutzuckerziel liegt im Bereich zwischen 140-180 mg/dl (7,8-10,0 mmol/l) und wird nach individuellem Bedarf mit prandialem Insulin und/oder Basalinsulin erreicht.

Die Gabe von oralen Antidiabetika bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten ist zur Therapie der Hyperglykämie bei akuter Pankreatitis nicht indiziert.

Bei chronischer Pankreatitis sollte das Ausmaß der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz quantifiziert werden. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist besonders auf eine ausreichende Enzymsubstitution mit Pankreatin zu den Mahlzeiten zu achten. Faustregel: 15 000 bis 20 000 Einheiten pro BE.

Bei der endokrinen Insuffizienz muss zum einen abgeklärt werden, ob der Patient ein Basal-Insulin benötigt. Zum anderen ist darauf zu achten, dass die Gegenregulation in der Hypoglykämie durch das Fehlen des Glucagons eingeschränkt sein kann.

Generell ist bei chronischer Pankreatitis eine Insulintherapie zu bevorzugen.

25 Diabetestherapie nach bariatrischen Eingriffen

Chirurgische Verfahren zur Therapie von Adipositas und eines assoziierten Diabetes mellitus beruhen grundsätzlich auf zwei Verfahren, die alleine oder kombiniert umgesetzt werden: Einer Begrenzung der Nahrungszufuhr durch Verkleinerung des Magens sowie der Verringerung der Nährstoff- und damit Kalorienaufnahme (sog. Malabsorption) durch Ausschalten eines Dünndarmabschnitts. Magenband und Schlauchmagen gelten als rein restriktives Verfahren, während Magenbypass und biliopankreatische Diversion kombiniert restriktiv-malabsorptive Verfahren sind. Ein für alle Patienten pauschal zu empfehlendes Verfahren existiert nicht. Bei Auswahl der geeigneten Therapie sollten Kontraindikationen, BMI, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Adhärenz, Beruf sowie die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden. Grundsätzlich kommen alle Verfahren auch für die Behandlung von Adipösen mit Diabetes in Betracht, wobei die biliopankreatische Diversion wegen der damit einhergehenden schweren Malabsorption und dem höchsten OP-Risiko wenigen ausgewählten Fällen von schwerster Adipositas vorbehalten sein sollte. Von den drei übrigen Verfahren existiert die beste Datenlage speziell beim Typ-2-Diabetes für den Magenbypass.

Nach einem bariatrischen Eingriff kommt es (in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren) in ca. 50-95 % zu einer Remission der diabetischen Stoffwechsellage. Die Absenkung des Blutglukosespiegels bzw. die Abnahme eines Insulinbedarfs setzt bei Magenbypass und biliopankreatischer Diversion unmittelbar nach dem bariatrischen Eingriff ein. Folgende Punkte sind zu beachten:

1. Wird vor der OP eine zweiwöchige Flüssigphase verordnet, so kommt es bereits in dieser Zeit zu einer deutlichen Absenkung einer Hyperglykämie bzw. Abnahme des Insulinbedarfs.
2. Falls nicht schon zu Beginn der Flüssigphase erfolgt, sollte Metformin 48 Stunden vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden. Sulfonylharnstoffe und Glinide sind am Tag vor OP abzusetzen und sollten auch im weiteren Verlauf nach bariatrischen Eingriffen vermieden werden. Die fortgesetzte Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten wird aktuell nicht empfohlen.
3. Perioperativ gelten die gleichen Empfehlungen wie bei anderen viszeralchirurgischen Eingriffen in ITN:
4. Postoperativ sollte nach Magenbypass die letzte präoperative Dosis des Basalinsulins um ca. 50 % reduziert werden, nach Magenband und Schlauchmagen um zunächst ca. 30 %. Die Dosisreduktion des prandialen Insulins richtet sich nach dem Verlauf von Kostaufbau und gemessenen Blutglukosewerten.

26 Diabetestherapie bei akuten Intoxikationen

Außer für Alkohol findet sich über spezifische Wirkungen der verschiedenen Drogen auf die Glukosehomeostase bzw. Daten zum therapeutischen Vorgehen bei intoxikierten Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus nichts in der wissenschaftlichen Literatur. Auch die Hinweise und Ratschläge in den verschiedenen Internetforen sind widersprüchlich. Es ist zu vermuten, dass alle psychotropen Substanzen, die zu hohen Adrenalinspiegeln bzw. zu starkem affektiven Betroffensein führen, Insulinresistenz und damit Hyperglykämien induzieren. Nach Abklingen der Symptome kann es daher durch Remission der Insulinresistenz ggf. zu Hypoglykämien kommen.

26.1 Alkohol

Alkoholingestion erhöht das Risiko von Hypoglykämien bei mit Insulin oder Sulfonylharnstoff behandelten Patienten. Nach Ingestion großer Mengen von Alkohol kommt es zu lang anhaltender (Stunden) Hemmung der Glukoneogenese. Dies impliziert Hypoglykämiegefährdung auch unter stationären Bedingungen und damit intensivmedizinische Überwachung. Die Hypoglykämiesymptome können auch schon bei geringeren Mengen verändert sein oder fehlen [221].

Hypoglykämien durch alkoholbedingte verminderte Wachstumshormonproduktion in der Nacht, können noch am Folgetag auftreten und sind daher bei dem Bestreben zu frühzeitiger Entlassung zu berücksichtigen [222].

Eine bedrohliche Konstellation findet sich bei älteren Patienten unter SH-Therapie, die zusätzlich, ggf. nur geringe Mengen Alkohol konsumiert haben [223]. Hier ist insbesondere das Risiko für protrahierte Hypoglykämien erhöht.

27 Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement [224]

Die Betreuung von Menschen mit Diabetes erfolgt auf verschiedenen Ebenen des Versorgungssystems. Neben der allgemeinmedizinischen Behandlung in Praxen existieren diabetesspezifische Angebote. Dies sind vor allem diabetologische Schwerpunktpraxen und Kliniken mit einem speziellen Diabetesangebot, darunter u. a. Fußambulanzen.

Darüber hinaus sind in diesen spezialisierten und zum Teil von der Deutschen Diabetes Gesellschaft zertifizierten Zentren nach festgelegten Curricula diabetologisch fortgebildete Mitarbeiter (Schulungskräfte und andere Fachberufe im Gesundheitswesen) und ggf. psychologische oder sozialpädagogische Fachkräfte tätig. Kooperationen mit diabetesspezifischen medizintechnischen Diensten (Orthopädietechniker, -schuhmacher) müssen bestehen.

Die aktive Einbeziehung der Betroffenen sollte ein integrativer Bestandteil der Versorgung von Menschen mit Diabetes sein.

28 Strukturqualität, Prozessqualität und Ergebnisqualität im Krankenhaus [225]

28.1 Voraussetzungen für die Strukturqualität

Zur Sicherung der optimalen Versorgung von Patienten mit der Nebendiagnose Diabetes mellitus im Krankenhaus sind folgende Voraussetzungen erforderlich:

- Personelle Voraussetzungen:
 - diabetologisch versierter Arzt,
 - diabetologisch versierte Pflegekräfte,
 - eine Vertretungsregel für den Urlaubs- und Krankheitsfall ist zwingend erforderlich;
- Standardisiertes Labor:
 - Blutzuckermessung bei Aufnahme;
- Notfallequipment:
 - auf jeder Station.

28.2 Sicherung der Prozessqualität

Während des gesamten Behandlungsprozesses muss der Diabetes mellitus des Patienten berücksichtigt werden, um eine gute Versorgung zu gewährleisten. Dazu gehören folgende Maßnahmen:

- ein sofortiges fachdiabetologisches Konsil bei auffälligem Aufnahmelabor;
- eine abteilungsübergreifende Entscheidungskompetenz des diabetologisch versierten Arztes;
- Standard-Arbeitsanweisungen für besondere Behandlungssituationen müssen überall verfügbar sein;
- patientengerechte Dokumentation zur BZ-Messung und Umsetzung der Therapie gemäß Konsil;
- auf allen Stationen ist pro Schicht die Anwesenheit einer diabetologisch versierten Pflegekraft erforderlich;
- die Weiterbehandlung des Patienten muss sichergestellt sein.

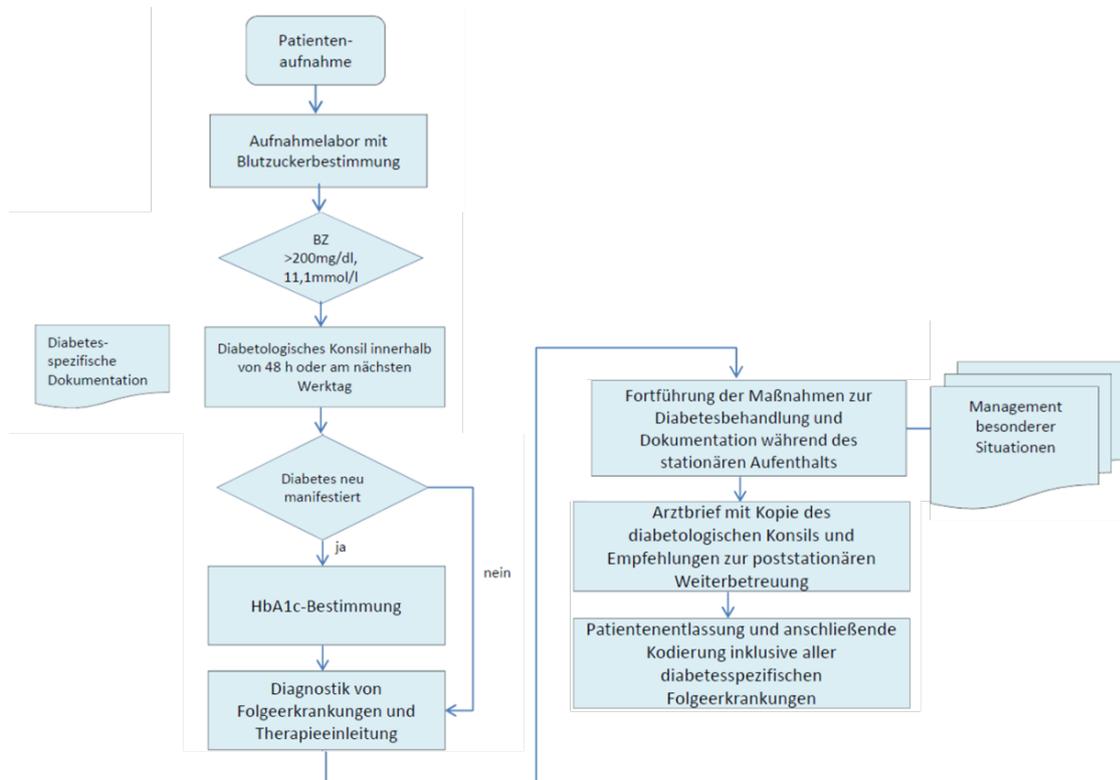
28.3 Darstellung der Ergebnisqualität

Die Darlegung der Ergebnisqualität ist zum Zeitpunkt der Antragstellung und dann alle 12 Monate bei der DDG einzureichen. Anzugeben ist:

- Anzahl aller behandelten Patienten;
- Anzahl aller behandelten Patienten mit Diabetes, aufgeschlüsselt nach dekompensiertem/nicht dekompensiertem Stoffwechsel;
- Anzahl der konsiliarischen Mitbehandlungen;
- Anzahl diabetesspezifischer ICD-Kodierung: Ziel ist das Ausmaß der erkannten Folgeerkrankungen zu erfassen.

Das folgende Schema (Abbildung 9) stellt den optimalen Ablauf eines stationären Aufenthaltes dar, damit auch Patienten mit Diabetes mellitus optimal versorgt werden:

Abbildung 9: Optimaler Ablauf eines stationären Aufenthaltes



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Differenzierung Stresshyperglykämie vs. manifester Diabetes mellitus	6
Abbildung 2: ADA Practice Recommendations [1].....	7
Abbildung 3: Allgemeine Empfehlungen zur Insulintherapie.....	42
Abbildung 4: Aktuelle Blutglukose ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l)	47
Abbildung 5: Beispiel eines Ketoazidose-Therapieplans	51
Abbildung 6: Medikamentöse Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz	70
Abbildung 7: ESC-Leitlinie 2014.....	73
Abbildung 8: ESC-Leitlinie 2015.....	74
Abbildung 9: Optimaler Ablauf eines stationären Aufenthaltes	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diabetes-Dokumentationsbogen	9
Tabelle 2: Gefahr aufgrund der metabolischen Situation	11
Tabelle 3: Präoperatives Management durch Anästhesisten.....	13
Tabelle 4: Welches Anästhesieverfahren bei Diabetes mellitus?	14
Tabelle 5: Empfehlungen für kurzdauernde Eingriffe (NVL Typ-2-Diabetes mellitus)	15
Tabelle 6: Orale Antidiabetika (OAD) und GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung des Typ-2-Diabetes (aktualisiert nach [3]).....	22
Tabelle 7: Anwendungseinschränkungen oraler Antidiabetika bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nach [3]	24
Tabelle 8: Liste potentiell diabetogener Pharmaka (nach [90]).....	31
Tabelle 9: Stoffwechsoptimierung mit Insulin bei Steroidtherapie.....	34
Tabelle 10: Übersicht der verschiedenen Insuline (Stand 5/2014)	36
Tabelle 11: Empfehlungen zur Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in speziellen klinischen Situationen nach [3, 74].....	39
Tabelle 12: Blutglukose Zielwerte.....	46
Tabelle 13: Aktuelle Blutglukose < 75 mg/dl (4,2 mmol/l)	46
Tabelle 14: Differentialdiagnose der akuten Komplikationen des Diabetes mellitus.....	49
Tabelle 15: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose (DKA) (n. [124]).....	49
Tabelle 16: Zur Therapie der mittelschweren und schweren DKA (aus: S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft [125]).....	52
Tabelle 17: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (aus: S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft [125]).....	53
Tabelle 18: Allgemeine Empfehlungen bei Ketoazidose	55
Tabelle 19: Allgemeine Empfehlungen zum hyperosmolaren Koma	57
Tabelle 20: Faustregel zur Blutglukosesenkung	57
Tabelle 21: Grundprinzipien der Versorgung des diabetischen Fußsyndroms [218, 219]	78

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
APD	Automatisierte Peritonealdialyse
ATII	Angiotensin Typ 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BARI-2-D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BBT	Basis-Bolus-Therapie
BE	Broteinheit
BG	Blutglukose
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
BZ	Blutzucker
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CT	Konventionelle Insulintherapie
DCC	Diabetes Control And Complications
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDI	Didanosin
DIGAMI-2	Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2
DKA	diabetische Ketoazidose
DPP	Dipetidyl-Peptidase
E	Einheit
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Evidenzklasse
EKG	Elektrokardiogramm
EXAMINE	EXamination of CArdiovascular OutcoMes with AlogliptIN versus Standard of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLP	Glucagon- like peptide

GOT (AST)	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT (ALT)	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
gr. KH	Gramm Kohlenhydrate
HbA_{1c}	Glykohämoglobin
HCO₃⁻	Bikarbonat
HFPEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
i.v.:	intra venös
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IE	Internationale Einheit
ITN	Intubationsnarkose
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LI	Leberinsuffizienz
MALA	Metformin-assoziierte Laktatazidose
MRSA	Methicillin Resistenter Staphylococcus Aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NASH	Nicht-alkoholische Steato Hepatitis
NI	Niereninsuffizienz
NMR	nuclear magnetic resonance
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OP	Operation
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
s.c.	subkutan
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus

SGLT-2	Sodium-glucose-transporter-2
SH	Sulfonylharnstoffe
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SSW	Schwangerschaftswochen
STH	somatotropes Hormon
TECOS	The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TZD	Thiazolidinedion
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literatur

- 1 American Diabetes Association. ADA Practice Recommendations. Diabetes Care 2014; 37 (Supplement 1)
- 2 Ehren M, Burchard A, Müller-Wieland D et al. Operationen. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 326 – 330
- 3 Breuer TKG, Meier JJ. Inpatient treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl Int 2012; 109 (26): 466 – 474
- 4 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage: Version 1. Im Internet: www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers1-lang.pdf; Stand: 2016 Jun 17
- 5 Landgraf R, Schleicher E. Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 91 – 92
- 6 Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diabetes-Dokumentationsbogen. Im Internet: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Zertifizierung/Nebendiagnose_Diabetes/DDG_Diabetes_Dokumentationsbogen.pdf; Stand: 2016 Jun 17
- 7 Dreyer M, Hirsch A. Diabetesmanagement in der Klinik. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 138 – 142
- 8 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 – 2186
- 9 Rote-Liste-Service-GmbH. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Im Internet: www.fachinfo.de/; Stand: 2016 Jun 17
- 10 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs Leitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage: Version 1.3. Im Internet: www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/nierenerkrankungen/dm2-nephrolang-1.3.pdf; Stand: 2016 Jun 17
- 11 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs Leitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage: Version 1.3. Im Internet: www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/nierenerkrankungen/dm2-nephrokurz-1.3.pdf; Stand: 2016 Jun 17
- 12 Zander JF, Risse A. Peri-operative adjustment and treatment of diabetes mellitus. Orthopade 2009; 38 (9): 818 – 827
- 13 Dhatariya K, Levy N, Kilvert A et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. Diabet Med 2012; 29 (4): 420 – 433
- 14 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 – 1788
- 15 NHS Institute for Innovation and Improvement. Think glucose. Inpatient care for people with diabetes. Im Internet: www.institute.nhs.uk/quality_and%20value/think_glucose/welcome_to_the_website_for%20thinkglucose.html; Stand: 2016 Jun 18
- 16 Sampson MJ, Brennan C, Dhatariya K et al. A national survey of in-patient diabetes services in the United Kingdom. Diabet Med 2007; 24 (6): 643 – 649
- 17 Fowkes FG, Lunn JN, Farrow SC et al. Epidemiology in anaesthesia. III: Mortality risk in patients with coexisting physical disease. Br J Anaesth 1982; 54 (8): 819 – 825
- 18 Hjortrup A, Rasmussen BF, Kehlet H. Morbidity in diabetic and non-diabetic patients after major vascular surgery. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287 (6399): 1107 – 1108

- 19 Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290 (15): 2041 – 2047
- 20 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL et al. 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 360-2
- 21 Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R et al. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (18): 1742 – 1749
- 22 National Patient Safety Agency. Patient Safety Observatory Report 4: Safety in doses. Im Internet: www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/patient-safety-topics/medication-safety/?ent-ryid45=59822&q=0%c2%acsa+safety+in+doses%c2%ac; Stand: 2016 Jun 18
- 23 Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19 (3): 156 – 160
- 24 He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33 (1): 215-38, xi-xii
- 25 Jauch KW. Hunger- und Postaggressionstoffwechsel. In: Stein J, Hrsg. *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Berlin: Springer; 2003: 214 – 229
- 26 van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114 (9): 1187 – 1195
- 27 Walid MS, Newman BF, Yelverton JC et al. Prevalence of previously unknown elevation of glycosylated hemoglobin in spine surgery patients and impact on length of stay and total cost. *J Hosp Med* 2010; 5 (1): E10-4
- 28 Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (5): 1431 – 1437
- 29 Dronge AS, Perkal MF, Kancir S et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141 (4): 375-80; discussion 380
- 30 Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100 (10): 1043 – 1049
- 31 Siegel E, Schröder F, Kunder J, Dreyer M. *Medikamente*. In: Siegel E, Hrsg. *Diabetes mellitus XXS pocket*: 2011. 3. Aufl. Grünwald: Börm Bruckmeier Verl.; 2011: 93 – 116
- 32 Siegmund T. *Insulintherapie unter besonderen Bedingungen*. In: Siegmund T, Hrsg. *Therapieregister Diabetes für die Klinik*. Berlin, Köln: Lehmanns Media GmbH; 2011: 74 – 97
- 33 Suto T, Takazawa T, Nishikawa K et al. Effects of spinal anesthesia on the peripheral and deep core temperature in elderly diabetic patients undergoing urological surgery. *J Anesth*; 21 (3): 336 – 339
- 34 Weiss G, Jacob M. *Präoperative Nüchternheit 2008: Ärztliches Handeln zwischen Empirie und Wissenschaft*. *Anaesthesist* 2008; 57 (9): 857 – 872
- 35 Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283 – 1297
- 36 Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (7): 862 – 866
- 37 Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 408 – 421
- 38 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 – 243
- 39 Vriesendorp TM, Moréllis QJ, Devries JH et al. Early Post-operative Glucose Levels are an Independent Risk Factor for Infection after Peripheral Vascular Surgery. A Retrospective Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2004; 28 (5): 520 – 525

- 40 Kersten JR, Wartier DC, Pagel PS. Aggressive Control of Intraoperative Blood Glucose Concentration: A Shifting Paradigm? *Anesthesiology* 2005; 103 (4): 677 – 678
- 41 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233 – 240
- 42 Salzarulo HH, La Taylor. Diabetic "stiff joint syndrome" as a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64 (3): 366 – 368
- 43 Reissell E, Orko R, Maunukela EL et al. Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus. *Anaesthesia* 1990; 45 (12): 1024 – 1027
- 44 Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (2): 356 – 361
- 45 van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31 (2): 359 – 366
- 46 Bagdade JD. Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1976; 205: 27 – 34
- 47 Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978; 27 (9): 889 – 894
- 48 Jackson LA. Evaluating diabetes mellitus as a risk factor for community-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (3): 289 – 290
- 49 Gupta S, Koirala J, Khardori R et al. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21 (3): 617-38, vii
- 50 Shilling AM, Raphael J. Diabetes, hyperglycemia, and infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22 (3): 519 – 535
- 51 Kleinwächter R. Influence of intraoperative blood glucose on monocyte function and postoperative infection rate. Orlando, FL: ASA Conference, 2008: 233
- 52 Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88 (5): 1011 – 1016
- 53 Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA et al. Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94 (5): 1113-9, table of contents
- 54 Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (4): 488 – 498
- 55 Walsh, SR, Cook EJ, Bentley R et al. Perioperative fluid management: prospective audit. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (3): 492 – 497
- 56 Callum KG. Extremes of age: The 1999 Report of the National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths : data collection period 1 April 1997 to 31 March 1998. London: National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths; 1999
- 57 Dagogo-Jack S, Alberti KGM. Management of Diabetes Mellitus in Surgical Patients. *Diabetes Spectrum* 2002; 15 (1): 44 – 48
- 58 Achinger SG, Moritz ML, Ayus JC. Dysnatremias: why are patients still dying? *South Med J* 2006; 99 (4): 353-62; quiz 363-4
- 59 Riegler N, Spinner T, Spies R et al. Die vitalbedrohliche Hyperkaliämie des Diabetikers - ein unterschätztes Risiko? *Notarzt* 2007; 23 (4): 123 – 129
- 60 Klutmann M, Tillmanns C, Gulba, Prof. Dr. D. C. Postoperative antithrombotische Therapie bei diabetischen Patienten. *Clin Res Cardiol*; 95 (1): i74-i77
- 61 The Royal College of Radiologists. Metformin: Updated Guidance for use in Diabetics with renal impairment. London; 2009
- 62 Cohen LS, Sedhom L, Salifu M et al. Inpatient diabetes management: examining morning practice in an acute care setting. *Diabetes Educ* 2007; 33 (3): 483 – 492
- 63 Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22 (6): 925 – 927

- 64 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD002967
- 65 Misbin RI, Green L, Stadel BV et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338 (4): 265 – 266
- 66 Renda F, Mura P, Finco G et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 1: 45 – 49
- 67 Stammschulte T, Spranger J, Daul A, Gunder-Remy U. Case-series of metformin-associated lactic acidosis in the German spontaneous reporting system – time to remember this serious adverse drug reaction: Posterpräsentation, 2013 Jahreskongress der International Society of Pharmacovigilance (ISoP), 2013. Im Internet: www.akdae.de/Kommission/Organisation/Aufgaben/Publikationen/PDF/Stammschulte2013B.pdf
- 68 Friesecke S, Abel P, Roser M et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010; 14 (6): R226
- 69 Fachinformation Glucophage: 12/2014, 2014
- 70 Peters N, Jay N, Barraud D et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 (6): R149
- 71 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1: S99-104
- 72 Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355 (18): 1903 – 1911
- 73 Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2430 – 2437
- 74 Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 553 – 591
- 75 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 – 1131
- 76 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232 – 242
- 77 Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34 (6): 1431 – 1437
- 78 Senior PA. Type 2 diabetes, metformin and lactic acidosis-defining the risk and promoting safe practice. *Diabet Med* 2012; 29 (2): 161 – 163
- 79 Eurich DT, Majumdar, SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2345 – 2351
- 80 Schernthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160 (1-2): 8 – 19
- 81 Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006; 174 (2): 185 – 186
- 82 Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE et al. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart* 2004; 90 (1): 9 – 12
- 83 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154 (9): 602 – 613
- 84 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317 – 1326
- 85 White WB, Cannon CP, Heller, SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327 – 1335
- 86 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 – 2128

- 87 Siegel E, Hrsg. Diabetes mellitus XXS pocket: 2011. 3 Aufl. Grünwald: Börm Bruckmeier Verl.; 2011
- 88 Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9618): 1073 – 1084
- 89 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361 (18): 1736 – 1747
- 90 Böhm BO, Rosak C. Iatrogenet Diabetes mellitus. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 617 – 621
- 91 Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012; 7 (S 02): S84-S87
- 92 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999. Im Internet: www.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
- 93 Abrams WB, Beers MH, Berkow R et al. Diabetes mellitus and other disorders of carbohydrate metabolism. In: *The Merck Manual of Geriatrics*. 2 Aufl. Darmstadt: Merck; 1995: 997 – 1023
- 94 Mehnert H. Therapie des Diabetes mellitus. In: Platt D, Arends J, Platt-Mutschler, Hrsg. *Pharmakotherapie im Alter: Ein Lehrbuch für Praxis und Klinik*; mit 197 Tabellen. 3 Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 1999: 225 – 245
- 95 Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321 (5): 303 – 309
- 96 Ammon H, Kellerer M, Laube H, Mark M. Antidiabetika: Diabetes mellitus und Pharmakotherapie. 2 Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2000
- 97 Chan JC, Cockram CS. Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1991; 10 (1): 1 – 29
- 98 Dujovne CA, Azarnoff DL. Clinical complications of corticosteroid therapy. A selected review. *Med Clin North Am* 1973; 57 (5): 1331 – 1342
- 99 Kaiser H, Butenandt O, Kley HK. Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis. 10 Aufl. Stuttgart: Thieme; 1997
- 100 Barnes PJ. Inhaled Glucocorticoids for Asthma. *N Engl J Med* 1995; 332 (13): 868 – 875
- 101 Pandit MK, Burke J, Gustafson AB et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993; 118 (7): 529 – 539
- 102 Findlay CA, Macdonald JF, Am Wallace et al. Childhood Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops, and repeat prescriptions. *BMJ* 1998; 317 (7160): 739 – 740
- 103 Olefsky JM. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *J Clin Invest* 1975; 56 (6): 1499 – 1508
- 104 Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (1): 131 – 138
- 105 Farooqi S, Bevan JS, Sheppard MC et al. The therapeutic value of somatostatin and its analogues. *Pituitary* 1999; 2 (1): 79 – 88
- 106 Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30 (3): 565-83, vi
- 107 Kilby JM, Tabereaux PB. Severe hyperglycemia in an HIV clinic: preexisting versus drug-associated diabetes mellitus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17 (1): 46 – 50
- 108 Lipscombe LL, Levesque L, Gruneir A et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2009; 169 (14): 1282 – 1289
- 109 Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (2): 63 – 73

- 110 Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321 (13): 868 – 873
- 111 Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20 (6): 477 – 490
- 112 Draznin B, Gilden J, Golden SH et al. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 1807 – 1814
- 113 Böhm B, Dreyer M, Fritsche A et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015; 10 (S 02): S129-S139
- 114 Breuer TGK, Aziz, M. S. Abd El, Meier JJ. Therapieoptionen des Diabetes mellitus Typ 2 bei hospitalisierten Patienten. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9 (02): R9-R20
- 115 Siegel E, Schröder F, Kunder J, Dreyer M, Jakob-Jensen G, Rixrath B. *Diabetes mellitus pocket*. 7 Aufl. Grünwald: Börm Bruckmeier; 2016
- 116 Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 978 – 982
- 117 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 – 1367
- 118 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358 (2): 125 – 139
- 119 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 – 944
- 120 Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2540 – 2546
- 121 Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Im Internet: www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien; Stand: 2016 Jun 08
- 122 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 – 467
- 123 Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA et al. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the updated Yale insulin infusion protocol. *Endocr Pract* 2012; 18 (3): 363 – 370
- 124 Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1335 – 1343
- 125 Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Fuchtenbusch M., Götz S., Martin S., Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes. Version 1; 2011
- 126 Bull SV, Douglas IS, Foster M et al. Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a nonrandomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35 (1): 41 – 46
- 127 Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (suppl 1)
- 128 Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90 (4): 450 – 459
- 129 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977 – 986
- 130 Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009; 3 (3): 131 – 139
- 131 McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001; 18 (9): 690 – 705
- 132 Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52 (1): 31 – 34

- 133 Swinnen SG, Mullins P, Miller M et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52 (1): 38 – 41
- 134 Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3169 – 3176
- 135 Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM et al. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36 (8): 771 – 777
- 136 Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46 (2): 271 – 286
- 137 Pedersen-Bjergaard U. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors. *Dan Med Bull* 2009; 56 (4): 193 – 207
- 138 Samann A, Mühlhauser I, Bender R et al. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005; 48 (10): 1965 – 1970
- 139 Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19 (3): 232 – 240
- 140 Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26 (7): 650 – 661
- 141 Hoi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Classification of hypoglycemia awareness in people with type 1 diabetes in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2010; 24 (6): 392 – 397
- 142 Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller, SR et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (6): 479 – 486
- 143 Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26 (4): 1176 – 1180
- 144 Bott S, Bott U, Berger M et al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40 (8): 926 – 932
- 145 Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17 (7): 697 – 703
- 146 ter BEW, Am Appelman, van de Laak M et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23 (10): 1467 – 1471
- 147 Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med* 2004; 21 (9): 1014 – 1019
- 148 Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I et al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8 (3): 217 – 222
- 149 La Donnelly, Morris AD, Frier BM et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22 (6): 749 – 755
- 150 Gerich JE, Mokan M, Veneman T et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12 (4): 356 – 371
- 151 Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344 (8918): 283 – 287
- 152 Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (4): 501 – 504
- 153 Clarke WL, Cox DJ, La Gonder-Frederick et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18 (4): 517 – 522
- 154 Vignesh JP, Mohan V. Hypoglycaemia unawareness. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 727 – 732

- 155 Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN et al. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (7): 1868 – 1870
- 156 Fanelli CG, Epifano L, Am Rambotti et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42 (11): 1683 – 1689
- 157 Fritsche A, Stefan N, Haring H et al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134 (9 Pt 1): 729 – 736
- 158 Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29 (4): 494 – 511
- 159 Am Jacobson, 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 – 1852
- 160 Brismar T, Maurex L, Cooray G et al. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (8-10): 1041 – 1051
- 161 Am Brands, Biessels GJ, Haan EH de et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 726 – 735
- 162 Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16 (6): 466 – 471
- 163 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Supplement 1): S11-S61
- 164 Haak T, Kellerer M, Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Mainz: Kirchheim; 2009
- 165 Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2010; 50 (3): 407 – 410
- 166 Isley WL. Hepatotoxicity of thiazolidinediones. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2 (6): 581 – 586
- 167 Hatorp V, Walther KH, Christensen MS et al. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 (2): 142 – 152
- 168 Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R et al. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 (6): 634 – 640
- 169 Gentile S, Turco S, Guarino G et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (1): 33 – 40
- 170 Musso G, Cassader M, Rosina F et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55 (4): 885 – 904
- 171 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387 (10019): 679 – 690
- 172 Ritz E, Orth, SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341 (15): 1127 – 1133
- 173 Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85 (4): 962 – 971
- 174 Jonsson A, Rydberg T, Sterner G et al. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53 (6): 429 – 435
- 175 Kopitar Z, Koss FW. Pharmacokinetic behaviour of gliquidone (AR-DF 26), a new sulfonyl urea. Summary of the studies so far (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1975; 25 (12): 1933 – 1938
- 176 Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27 (3): 351 – 357

- 177 Vogt C, Dreyhaupt J, Hasslacher C. Einfluss der nachlassenden Nierenfunktion auf die Insulindosis bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 (05): 311 – 318
- 178 Rave K, Heise T, Pflutzner A et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24 (5): 886 – 890
- 179 Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1999; 48 (2): 261 – 266
- 180 Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S48-52
- 181 Charlesworth JA, Kriketos AD, Jones JE et al. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease. *Metabolism* 2005; 54 (6): 821 – 828
- 182 Hasslacher C. Metabolische Kontrolle bei diabetischer Nephropathie. *Diabetologie*; 2 (5): 410 – 418
- 183 Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (2): 100 – 109
- 184 Wolf S, Friedrich B, Georges G. Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6 Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 439 – 452
- 185 Wens R, Taminne M, Devriendt J et al. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int* 1998; 18 (6): 603 – 609
- 186 KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (5): 850 – 886
- 187 Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560 – 2572
- 188 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129 – 139
- 189 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 – 430
- 190 Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34 (1): 29 – 34
- 191 Halle M, Gitt AK, Hanefeld M et al. Diabetes and heart failure: a practically oriented critical appraisal. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137 (9): 437 – 441
- 192 Aguilar D, Chan W, Bozkurt B et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4 (1): 53 – 58
- 193 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). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159 – 2219
- 194 Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170 (21): 1892 – 1899
- 195 Eurich DT, Weir DL, Majumdar, SR et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 395 – 402
- 196 Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health--is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48 (12): 2454 – 2459
- 197 Giles TD, Miller AB, Elkayam U et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14 (6): 445 – 452

- 198 Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (2): 115 – 128
- 199 Naka KK, Pappas K, Papathanassiou K et al. Lack of effects of pioglitazone on cardiac function in patients with type 2 diabetes and evidence of left ventricular diastolic dysfunction: a tissue doppler imaging study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 57
- 200 Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111 (5): 583 – 590
- 201 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373 (23): 2247 – 2257
- 202 Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 2015; 38 (7): 1263 – 1273
- 203 Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360 (24): 2503 – 2515
- 204 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): 837 – 853
- 205 Leung AA, Eurich DT, Lamb DA et al. Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes: population-based cohort study. *J Card Fail* 2009; 15 (2): 152 – 157
- 206 Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335 (7618): 497
- 207 Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25 (1): 10 – 16
- 208 Shah NK, Deeb WE, Choksi R et al. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (1): 80 – 94
- 209 Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117 (8): 1018 – 1027
- 210 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314 (7093): 1512 – 1515
- 211 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999 – 3054
- 212 Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035 – 3087
- 213 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1. Auflage. Im Internet: www.leitlinien.de/nvl/diabetes/neuropathie; Stand: 2016 Jun 17
- 214 Risse A. Diabetisches Fußsyndrom. In: Petrak F, Herpertz S, Hrsg. Psychodiabetologie. Berlin: Springer; 2013: 120 – 126

- 215 Morbach S, Müller E, Reike H et al. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie und Stoffwechsel 2015; 10 (S 02): S172-S180
- 216 Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Oppenheimer Erklärung der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetesgesellschaft vom 2. Oktober 1993. Im Internet: www.ag-fuss-ddg.de/seite_24000.html; Stand: 2016 Jun 17
- 217 Kellerer M, Matthaei S. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Aktualisierte Version 2012. Diabetologie und Stoffwechsel (7); (7), 2012: S83–S200
- 218 Risse A, Grafenkamp T, Hüppler M et al. Wundtherapie bei diabetischem Fußsyndrom. Diabetologie 2010; 6 (7): 587 – 596
- 219 Hochlenert D, Engels G, Morbach S. Das diabetische Fußsyndrom: Über die Entität zur Therapie. Berlin: Springer; 2014
- 220 Das SL, Singh PP, Phillips AR et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut 2014; 63 (5): 818 – 831
- 221 Richardson T, Weiss M, Thomas P et al. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005; 28 (7): 1801 – 1802
- 222 Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24 (11): 1888 – 1893
- 223 Burge MR, Zeise T, Sobhy T et al. Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose. Diabetes Care 1999; 22 (12): 2037 – 2043
- 224 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4; 2013
- 225 Deutsche Diabetes Gesellschaft. Klinik für Diabetespatienten geeignet (DDG). Im Internet: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/zertifizierung/nebendiagnose.html; Stand: 2016 Aug 09
226. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017; 40, Supplement 1, S 120-127