

# Diabetes

## **Diabetes mellitus Typ 1: Patientenvorstellung**

Unser Patient (Architekt) stellte im Alter von 28 Jahren (das war vor 39 Jahren) vor einer Prüfung plötzlich steigende Nervosität und schlechten Schlaf fast und fing auf einmal an, Unmengen an Milch zu trinken. Das schob er zuerst auf die Prüfung, allerdings ging es mit ihm dann relativ schnell rapide bergab, worauf er zum Arzt ging. Dieser nahm Blut ab und ließ es auf den Blutzucker überprüfen ( $HbA_{1c}$  gab es damals noch nicht). Nach fünf Tagen (für damals ein gutes Labor) stand der Blutzucker fest: 600! Er sollte sich dann an einen strengen Diätplan halten und alle drei Tage wieder beim Arzt vorstellen.

Das ging so etwa zwei bis drei Jahre gut, dann fing die Sache trotz Diät wieder an (es dauert etwa 2 Monate bis 3 Jahre, bis nach Ausbruch der Erkrankung die Langerhans'schen Inselzellen zum Großteil zerstört sind).

Der Patient kam ins Krankenhaus, wurde eingestellt auf Insulin und durfte nicht ausstehen; nach einer Woche kam er wieder raus. Er erhielt dann jeden Morgen eine Spritze Mischinsulin, das gab es damals schon. Das Problem war dann, dass er sofort umkippte, sobald er länger Treppen steigen musste, da er dann sofort unterzuckert war; Treppenlaufen schlägt nämlich mit 1100kcal/h zu Buche.

So gings dann wieder 10 Jahre, dann hat auch das nicht mehr funktioniert. Unser Patient erfuhr dann von seinem Arzt, dass es hier in Tübingen eine bessere Methode zum Einstellen gab, so kam er dann hierher. Es wurde dann alle zwei Stunden der Blutzuckerwert bestimmt, also ungefähr vor und nach jeder Haupt- und Nebenmahlzeit und zusätzlich drei Uhr nachts. Zuerst probierte man dann unter Belastung (ständiges Treppensteigen) verschiedene Insulindosen aus, aber die Einstellung funktionierte einfach nicht richtig, sein Blutzucker schoss ständig rauf und runter.

Dann kam unser Held Prof. Dr. Schmülling mit seiner Insulinpumpe, von der der Patient gleich begeistert war. Diese Pumpe ist von Stunde zu Stunde je nach benötigter Basalrate programmierbar. Falls man etwas essen will, drückt man einfach auf einen Knopf, um einen zusätzlichen Insulinbolus zu kriegen.

Diese Pumpe enthält 315 Einheiten Insulin (100/ml); der Computer kennt elf verschiedene Alarmer. Diese Pumpe kann man durchaus auch mal acht Tage am Stück drinlassen, manche haben empfindlichere Haut und müssen sie jeden zweiten Tag in einen neuen Stichkanal einführen. Diese Pumpe spritzt kurzwirkendes Insulin, das etwa 6h lang wirkt. Sie erkennt selbst, wenn ein Thrombus den Stichkanal verstopft, wenn allerdings Insulin seitlich austritt oder sonst irgendwie ausfällt, kommt der Diabetiker nach 2h schon in die Ketoazidose, da er kein Depotinsulin im Körper hat. Das merkt er über die ständige Blutzuckerbestimmung, die parallel durchgeführt werden muss, kombinierte Pumpen und Messgeräte sind noch in der Entwicklung.

Ein großes Problem bei Diabetikern ist der Alkoholkonsum, der Alkohol blockiert die Pyruvatdehydrogenase, so dass über Nacht keine Gluconeogenese stattfinden kann, was durchaus durch starke Unterzuckerung dazu führen kann, dass der Patient morgens nicht mehr aufsteht... man könnte als Prävention abends auf einen Knopf drücken, um die Basalrate nachts abzusenken.

Die Pumpe kostet etwa 3500 Euro und wird von der Krankenkasse als Standardprogramm bezahlt (ein Tag in der Klinik wegen schlechter Blutzuckereinstellung kostet 400 Euro), die Sache lohnt sich also auch finanziell und von der Lebensqualität her sowieso. Nach fast 40 Jahren Diabetes zeigt unser Patient nur eine leichte Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit, die Empfindung ist noch völlig in Ordnung, die Niere macht keine Probleme, an den Augen wurde er schon wegen Mikroaneurysmen gelasert und sieht jetzt gut.

Die Franzosen haben eine recht große Studie zur Akzeptanz der Insulinpumpe durchgeführt; Frauen finden erstaunlich viele Gründe, warum sie eine Pumpe ablehnen.

## **Immunologie**

Soweit man das mittlerweile auseinanderhalten kann, gibt es vier Klassen von Antikörpern, die sich gegen die Langerhans'schen Inselzellen (bei Diabetes Typ 1 natürlich) richten können. Der gefährlichste Antikörper ist der IA-2A, wenn der Test darauf positiv ist, haben die Patienten die schlechteste Prognose. Wenn der Patient zusätzlich auch noch Schilddrüsenantikörper (TPO) hat, ist die Prognose noch schlechter.

### Pathogenese des Coma diabeticum:

Der Insulinmangel tritt auf, worauf eine Hyperglykämie entsteht, da die Zellen keine Glucose mehr aufnehmen können, nur noch Leber, Herz und Gehirn in begrenztem Umfang. Das führt

1. zu renalem und respiratorischem Wasserverlust (Hyperventilation bei met. Azidose) → extrazelluläre Exsikkose.

2. zu extrazellulären Hyperosmolalität → zellulärer Wasserentzug → Hypervolämie → Hypoaldosteronismus → Natrium- und Chlorid-Verlust im Urin und zelluläre Exsikkose
3. zu einem erhöhten renalen Wasser- und Salzverlust

#### Definition der diabetischen Ketoazidose (DKA), ketoazidotisches Coma diabeticum:

- pH < 7,30
- Standardbicarbonat < 15mmol/l
- Blutglukose > 300mg/dl
- Ketonkörper im Serum positiv (> 7mmol/l)
- evtl. Bewusstseinsstörung

Die ideale Diabeteseinstellung bei „normalen“ Diabetikern ist 70-180 Blutglukose (bei 180 ist die Nierenschwelle), für Schwangere allerdings 60-126.

#### Ätiologie:

- Infektionen (Harnwegsinfekte, Erkältungskrankheiten)
- Behandlungsfehler (Diätfehler, Insulindosisreduktion, Weglassen von Insulin)
- vaskuläre Erkrankungen (Infarkt, Gangrän, Apoplex)
- endokrine Faktoren (Gravidität, Hyperthyreose)
- Medikamente (Kortikosteroide, Östrogene, Diuretika, Diphenylhydantoin)

#### Symptome:

- Polyurie, Nykturie, Durst, Polydipsie, Gewichtsverlust
- Hypovolämie, Tachykardie, Hypotension, Oligurie
- tiefe beschleunigte Atmung
- Bewusstseinsstörung wechselnden Ausmaßes
- abdominelle Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Magenentleerungsstörungen, Ileus, „akutes Abdomen“ (Pseudoperitonitis diabetica)

#### Therapie:

- Spezifische Therapie:
  - Flüssigkeit
  - Insulin
  - Kaliumsubstitution (Gefahr: Herzstillstand)
  - Bicarbonat, Korrektur der Azidose mit Natriumbicarbonat nur bei einem pH < 7,15.

## **Genetik HLA**

Andere Autoimmunerkrankungen treten bei Typ 1-Diabetikern zusätzlich überzufällig häufig auf, so etwa die Hashimoto-Thyreoiditis (oder so ähnlich), Morbus Cushing, M. Addison und Lupus erythematodes eher selten. Die Inzidenz des Diabetes Typ 1 in Europa zeigt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, wie bei fast allen Autoimmunerkrankungen, so ist sie etwa in Finnland mit >30 am höchsten und in fast allen südlicheren Ländern ab Deutschland abwärts <10.

Die Inzidenz bei Kindern nahm in den letzten Jahren in allen Ländern kontinuierlich zu. Man führt dies im Allgemeinen auf die gestiegenen hygienischen Standards zurück, die dem Immunsystem sozusagen mehr Zeit lassen, sich mit dem eigenen Körper anstatt eingedringenen Erregern zu beschäftigen.

#### Pathogenese des Typ 1-Diabetes:

Antigenpräsentierende Zellen nehmen in Inseln des Pankreas  $\beta$ -Zell-Antigene auf und wandern wieder in Lymphknoten, wo sie naive T-Zellen in aktivierte T-Zellen umwandeln helfen, die dann auf alles losgehen, das diese  $\beta$ -Zell-Antigene zeigt. Warum dies bei manchen passiert und beim Großteil zum Glück nicht, ist noch nicht ganz klar.

Wenn man keine genetische Prädisposition hat, nimmt die  $\beta$ -Zell-Funktion im Lauf des Lebens um wenige Prozent (etwa 15% im Alter von 20 Jahren) ab. Treten nicht-genetische Risikofaktoren auf, kann dies zum Auftreten von Antikörpern und schließlich zur Insulinitis führen, der Mensch ist allerdings bis zu einer  $\beta$ -Zell-Funktion von 55% noch gesund. Bis 30% spricht man von einer eingeschränkten Glucosetoleranz, bei einer Funktion unter 30% von einem Insulindefizit, dann manifestiert sich die Krankheit. Spritzt man dann Insulin, führt dies häufig zu einer Remission (bei Diabetes auch „Honeymoon“ genannt) der  $\beta$ -Zell-Funktion auf etwa 30%. Hier ist es allerdings wichtig, dass man trotzdem weiter Insulin spritzt, denn umso länger halten die  $\beta$ -Zellen durch und umso leichter ist der Diabetes zu behandeln.

Nach ein paar Jahren kommen dann wieder belastende Faktoren dazu, etwa eine Infektion, und die  $\beta$ -Zellen büßen dann nach einiger Zeit ihre Funktion vollständig ein.

### Mögliche ätiologische Faktoren für den Typ 1 Diabetes mellitus:

#### *nicht genetisch:*

- virale Infektionen (Coxsackie, CMV)
- Säuglingsernährung (frühes Abstillen)
- perinatale Infektionen
- Toxine (Nitrosamine, Bafilomycin)
- Impfungen

#### *genetisch:*

- Human leukocyte antigen (HLA) assoziiert (IDDM1)
- Nicht-HLA assoziiert (IDDM 2-xx)

Man versuchte in einer skandinavischen Studie, die viralen Infektionen durch verstärkte Impfung zu dämmen, das Diabetesrisiko stieg dadurch allerdings nur. Auch durch spätes Abstillen sank es nicht.

### Risiko für Typ 1 Diabetes mellitus:

Normale Subjekte	0,4%
Kinder	
mit betroffenen Vater	8%
mit betroffener Mutter	3%
Geschwister	
mit betroffenem eineiigem Zwilling	33%
mit betr. HLA-identischem Geschwister	15%
mit betr. HLA-haploidentischem Geschwister	5%
mit betr. Geschwister ohne HLA-Identität	1%

### Autoantikörper:

- IAA (Insulinautoantikörper)
- ICA (Inselzellautoantikörper)
- GAD (Autoantikörper gegen GAD)
- IA2 (Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase)

Das Risiko, Typ 1 Diabetes in den nächsten zwei Jahren zu entwickeln, wenn mehrere dieser Autoantikörper positiv sind, ist nahezu 100%. Die Tests auf solche Antikörper sind allerdings sehr teuer.

## **Patientenvorstellung**

Unser nächster Patient ist seit seinem 11. Lebensjahr Typ 1-Diabetiker und hat sich seitdem angewöhnt, nie Süßigkeiten zu essen. Er war Lehrer, ist jetzt im Ruhestand, und unternimmt regelmäßig stundenlange Höhenwanderungen in 2000-3000 Metern Höhe. Bei seinen Blutzuckermessungen kommen dann oft sehr hohe Werte heraus, was darauf zurückzuführen ist, dass er sich dabei überanstrengt hat, so dass über Katecholamine usw. der Blutzucker wieder gesteigert wird. Er spritzt sich dann halt immer entsprechend Insulin nach (beim Essen 3 Einheiten Insulin pro BE = Broteinheit), und alles ist wieder gut.

Dem Patient geht es immer noch sehr gut, abgesehen von seinen kleinen „Wehwehchen“, die sich über die Jahrzehnte bei ihm herauskristallisiert haben. Er hat eine Retinopathie und wird immer wieder gelasert (hat aber noch einen Visus von 1,0, der Visus geht auch als allerletztes runter), eine Polyneuropathie und eine angehende Polynephropathie.

Die Blutdruckwerte von Diabetikern sollten in Ruhe immer unter 130/85 sein, deshalb misst er auch ständig seinen Blutdruck.

Der zweite Patient in dieser Stunde beschreibt seine Krankheit so: Er fing auf einmal an, zu erbrechen; er hat bisher nie Medikamente genommen. Seine Mutter hat einen Altersdiabetes, er selbst ist jetzt 77. Der Manifestationsgipfel des Diabetes 2 ist 55-65 Jahre, deshalb „Alterszucker“.

Er wurde in die Notaufnahme eingeliefert, wo sein Blutzucker nicht bestimmt werden konnte, da er über der Grenze von 1200mg/dl Blutzucker war! Zusätzlich hatte er eine Hyperkaliämie, im Gegensatz zur sonst zu erwartenden Hypokaliämie, da bei ihm die Niere schon überhaupt keine Flüssigkeit mehr filtrierte (prärenales Nierenversagen, Dysurie). Durch das Erbrechen ging allerdings Flüssigkeit verloren, so dass er einen hyperosmolaren Schock erlitt.

Jetzt scheidet er extrem viel Urin aus, vor zwei Tagen noch 8,6 Liter am Tag: Nierenschaden im Anschluss an ein hyperosmolares Nierenversagen.

Was erstaunlich an diesem Fall ist, ist, dass sich der Typ 2-Diabetes so rasant vorstellt. Es schließt sich jetzt eine vernünftige Ernährungstherapie an, so dass man möglichst ohne viele Medikamente (er hatte schon einen kleinen Herzinfarkt und halt das akute Nierenversagen, so dass alle Medikamente ein gewisses Risiko darstellen) einen guten Blutzucker einstellen kann.

## Ernährung

Es gibt heute keine „Diät“ mehr, nur noch „Ernährungsberatung“. Auch der „Diätkäfig“ von früher ist nicht mehr nötig, Diabetiker sollten sich allerdings möglichst fettarm ernähren, dafür kohlenhydratreich. Sie müssen sich nicht mehr zurückhalten, sondern sollen sich eher an Kartoffeln, Nudeln oder wasauchimmer sattessen. Sie sollten allerdings vor allem komplexe Kohlenhydrate mit einem niedrigen glykämischen Index essen. Umso einfacher die Kohlenhydrate sind, umso höher der glykämische Index, d.h. umso schneller werden sie vom Darm resorbiert und ins Blut aufgenommen, wo sie den Blutzuckerspiegel erhöhen. Glucose hat dementsprechend den größten glykämischen Index und sollte von Diabetikern nicht allzu häufig in großen Mengen gegessen werden.

Die „gesündesten“ Nahrungsmittel für Diabetiker sind also vor allem Brot, Kartoffeln, Reis, Nudeln usw., zuckerhaltige Nahrungsmittel wie Bonbons, Kuchen, Obst usw. sollten sie nicht in großen Mengen essen, da sie den Blutzucker sehr schnell steigen lassen.

Geordnet nach höchstem glykämischem Index:

- Traubenzucker
- Obstsäfte
- Weißbrot, Mischbrot
- Milch- und Milchprodukte
- Vollkornbrot, Vollkornnudeln, Müsli
- Möhren, Kohlarten, Hülsenfrüchte

Wichtig: Bei gesunden Menschen, bei denen das Insulin im Pankreas produziert wird, gelangt es zuerst in die Pfortader und fließt durch die Leber, d.h. die Leber sieht eine viel höhere Insulinkonzentration als der Rest des Körpers. Bei Diabetikern, die Insulin spritzen, wird es subkutan nur langsam resorbiert, außerdem sieht die Leber keinen höheren Insulinspiegel als der Rest des Körpers.

Eine BE entspricht 10-12g Kohlenhydraten. Die Patienten arbeiten normalerweise mit BE-Austauschtabellen, um z.B. zu sehen, wieviele BE in einer Schade Brot enthalten sind. Es gibt heute keine Verbote mehr, sondern nur noch Empfehlungen, was gegessen werden sollte bzw. was am gesündesten ist, um keine Blutzuckerspitzen zu erhalten.

Diabetiker, die noch kein Insulin spritzen, müssen überhaupt nicht auf ihre BE's achten, sie sollte nur möglichst wenig Fett essen und sich vor allem vermehrt bewegen, also je nach körperlicher Verfassung so viel Sport wie möglich.

Bei 20-30 Minuten Sport verbraucht man ungefähr eine BE, aber jeder Diabetiker muss das selbst für seinen Körper und seine Sportarten ausprobieren, wie sich dann der Zucker entwickelt. Man sollte auf jeden Fall mit einem guten Zucker starten (über 120).

Eine BE entspricht ungefähr:

- 1 Scheibe Vollkorntoast
- 1/2 Scheibe Vollkornbrot
- 2 Kroketten
- 200ml Milch
- 100ml Fruchtsaft
- 12-14 Pommes
- 1 kleines Stück Pizza

Mit dem Alkohol muss man als Diabetiker aufpassen, da er zuerst (wegen enthaltenem Zucker) den Blutzucker hebt, dann aber durch Hemmung der Pyruvatdehydrogenase die Gluconeogenese behindert, so dass sie vor allem über Nacht einen heftigen Unterzucker bekommen können, sogar ohne Insulin gespritzt zu haben.

Man geht ungefähr davon aus, dass eine Insulineinheit den Blutzucker um 25mg/dl senkt.

Man braucht morgens mehr Insulin als mittags und abends (pro Broteinheit). Das liegt daran, dass die Glucokorticoide morgens höher sind als abends, und die wirken kontrainsulinär. Außerdem wirkt kontrainsulinär: Somatotropin (wird nachts ausgeschüttet), Glucagon, Katecholamine.

Viele Diabetiker brauchen nicht drei Insulineinheiten pro BE, sondern morgens zwei und mittags und abends eine; das sollte man am Anfang so geben, um sie nicht gleich in eine Hypoglykämie zu jagen.

# Klassifikation des Diabetes mellitus

I. Diabetes mellitus Typ 1 ( $\beta$ -Zellzerstörung, die zum absoluten Insulinmangel führt)

A. Immunologisch bedingt

B. Idiopathisch (in Europa selten)

II. Diabetes mellitus Typ 2 (reicht vom Vorwiegen der Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zum Vorwiegen des Sekretionsdefizits mit Insulinresistenz).

Wenn der Nüchternblutzucker über 126mg/dl liegt, wird ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt; ist dieser 2x über 200mg/dl nach einer Stunde, hat der Patient Diabetes. Wenn der Nüchternblutzucker zwischen 110mg/dl und 126mg/dl liegt, wird ebenfalls ein Glukosetoleranztest durchgeführt; man spricht dann von einer gestörten Insulinhomöostase, wenn er zwischen 140 und 200mg/dl liegt (auch zweimal). Man weiß aus Erfahrung, dass die Leute mit gestörter Insulinhomöostase meist in den nächsten paar Jahren auch einen Diabetes entwickeln.

1920 haben Banting & Best mit ihrem Experiment, bei dem sie Hunden mit herausoperiertem Pankreas den zermantachten Pankreas spritzten, herausgefunden, dass man aus Pankreas Insulin gewinnen und spritzen kann; die Hunde überstanden das, und wenig später hat es auch bei Menschen funktioniert. schon 1921 erhielten sie dafür den Nobelpreis.

## Patientenvorstellung

Unser nächster Patient kam in die Klinik, weil sein kleiner Fußzeh schwarz wurde... was ihn dann doch gestört hat. Außerdem gibt er an, dass er recht starke Schmerzen hatte. Auf Nachfragen sagt er, dass er einen Zucker hat.

Er gibt zu, dass er sich nur teilweise an die Ernährungsempfehlungen gehalten hat und die Blutzuckerwerte anfangs auch sehr selten kontrolliert hat, erst jetzt in letzter Zeit wieder öfter (kein Wunder, wenn er ins Krankenhaus kommt). Die Blutzuckerwerte früher anscheinend immer „so um die 200“.

Seit er in der Klinik ist, isst er praktisch nichts mehr, was aus der Klinikküche kommt, und es bringt ihm auch niemand Essen in die Klinik, trinken tut er aber reichlich (Nulldiät).

Laborwerte: Eiweißkonzentration 170mg/l, also keine große Nephropathie. Bei Nulldiät muss man auch gleich auf die Ketonkörper schauen, die sind ebenfalls nicht auffällig, also kann keine größere Azidose vorliegen (er riecht auch nicht nach Aceton...).

Das Empfinden am Fuß ist noch recht gut, er meldet sich zwar etwas zögerlich, wenn man den Fuß berührt, aber er merkt es jedesmal, die Neuropathie kann also noch nicht weit fortgeschritten sein.

Um die Durchblutung zu beurteilen, macht man zuerst mal einen Doppler, womit es sich nicht richtig beurteilen ließ, dann folgt die Angiographie, denn er hat auch eine zeitlang „gut geraucht“.

Sein Fuß ist hochrot, war aber noch viel schlimmer (rot-blau, alles entzündet), die Antibiotikatherapie hat gut angesprochen.

Der schwarze Fleck am kleinen Zeh (jetzt noch etwa 1cm Durchmesser) entstand sowohl durch die Entzündung als auch den Durchblutungsmangel mit Nekrose, dazu kommt die Drucknekrose durch enge Schuhe und langes Stehen, da Diabetiker oftmals den Schmerz bei schlechter Belastung nicht mehr spüren können.

## Konventionelle (CT), Intensivierte (ICT) Therapie, HbA<sub>1c</sub>

Das HbA<sub>1c</sub> ist das glykosylierte Hämoglobin, aus dessen Konzentration man die Blutzuckereinstellung der letzten ungefähr drei Monate ablesen kann.

## Neuropathie, autonome Neuropathie

Die größten Kosten durch Diabetes entstehen durch Probleme mit den Füßen und daraus folgenden Komplikationen (Amputation, langer stationärer Aufenthalt, offene Füße usw.). Die meisten Probleme entstehen nur auf Grund der diabetischen Polyneuropathie, so dass die Patienten ihre Fußprobleme nicht spüren (Schmerzunempfindlichkeit) und erst bemerken, wenn es schon fast zu spät oder zu spät ist.

Die Neuropathie kann sich in vielen Formen äußern, manche Patienten haben Störungen im autonomen Nervensystem, manche haben asymmetrische periphere motorische Monoparesen, manche symmetrische periphere Sensibilitätsausfälle, manche eine Oculomotoriusparese, ...

### Definition der diabetische peripheren Polyneuropathie:

- Vorhandensein von Beschwerden und / oder objektiven Krankheitszeichen einer Dysfunktion peripherer Nerven
- als Folge eines Diabetes mellitus
- und nach Ausschluss anderer Ursachen

### Mögliche Einteilungskriterien für diabetische Nervenschäden:

- akut - chronisch
- symmetrisch - asymmetrisch
- sensibel - motorisch - autonom
- symptomatisch - asymptomatisch
- schmerzhaft - nicht schmerzhaft

### Klinisch wichtige diabetische Neuropathien:

	<b>Sensibel symmetrisch</b>	<b>Motorisch asymmetrisch</b>	<b>autonom</b>
<b>Häufigkeit</b>	70-90%	10-20%	20-40%
<b>Pathogenese</b>	metabolisch	vaskulär	metabolisch
<b>Alter</b>	+	>50 LJ	+
<b>Geschlecht</b>	M = F	M >> F	M = F
<b>Diabetesdauer</b>	+	Nein	(+)
<b>Stoffwechsel</b>	+	Nein	(+)
<b>Retino- / Nephropathie</b>	+	Nein	+
<b>Verlauf</b>	schleichend	akut	schleichend
<b>Prognose</b>	keine Remission	Erholung	Fluktuation

Radikuläre motorische Mononeuropathien im Thorax-Abdominalbereich führen zu Vorwölbungen des Bauches, die auf den ersten Blick wie eine Hernie aussehen.

### Diagnostik der symmetrischen, sensiblen, peripheren Polyneuropathie:

#### Anamnese:

- Symptome ja / nein
- Positiv- / Negativ-Symptome
- Dauer, Progression, Tageszeit
- Qualität, Umstände
- Früheres Ulkus, Autonome Dysfunktion?

#### Inspektion:

- Hautfarbe / Temperatur / Durchblutung
- Schweiß-Sekretion
- Kallus / Blasenbildung
- Ulkus
- Infektion
- Fußgewölbe
- Muskelatrophie
- Deformierung

Oft führt die typische Krallenstellung durch zusätzliche motorische Störung zu einem Druck auf die Akren unten und in der Mitte der Zehen oben. Die meisten Ulcera entstehen aber am Metatarsale I und V.

Die Druckstellen und Nekrosen sollten nicht mit Mercurochrom behandelt werden, da es zytotoxisch wirkt und die Bildung von Granulationsgewebe und die Heilung unterbindet.

#### Neurologische Basisuntersuchung:

- Schmerz (Zahnstocher)
- Berührung (Tupfer, Monofilament)
- Vibration (C-128Hz-Stimmgabel)
- ASR (Hammer)
- Temperatur (Metall, fakultativ)
- tiefer Schmerz (Druck auf Zehennagel, fakultativ)

### Differentialdiagnose bei Verdacht auf diabetische PNP:

- Symmetrisch sensible Form
- Alkohol (~30%)
- Medikamente
- PAVK
- „Venenerkrankungen“
- „Rheuma“
- Pseudoclaudicatio intermittens
- Restless legs

### Indikationen für eine neurologische Konsiliaruntersuchung:

Wenn aller anders ist:

- Plötzlicher Beginn
- Rasche Progredienz
- Asymmetrischer Befall
- Motorische Störung
- Keine Retinopathie
- Keine Nephropathie
- Keine Makroangiopathie
- Gute Stoffwechseleinstellung

### Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie:

Diabetes mellitus führt zur Hyperglykämie, die zu Stoffwechselveränderungen in Nerven und / oder Vasa nervorum führen. Jetzt gibt es mehrere Hypothesen, die noch diskutiert werden:

- Polyol-Bildung in den Nervenzellen
- vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen
- Trophik: Wachstumsfaktoren werden gestört
- verminderte NO-Bildung, schlechtere Durchblutung
- Bildungsstörung von essentiellen Fettsäuren
- und einige mehr,

die alle zu Nervenschädigungen führen könnten oder können.

Als Therapie wird alles mögliche an Medikamenten angeboten, der Umsatzrenner zur Zeit in Deutschland ist Kelticon, zu dem gibts aber noch überhaupt keine Studie. Das Wichtigste ist tatsächlich die Früherkennung, da bei schon vorhandener Neuropathie einfach nichts mehr rückgängig gemacht werden kann, die Glomerula wachsen nicht nach, die Retina auch nicht, die zerstörten Nerven auch nicht, wenn der Schaden erst mal angerichtet ist.

Gut eingestellte Diabetiker haben nur ein halb so großes Risiko, diabetische Neuropathien zu entwickeln, jedenfalls bei Typ 1-Diabetikern.

### Schmerzbehandlung bei diabetischer Polyneuropathie:

- Physikalische Therapie
- Stoffwechseleinstellung
- Medikamente
  - trizyklische Antidepressive
  - Antikonvulsiva
  - der Rest hilft fast nicht und sollte höchstens am Schluss eingesetzt werden.

Trizyklische Antidepressiva sind am besten untersucht, wirken gut, sind sehr billig (paar Dutzend Cent pro Tag), verursachen aber am meisten Nebenwirkungen. Alpha-Liponsäure z.B. ist schlecht untersucht, wirkt ganz gut, hat keine Nebenwirkungen, kostet aber sauviel (etwa 8 Euro pro Tag).

### Autonome Störungen:

Im Prinzip können alle parasymphatisch und sympathisch innervierte Organe betroffen sein, auch die Haut (weite Kapillaren, trockene Haut). Diabetiker mit autonomen kardialen Störungen haben eine 5-6x höhere Mortalität als solche ohne Beteiligung des kardialen autonomen Systems.

## Standard-Untersuchungsmethoden für das kardiale autonome Nervensystem:

- Vagus: Frequenzantwort:
  1. Respiration
  2. Valsalva
  3. Aufstehen (Schellong'scher Stehversuch)
- Sympathicus: Blutdruckantwort
  1. Aufstehen
  2. Valsalva

Was man auch prüfen kann, ist die Magenmotilität mit einem Szintigramm, Ultraschall oder radioaktiv markiertem Zeug (<sup>13</sup>C).

Flüssigkeiten werden normalerweise sofort aus dem Magen entleert, mit einer „Halbwertszeit“ von etwa 20 Minuten. Feste Speisen werden normalerweise 20 Minuten überhaupt nicht aus dem Magen bewegt, danach wird der Magen linear entleert, bis er in etwa zweieinhalb Stunden wieder leer ist. Das Magenknurren danach kommt von den interdigestiven motorischen Komplexen bei leerem Magen.

## Therapiemöglichkeiten der diabetischen autonomen Neuropathie:

- Kausale Behandlung:
  - Normoglykämie
  - Wie bei symmetrischer PNP, aber nur unzureichend untersucht
- Symptomatische Behandlung
  - Orthostatische Fehlregulation
  - Magenentleerungsstörungen
  - Erektile Dysfunktion
  - Blasenentleerungsstörungen
  - Gastrointestinale Störungen

## **Schwangerschaft**

Während früher wegen der schlechten Einstellung Schwangerschaften überhaupt nicht möglich waren, ist dies heute bei Typ 1-Diabetikerinnen kein Problem mehr. Sie geht erstaunlicherweise sehr oft mit einem großen Motivationsschub bei der Diabeseinstellung einher. Während man bei jungen Mädchen oft schwere Probleme hat und den Zucker unten und oben nicht richtig eingestellt bekommt, funktioniert die Einstellung während der Schwangerschaft auf einmal.

Leider ist nach der Geburt das Kind statt dem Diabetes das Wichtigste, so dass der HbA<sub>1C</sub> dann gern von 5 wieder auf 8 hochgeht und neue Motivationsquellen gefunden werden müssen...

Im ersten Schwangerschaftsdrittel benötigt man weniger Insulin, da der Körper insulinempfindlicher wird, vor der Geburt steigt der Bedarf wieder an, direkt danach sinkt er für kurze Zeit auf fast Null.

## Gestationsdiabetes (GDM):

Definition: KH-Stoffwechselstörung, die erstmals in der Schwangerschaft aufgetreten oder diagnostiziert wurde.

Gestationsdiabetes ist die häufigste echte Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft, außerdem immer noch die dritthäufigste Ursache des intrauterinen Fruchttodes.

Diabetes	Typ 1	GDM
Frühschwangerschaft	ja	nein
vorgeschädigte Gefäße	ja	(nein)
bekannt	meist ja	meist nein

## Mütterliche Komplikationen:

- Präeklampsie
- Hypertonie
- Ketoazidose
- Hydramnion
- Vorzeitige Wehen
- Sektio

Frauen, die einen GDM aufwiesen, entwickeln sehr viel leichter im späteren Leben einen Typ 2-Diabetes; die Wahrscheinlichkeit ist im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach 11 Jahren um den Faktor 3,3 erhöht. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Adipositas präkonzeptionell: 6,8x. Beide Risikofaktoren kombiniert führt zu einem Risikofaktor von 26x der normalen Wahrscheinlichkeit, Diabetes Typ 2 zu entwickeln.

#### Peri- und neonatale Komplikationen:

- Polyhydramnion (~29%)
- Frühgeburt <34. SSW
- Intrauteriner Fruchttod
- Fetale Retardierung
- Makrosomie
- RDS
- Schulterdystokie (das Kind bleibt mit der Schulter an der Symphyse hängen wegen Riesenwuchs)
- Geburtstrauma
- Hypoglykämie

#### Fetale Wachstumsdynamik bei Diabetes:

Bei einem „leichten“ Diabetes erleben die Kinder meist eine Wachstumsbeschleunigung durch die erhöhte Versorgung mit Glukose, bei „schwerem“ Diabetes eher eine Retardierung, da die Gefäße der Plazenta geschädigt sind und sie minderversorgt wurden.

#### Einfluss der Hyperglykämie:

Das Fehlbildungsrisiko beträgt etwa 8% und ist damit um das 3-4fache erhöht; es ist abhängig vom Ausmaß der Hyperglykämie. Oft treten auf: Duodenalatresie, Hydrozephalus, Herzvitien.

Deshalb muss die schwangere Diabetikern ganz knapp eingestellt werden, am besten unter 126mg% Glucose, mit einem Tagesmittelwert von 85 bis 90mg%.

#### Folgen für das weitere Leben des Kindes:

Eine Hyperglykämie der Mutter führt zu einem gesteigerten Insulinbedarf des Kindes, der Stoffwechsel ist dauerhaft gestört („imprinting“). Dieses imprinting kann erstaunlicherweise sogar vererbt werden. Das Risiko, einen Diabetes 2 zu entwickeln, ist bei diesen Kindern deutlich erhöht.

## **Patientenvorstellung**

Bei unserer nächsten Patientin wurde im Alter von 6 Jahren auf Grund einer OP ein Diabetes Typ 1 vorgestellt; sie bekam dann sofort Insulin gespritzt, was bei Diabetes 1 ja richtig ist. Wegen des Alters kann es ja auch kein anderer Diabetes sein, sogar die seltenen Sonderformen fangen erst ab etwa 20 Jahren an. Sie bekam nur einmal morgens eine Spritze, also Mischinsulin, das auch kurz- und langwirkendem Insulin besteht. Dann hat man den ganzen Tag keine Möglichkeit mehr, auf Essen, Sport oder irgendwelche Krankheiten wie Erbrechen zu reagieren.

Sie befand sich also in dem sprichwörtlichen „Diätkäfig“, wenn sie noch Hunger hatte, wurde ihr gesagt, dass sie ihre BE-Ration für heute schon aufgebraucht hatte.

Im Alter von 13 Jahren brachte sie sich dann selbst in ein diabetischen Koma mit 1280mg/dl Blutzucker, indem sie Cola, Eis, Chips, alles in sich reingestopft hat; sie wurde dann auch ins Krankenhaus eingeliefert. Ab da fingen dann die Krankheitsfolgen an; schlimme Schmerzen in den Beinen, die sich medikamentös nicht kontrollieren lassen und einiges andere.

Später aß sie dann hauptsächlich sehr fett- und eiweißreiche Nahrung, womit sich der Blutzucker natürlich gut kontrollieren lässt, allerdings nahm sie natürlich zu, bis sie wie ein Catcher aussah...

1984 bekam sie ihr erstes Blutzuckermessgerät und dann auch eine (damals noch große und unhandliche) Version der Insulinpumpe. Die gab sie dann, als sie im Alter von 25 einen neuen Freund kennenlernte, wieder auf, um sie 1987, als es nicht mehr anders ging, wieder zu bekommen, das war dann schon die kleine und handliche Version.

Sie ist praktisch blind und kann nur noch hell und dunkel unterscheiden, wurde mehrfach gelasert und wegen grauem Star operiert. Den Blutzucker misst sie mit einem sprechenden Blutzuckermessgerät, außerdem hat sie jetzt einen Blindenhund, mit dem sie versucht, wieder mobil zu werden. Ihr größtes Problem ist, dass sie ihre Ernährung einfach nicht in den Griff kriegt (psychische Probleme), und ihr Blutzucker deshalb zwischen 40 und 600 schwankt. Ihr HbA<sub>1C</sub> ist entsprechend immer um 10-11 rum...

# Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist immer noch in Deutschland die häufigste Erblindungsursache.

Die Visusminderung ist bereits eine Spätfolge und häufig irreversibel. Das Lasern kann den Krankheitsverlauf nur stabilisieren, schon verlorene Sehkraft aber nicht wieder herstellen.

Man muss mindestens 5 Jahre zuckerkrank sein, um irgendeine Veränderung am Auge zu bemerken, und nach etwa 30 Jahren treten sicher Veränderungen am Augenhintergrund auf (im statistischen Schnitt haben dann 100% irgendeine Form der diabetischen Retinopathie).

Manche Patienten kommen auch primär zum Augenarzt, weil sie schlecht sehen, und dort wird dann erst der Diabetes entdeckt.

## Nicht proliferative diabetische Retinopathie:

- Milde Form: Mikroaneurysmen
- Mäßige Form: Mikroaneurysmen, Blutungen, harte Exsudate
- Schwere Form: Mikroaneurysmen in allen 4 Quadranten, Blutungen in allen 4 Quadranten, perlschnurartige Venen in mindestens zwei Quadranten, IRMA's in einem Quadrant (intraretinale Mikroangiopathien), zusätzlich viele harte Exsudate als Ausdruck der gestörten Blut-Retina-Schranke (Lipide). Über eine Laserbehandlung kann man dann schon nachdenken.

## Proliferative diabetische Retinopathie:

- Periphere Neovaskularisationen (große rote Knäuel bis in den Glaskörperraum hinein)
- Papillenneovaskularisationen

## Glaskörperblutung bei proliferativer diabetischer Retinopathie:

- Sieht für den Patienten aus wie ein Rußregen oder dunkle Flecken.
- Tritt immer auf, wenn proliferative diabetische Retinopathien nicht behandelt werden.
- Einblutungen in Taschen hinter dem Glaskörper mit Narbenbildung; das Problem ist, dass das Narbengewebe sich mit der Zeit zusammenzieht und der Glaskörper dadurch die Retina an den Stellen, an denen er angewachsen ist, in den Glaskörperraum hineinzieht. Dann muss operativ eingegriffen werden und die Stellen abgetrennt werden (Netzhautablösung).

## Proliferative diabetische Retinopathie - Faktoren:

- Diabetestyp (Typ 1 immer häufiger als Typ 2)
- Diabetesdauer
- HbA<sub>1c</sub>-Wert
- Blutdruck
- Nephropathie

## Panretinale Laserkoagulation:

- Man brennt Defekte in das Pigmentepithel, es entstehen lauter Mini-Skotome (= Gesichtsfeldausfälle).
- Das Gesichtsfeld ist ab der ersten Laserbehandlung eingeschränkt, da man natürlich auch die Nervenfasern, die über der Retina zum Sehnerv verlaufen, zerbrutzelt. Vor allem die Stäbchen werden geschädigt, so dass das Hell- / Dunkelsehen und das Bewegungssehen eingeschränkt ist, zudem leidet das Dämmerungssehen, so dass die Patienten blendungsempfindlich sind und sich sehr lange an dunkle Umgebungen adaptieren müssen, um etwas zu sehen.
- Eine panretinale Laserkoagulation kann das Risiko einer Erblindung um 50% senken, da sie Blutungen und Netzhautablösungen verhindert.
- Günstigster Zeitpunkt - vor dem Visusverlust
- Nebenwirkungen:
  - Einschränkung des Gesichtsfeldes
  - Störung des Dämmerungs- und Nachtsehens
  - Gelegentlich Abfall der zentralen Sehschärfe

## Vitrektomie:

Es wird eine Lichtquelle und ein Schneideinstrument mit 0,9mm Durchmesser in das Auge eingebracht. Zuerst muss man den ganzen Glaskörper ausschneiden, dazu bringt man dann eine richtige kleine Schere herein und schneidet die Bindungsstellen des Glaskörpers ab. Die hintere Glaskörper-Grenzmembran kann man gut erkennen, die dann abgezogen wird; dort wachsen die Gefäße entlang und an, deshalb treten beim Abziehen immer wieder kleine Blutungen auf.

Man verletzt dabei auch immer die Netzhaut, bei jeder Verletzung besteht die Gefahr der Netzhautablösung. Nachdem der Glaskörper abgelöst ist, wird eine Perchlorcarbonflüssigkeit „eingefüllt“, das sehr schwer ist, so dass die Netzhaut erstmal glatt anliegt. Dann können all die Stellen gelasert werden, an die man vorher nicht herankam, dann wird das toxische schwere Öl durch ein Silikonöl ausgetauscht. Da dieses eine andere Brechkraft als der Glaskörper hat, ist das entsprechende Auge erstens 6-7 Dioptrien weitsichtiger als vorher, zweitens sieht es alles etwas vergrößert. Dies kann, wenn es das einzige sichtige Auge ist, korrigiert werden, wenn beide sehen, ist der Größenunterschied ein Problem. Das Silikonöl muss langfristig gesehen entfernt werden, da es zu Linsentrübungen führt und zu einer leichten Augeninnendruckerhöhung. Die Patienten dürfen, solange sie Öl im Auge haben, immer nur auf der Seite schlafen, da das Öl sonst nach oben, gegen die Linse, schwimmt und sie in die vordere Augenkammer drückt, wodurch der Kammerwinkel zugeedrückt und der Schlemm'sche Kanal verschlossen wird, durch den normalerweise die Innenflüssigkeit resorbiert wird. Daraus resultiert ein höherer Innendruck, zunehmende Linsentrübung usw.

Wenn das Öl entfernt wird (und durch eine Elektrolytlösung mit normaler Brechkraft entfernt wird), bekommt ein Teil der Patienten wieder eine Blutung oder eine Netzhautablösung, die durch Silikonöl verhindert werden, da es so eine wahnsinnig hohe Oberflächenspannung hat. Wenn es dennoch zu einer Blutung kommt, läuft das Blut nie in das Öl hinein, sondern hinten unter das Öl und stört nicht.

## **Diabetes mellitus Typ 2: Adipositas, Insulinresistenz**

### Definition des Diabetes mellitus:

- Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both.

### Kriterien für die Diagnose „Diabetes mellitus“:

- Alt: Symptome und eindeutige Erhöhung des BZ  $> 140\text{mg/dl}$ , oder nach OGTT (oralem Glucosetoleranztest) nach 2h  $> 200\text{mg/dl}$
- Neu: Symptome und eindeutige Erhöhung des BZ ( $> 200\text{mg/dl}$ ); Nüchternblutzucker  $> 126\text{mg/dl}$  ( $7,0\text{mmol/l}$ )

Ein Nüchternblutzucker ab  $120\text{mg/dl}$  scheint gesundheitsschädlich zu sein, wie Statistiken zum relativen Auftreten verschiedener Krankheiten (z.B. Retinopathie) in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert zeigen.

### Diagnose des Diabetes mellitus - Aktuelle Beschwerden:

- Häufig: Durst, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, große Urinmengen
- Seltener: Pruritus genitalis, Heißhunger, Sehstörung

### Diagnose des Diabetes mellitus - Klinische Befunde:

- Akut: Exsikkose, Hautinfektionen, Azetongeruch, Hautrötung, Muskelschwund
- Chronisch: Fundusveränderungen, Arteriosklerose, Gangrän, Neuropathie, Xanthome, Katarakt

### Definition verschiedener Diabetesformen:

- Typ 1 A: Immungenese
- Typ 1 B: Idiopathisch
- Typ 2 („Altersdiabetes“)
- Andere DM-Formen
- Schwangerschaftsdiabetes

### Prävalenz des DM:

Die Prävalenz wird in den nächsten Jahren weltweit vor allem in den sich entwickelnden Ländern stark zunehmen. Das liegt natürlich vor allem an der veränderten Ernährung. Dafür gibt es viele Beispiele: Ob Südseeinseln, nordamerikanische Indianer oder andere Ureinwohner, bei diesen Völkern gab es *keinen* Diabetes, bevor sie von westlichen Gesellschaften „kolonisiert“ wurden. Seitdem es auf jeder Südseeinsel und in jedem Indianerreservat sozusagen einen McDonald's hat, stieg die Diabetesprävalenz bis auf 50%.

### Insulinresistenzsyndrom:

- Hyperinsulinämie
- Androide Adipositas (also am Bauch)
- Hohe LDL

### Pathogenese der Hyperglykämie beim DM Typ 2:

- Veränderte (reduzierte) Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse
- Gesteigerte Glukoseproduktion in der Leber, da die Glukoneogenese nicht mehr gebremst wird
- Verminderte Glukoseutilisation im Muskel
- *Hyperglykämie*

### Biphasische Insulinantwort auf Glukosereiz:

Schon der visuelle Stimulus des Essens lässt einen erhöht Insulin ausschütten. Sobald man dann anfängt, zu essen, kommt die erste, schnelle Phase, in der das gespeicherte, in der Bauchspeicheldrüse präformierte Insulin ausgeschüttet wird, dadurch wird die aufgenommene Glukose gleich in der Leber verstoffwechselt. Stundenlang dauert die zweite, langsame Phase, in der neues Insulin produziert wird.

Den Typ 2-Diabetikern fehlt die schnelle, erste Phase, die aufgenommene Glukose rauscht wie nix durch die Leber und macht eine Blutglukose über 200.

### Surrogat-Therapieziele bei der Behandlung des Typ 2-DM:

- $HbA_{1c} < 7\%$
- $BMI < 25\text{kg/m}^2$
- $RR < 130 / 85\text{mmHg}$
- Nichtraucher

Es gibt eine Versorgungs-Leitlinie für Diabetes mellitus Typ 2. Die Internet-Version davon gibt es unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)

Einfache Maßnahmen, wie Ernährungsberatung, Fettverbrennungs- und Bewegungsberatung, senken das Risiko einer Bevölkerungsgruppe, DM Typ 2 zu entwickeln, schon von 28% in der Kontrollgruppe auf 11% in der beratenen Gruppe.

Bevor Saccharose im Darm aufgenommen werden kann, muss sie von einem Enzym in Glucose und Fructose gespalten werden. Wenn man Acarbose isst, blockiert diese das Enzym, so dass die Saccharose nicht im Dünndarm aufgenommen werden kann; sie gelangt dann halt in den Dickdarm und wird von den dort vorhandenen Bakterien verstoffwechselt, vor allem zu Methan. Die Patienten bekommen Meteorismus und Flatulenz, nehmen aber nicht mehr viel Glukose auf. Ob das sinnvoll ist, darüber kann man sich streiten, in Tübingen wird die Acarbose nicht eingesetzt.

Sulfonylharnstoffe bewirken, dass die Insulinproduktion in der  $\beta$ -Zelle angekurbelt wird, sie funktionieren also nur, wenn die  $\beta$ -Zellen überhaupt noch funktionieren. Auf Dauer gesehen gibt es über viele Jahre so viele Sekundärversager, dass sie als langfristige Therapie nicht geeignet sind (Sekundärversager = anfangs funktioniert, dann irgendwann nicht mehr).

Metformin beeinflusst die Zuckerverwertung im Organismus. Patienten mit Nephropathie dürfen dieses Medikament allerdings nicht bekommen, auch Kontrastmittel darf man nicht geben, da dadurch gelegentlich eine Kontrastmittelnephropathie ausgelöst wird.

Die Haupt-Nebenwirkung von Metformin ist eine (wenn es sich anreichert lethale) Azidose durch gesteigerte Lactat-Spiegel. Es bewirkt als einziges Diabetesmedikament keine Gewichtszunahme.

Glitazone vermindern die Insulinresistenz über die Wirkung auf irgendeinen Kernrezeptor und wirken letztlich über eine Verbesserung der Glukoseverwertung und eine Hemmung der Lipolyse. Das Ganze ist unter dem Strich gesehen sehr gut, der Insulinspiegel geht runter, die Fette werden besser, das  $HbA_{1c}$  wird besser usw.

Als Haupt-Nebenwirkung macht es eine Gewichtszunahme um 3-6kg, und zwar vor allem durch Wassereinlagerung. Patienten mit Herzinsuffizienz dürfen es also nicht bekommen.

## **Patientenvorstellung**

Unser nächster Patient wurde vom Hausarzt am 13.3. ins Krankenhaus überwiesen, weil er einen Defekt am linken kleinen Zeh hatte. Antibiotika und orthopädische Schuhe haben die Sache in 2-3 Wochen behoben, dann ging er wieder nach Hause, und nach 3 Wochen wars wieder da. So ging das ein paarmal, bis man es endlich in den Griff gekriegt hatte... Dann, 10 Tage danach, hatte er auf einmal mit dem rechten Fuß „Malheur“; beim Ausziehen vom Strumpf war er feucht. Er ging zum Arzt und bekam eine orthopädische Strumpfhose, weil der ganze rechte Fuß rot und geschwollen war.

Er hatte immer wieder Kontrollen an beiden Füßen, sie werden immer abwechselnd besser und schlechter. Er bekam dann auch noch eine Wundrose am linken Fuß, worauf ihm im Krankenhaus ein Zinkleimverband verpasst wurde. Ein paar Tage später wurde der dann wieder vom Hausarzt entfernt und Antibiotika verschrieben; einen Tag später bekam er abends Schüttelfrost, 40,2°C Fieber und einen Blutzucker von 600. Am nächsten Morgen wurde er gleich von seiner Frau ins Krankenhaus gefahren, wo der Fuß geröntgt wurde: Der kleine Fußzeh war angefressen, d.h. Osteomyelitis. Der Fußzeh musste sofort notfallmäßig amputiert werden, da die Gefahr einer Vorfußphlegmone bestand. Jetzt hat er eine Fußorthese, die wie ein Skistiefel das Abrollen verhindert und dafür sorgt, dass er die Wunde am Vorfuß nicht ständig belastet.

Es wurde nicht nur der Fußzeh resiziert, sondern 2/3 des Os metatarsale (Metatarsale-Amputation).

Die OP ist jetzt 14 Tage her, das Fieber und der hohe Blutzucker haben aufgehört.

Am anderen Bein hat er nur noch zwei Zehen, d.h. das war jetzt nicht das erste Mal, dass er solche Probleme hatte.

Der Patient muss sich auch täglich um seine Füße kümmern und erhält alle 14 Tage medizinische Fußpflege mit Hornhautentfernung usw.

## Diabetisches Fußsyndrom

- ca. 4 Mio. Diabetiker in Deutschland
- 35-65% Risikopatienten
- Inzidenz DFS: 2-3%

Man sieht häufig zuerst am Os metatarsale V eine Druckstelle, das geht dann bis zur Resektion von allen bis auf die Großzehe und trotzdem noch weiteren offenen Wunden.

### Klinische Differenzierung DFS:

	<b>neuropathisch</b>	<b>ischämisch</b>
Lokalisation	plantar	Zehen, Ferse
Schmerzen	wenig - keine	schmerzhaft
Sensibilität	gestört	ungestört
Hautfarbe	rosig	blaß
Ödem	ja	nein
Hauttemperatur	warm	kalt
Fußpulse	vorhanden	keine
Knochen	Charcot-Fuß, Osteolysen	normal

### Diagnostik:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- tcpO<sub>2</sub> (transcutaner Sauerstoffpartialdruck, misst die Durchblutung in der Haut. >30mmHg ist gut, <30 ist schlecht)
- Doppler-Druck-Messung (Blutdruckmanschette um den Unterschenkel, Dopplersonde an den Fuß)
- Labor
- Mikrobiologie: Abstrich, PE
- Histologie
- nativ Röntgen, NMR
- Duplex, Angiographie (kann man die Gefäße auch gleich mit Ballondilatation aufdehnen), Phlebographie
- Vaskulitis-Diagnostik

### Algorithmus DFS:

pAVK → keine Fußpulse, tcpO<sub>2</sub> < 30mmHg → Angiographie → ggf. radiologische bzw. gefäßchir. Intervention  
 Neuropathisches Ulcus → Knöcherner Beteiligung, Osteomyelitis? ja → Resektion, nein → konservativ

### Therapie des Diabetischen Fußes:

- Débridement
- Infektkontrolle
- feuchte Wundbehandlung (geht gut ohne Narkose)
- Entlastung
- Diabeteseinstellung
- Prophylaxe

### Hinweise für Infektionen mit Anaerobiern:

- fauler oder foetider Geruch
- nekrotisches Gewebe bzw. Abszedierung

### Lokalchirurgische Sanierung:

- radikale Sanierung
- stadiengerecht
- Erhalt der plantaren Belastungsfläche: **Débridement minor** oder **Débridement major** (mit Knochenresektion)

Die Ausdehnung des Débridements wird vom Maß der Nekrose bestimmt!

Der Fuß wird nach der OP regelmäßig geduscht (Wunde ausduschen), das fördert die Granulation

## **St. Vincent Deklaration, DCCT, Kumamotostudie, UKPS**

Bis in die 90er Jahre hat man in der Diabetologie mehr oder weniger ohne System vor sich hingewurstelt. Bis dahin war es völlig umstritten, ob eine gute Stoffwechseleinstellung überhaupt irgend etwas gibt. Viele angesehene Diabetiker haben davor gewarnt, dass man bei einer guten Stoffwechseleinstellung immer auch Hypoglykämien kriegt, wobei jedesmal graue Substanz verloren geht.

### Echte Therapieziele bei der Behandlung des Typ 2-Diabetes:

- Verbesserung der Lebensqualität
- Symptomfreiheit
- Prävention von akuten Komplikationen
- **Prävention von chronischen Komplikationen???**
- Beseitigung von begleitenden Gesundheitsstörungen
- Senkung der Mortalität

Die geschätzte Prävalenz etwa des offenen Fußes liegt in Deutschland bei 138.000, es werden ca. 27.900 Amputationen durchgeführt, die allermeisten auf Grund von Diabetes.

### Saint Vincent Deklaration:

Damals (1989) trafen sich WHO-Leute und alle möglichen Gesundheitspolitiker in St. Vincent, und beschlossen folgendes.

### 5-Jahres-Ziele der Saint Vincent Declaration:

- Blindheit auf Grund von Diabetes um 1/3 reduzieren
- Nephropathie um 1/3 reduzieren
- Amputationen um 1/2 reduzieren

Dann haben sie gemerkt, dass sie gar nicht wusste, wieviele solche Fälle überhaupt auftraten. Insofern hatte die Deklaration einen Sinn, da man ab da richtige epidemiologische Studien zu Diabetes durchgeführt hat.

### Surrogatendpunkte:

In Studien schaut man oft auf einen sog. Surrogatendpunkt anstatt auf den echten klinischen Endpunkt. Das hat den Vorteil, dass man nicht ganz so viele Studienteilnehmer braucht und die Studie über recht kurze Zeit durchführen kann. Z.B. führte man die CAST-Studie bei Patienten mit KHK durch, bei der man davon ausging, dass das Verhindern von ventrikulären Extrasystolen (VES) die Mortalität verringert. Das Surrogatziel hat man in der Zeit der Studie mit Medikamenten erreicht, aber der echte klinische Endpunkt war, dass diese Patienten häufiger starben als solche ohne Behandlung und mit mehr VES.

### US Diabetes prevention program (DPP):

Ähnlich der finnischen Studie (siehe weiter oben) beriet man einer Gruppe, den „Lifestyle“ zu ändern (mehr Bewegung, fettarme Ernährung usw.), eine andere Gruppe erhielt Metformin, eine Dritte ein Placebo.

Die Diabetesinzidenz pro Jahr lag dann bei

- Lifestyle 4%
- Metformin 7%

- Placebo 11%

RRR heißt relative Risiko-Reduktion.

Unter intensivierter Therapie (wie sie auch Prof. Schmülling durchführt, mit ständigem Blutzuckermessen und Insulinspritzungen) war der HbA<sub>1c</sub>-Spiegel der Gruppe bei um die 7, bei der konventionellen Therapie in der Kontrollgruppe bei 9, also sehr viel schlechter, deshalb wurde die Studie nach 6 Jahren abgebrochen, da die unterschiedliche Behandlung nicht mehr vertretbar war. Auch der Prozentsatz der Spätfolgen war nur bei ungefähr einem Drittel wie bei der Gruppe mit konventioneller Therapie.

Das Problem an der ICT ist, dass bei besserer Einstellung auch häufiger Hypoglykämien auftreten, aber das müsste sich bei guter Schulung der Patienten in den Griff kriegen lassen.

Ist der Aufwand vertretbar?

<b>DM-D</b>	<b>NP/100J Konv. (%)</b>	<b>NP/100J Int. (%)</b>	<b>RRR (%)</b>	<b>ARR (%)</b>	<b>NNT</b>
2,6	9,8	3,1	69	6,7	15
8,8	16,1	7,0	57	9,1	11

RRR = relative Risikoreduktion, um wieviel Prozent verbessert sich die Risikominderung

ARR = absolute Risikoreduktion, wieviel Prozent weniger Patienten insgesamt bekommen die Krankheit.

NP/100J = Neuropathien pro 100 Jahre, also auch Neuropathien pro 1 Jahr pro 100 Patienten.

NNT = Number of patients needed to treat. Man muss also z.B. 15 Patienten behandeln, um bei einem das Auftreten mit der neuen Therapie zu verhindern.

Die ICT ist also im Vergleich zu anderen aufwendigen Verfahren eine sehr effektive Therapie.

Die Patienten gewinnen zwar kaum an Lebensdauer, aber sehr an Lebensqualität, da das Auftreten von schweren Komplikationen stark verzögert und verringert wird.

Auch die kumulativen Kosten einer Konventionellen vs. Intensivierten Therapie sind auf Dauer gesehen sehr günstig für die ICT. Ein gerettetes Jahr für einen Patienten kostet mit dieser Therapie ungefähr 28.000\$ (die Amis rechnen gern), das liegt etwa im Mittelwert ähnlicher Therapien und ist durchaus vernünftig.

Vor allem die mikroangiopathischen Komplikationen, also Retino- und Nephropathie, werden durch die Anwendung einer ICT verringert, die makroangiopathischen Komplikationen und die Sterblichkeit wurden nicht signifikant beeinflusst in Studien.

Einen sehr deutlichen Unterschied in der Komplikationsrate machte eine engmaschige Blutdrucküberwachung.

Das Risiko für Typ 2-Diabetiker, einen Herzinfarkt zu bekommen, liegt sogar noch etwas höher als das Risiko von Nicht-Diabetikern, die schon einen Herzinfarkt hatten und damit schon eine deutliche KHK haben. Eigentlich müsste also jeder Diabetiker Aspirin, Thrombozyten-Aggregationshemmer,  $\beta$ -Blocker usw. erhalten, da er noch gefährdeter ist als Patienten mit KHK.

Die wichtigen Studien hießen:

DCCT (zu Diabetikern Typ 1)

UK-PDS (zu Diabetikern Typ 2)