

Definition

- Gruppe von Stoffwechselkrankheiten mit Störung der Biosynthese von Häm mit Akkumulation oder vermehrter Ausscheidung von Porphyrienen.

Ursachen

- Primäre Porphyrien: genetische Disposition.
- Sekundäre Porphyrien: s. u.

Einteilung

Tabelle 167 Klassifikation der Porphyrien

Hepatische Porphyrien

- Akute hepatische Porphyrien:
 - akute hepatische Porphyrie mit Porphobilinogen-Synthetase-Defekt (autosomal-rezessiv): extrem selten
 - akute intermittierende Porphyrie (autosomal dominant): S. 468
 - hereditäre Koproporphyrinurie (autosomal dominant): selten
 - Porphyria variegata (autosomal dominant): selten
- Chronische hepatische Porphyrie = Porphyria cutanea tarda (autosomal dominant): S. 469

Erythro poetische Porphyrien (selten)

- Kongenitale erythro poetische Porphyrie = Morbus Günther (autosomal rezessiv)
- Erythro poetische = erythro hepatische Protoporphyrinurie (autosomal dominant)

Sekundäre Porphyrien

- Akute toxische Porphyrie bei Bleivergiftung
- Sekundäre Koproporphyrinurien (asymptomatisch): z. B. bei Lebererkrankungen, Alkoholintoxikation, Infektionen, Malignomen, hereditären Hyperbilirubinämien, Schwangerschaft, Diabetes mellitus u. a.
- Sekundäre Protoporphyrinämien (asymptomatisch): Anämien unterschiedlicher Ätiologie, Isoniazidtherapie u. a.

- Am häufigsten und wichtigsten sind:
 - *akute intermittierende Porphyrie*: S. 468
 - *chronische hepatische Porphyrie*: S. 469.

Ursachen – Epidemiologie

- Autosomal dominant vererbter Defekt der Porphobilinogen-Desaminase.
- Überwiegend symptomlose Anlageträger oder latent Erkrankte. Begünstigung der Manifestation durch: zahlreiche Medikamente, Alkohol, Infektionen, Operationen, Traumata, Psychostreß, Hypoglykämie.
- Prävalenz 5 – 10/100 000 Einwohner, Verhältnis Frauen : Männer = 3 : 1, Erkrankungsgipfel im dritten Lebensjahrzehnt.

Klinik

- **Abdomen:** kolikartige Schmerzen mit Übelkeit und Erbrechen, Obstipation.
- **Nervensystem:** psychische Veränderungen, Psychosen, zerebrale Krampfanfälle, Polyneuropathie mit Parästhesien, Extremitätenschmerzen und Paresen zunächst der Streckmuskulatur von Händen und Armen. Bei weiterem Fortschreiten Gefahr der Tetraparese und Atemlähmung.
- **Herz/Kreislauf:** arterielle Hypertonie, Tachykardie.

Diagnostik – Differentialdiagnose

- Urininspektion: rot nachdunkelnder Urin.
- Laboruntersuchung des Urins:
 - *Screening:* Porphobilinogenachweis (Hoesch- oder Schwartz-Watson-Test)
 - quantitative Bestimmung von Porphobilinogen (PBG, Norm: < 2 mg/d) und δ -Aminolävulinsäure (δ -ALS, Norm: < 6 mg/d) im 24-h-Urin (Lichtschutz!).
- ☑ **Beachte:** Bei positiver Diagnose Untersuchung von Familienangehörigen.
- **Differentialdiagnose:** andere Ursachen des akuten Abdomens (S. 166), Panarteriitis nodosa (S. 453), neurologische Erkrankungen, Bleivergiftung.

Therapie – Prognose

- Alkoholkarenz und Absetzen *porphyrinogener Medikamente:* Barbiturate, Diazepam, Sulfonamide, Pyrazolon-Derivate, Östrogene, Nitrofurantoin, Griseofulvin, Phenytoin, Phenylbutazon, Diclofenac, Halothan, Imipramin, Mebroamat, Clonidin, Theophyllin.
- Bei Bedarf „erlaubte“ *Medikamente:* ASS, Propranolol, Reserpin, Morphinum und Derivate, Chloralhydrat, Chlorpromazin, Atropin, Neostigmin, Procain, Digoxin, Penicilline, Tetracycline, Cephalosporine, Glukokortikoide.
- Bei akutem Porphyrrie-Syndrom (intensivmedizinische Überwachung):
 - Glukoseinfusionen (z. B. Glukose 40% 1000 ml/d über ZVK) + forcierte Diurese, Bilanzierung, engmaschige Elektrolyt- und Blutzuckerkontrollen
 - bei fehlender Besserung unter Glukosetherapie: Häm-Arginin (Normosang®) 3 mg/kgKG/d über 15 Min. i. v. an bis zu 4 aufeinanderfolgenden Tagen
 - Symptomatische Therapie:
 - Schmerzen: ASS oder Morphinderivate
 - Hypertonie, Tachykardie: Propranolol (z. B. Dociton®) 50–200 mg/d
 - Unruhe/Brechreiz: Chlorpromazin (z. B. Propaphenin®) 50–100 mg/d oder Chloralhydrat (z. B. Chloraldurat®) 1000–2000 mg/d
 - Infektionen: Penicilline, Tetracycline.
- Verlaufskontrolle: Kontrolle von Porphobilinogen und δ -ALS im Urin.
- Prognose: unter adäquater Prophylaxe und Therapie günstig.

Ursachen – Epidemiologie

- Autosomal dominant vererbter Defekt der Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase.
- Überwiegend symptomlose Anlageträger oder latent Erkrankte. Begünstigung der Manifestation v. a. durch Alkoholabusus ($\frac{2}{3}$ d. F.) und Östrogene.
- Prävalenz 20–50/100 000 Einwohner (häufigste Porphyrie), Verhältnis Männer : Frauen = 5 : 1, Erkrankungsgipfel jenseits des 40. Lebensjahres.

Klinik

- **Haut:** Hyperpigmentierung, Blasen- und Narbenbildung an lichtexponierten Stellen (v. a. Handrücken), erhöhte Vulnerabilität. Hypertrichose im Schläfen- und Jochbeinbereich sowie periorbital.
- **Leber:** evtl. Symptome einer chronischen Leberinsuffizienz (S. 380).
- **Assoziation mit anderen Erkrankungen:**
 - Diabetes mellitus (30%)
 - Dupuytren-Kontraktur (20%)
 - peptische Ulzera (20%)
 - seltener Kollagenosen, Leberkarzinome, chronische Niereninsuffizienz.

Diagnostik

- Urininspektion: dunkler Urin bei hohen Porphyrinmengen.
- Labor: Bestimmung der Gesamtporphyrine (Norm: < 150 µg/d) im 24-h-Urin (Lichtschutz). Zusätzlich Transaminasenerhöhung durch Leberschaden.
- Leberbiopsie (S. 80): Porphyrineinlagerungen (Fluoreszenzeffekt am Biopsiezylinder unter langwelligem UV-Licht), histochemische Untersuchung.

Differentialdiagnose

- Dermatologische Erkrankungen.
- Chronische Lebererkrankungen (vgl. S. 380).

Therapie – Prognose

- Alkoholkarenz, keine hormonelle Kontrazeption.
- Meiden von Sonnenlichtexposition bzw. Verwendung von Lichtschutzsalben.
- Therapie der Wahl: niedrigdosierte Chloroquintherapie (Nebenwirkungen: S. 442): z. B. jeden 2. Tag 1 Tbl. Resochin® Junior (80 mg), dadurch längerfristige Remissionsphasen möglich.
- Alternativ Aderlaßtherapie (500 ml/Woche): umstritten und bei Patienten mit Leberzirrhose wegen Proteinverlust kontraindiziert.
- Prognose unter Meidung von Alkohol, östrogenhaltiger Medikamente und exzessiver Sonnenlichteinwirkung günstig.

29.4 Gicht (Arthritis urica)

Definition

- Purinstoffwechselstörung mit krankhaften Organveränderungen infolge von Ablagerungen von Harnsäurekristallen (= *Urate*).

Ursachen – Epidemiologie

- Primäre Gicht (sekundäre Hyperurikämie: S. 471):
 - am häufigsten (> 99% d. F.) multifaktoriell vererbte primäre Verminderung der tubulären Harnsäureausscheidung mit Krankheitsmanifestation z. B. durch purinreiche Ernährung, Alkoholabusus, Fasten (Ketoazidose) u. a.
 - selten Überproduktion von Harnsäure z. B. beim x-chromosomal-rezessiv vererbten *Lesch-Nyhan-Syndrom* (primäre kindliche Gicht): Hyperurikämie, Gelenkerscheinungen, Niereninsuffizienz und ZNS-Symptome bei Knaben.
- Häufigkeit der manifesten Gicht: in Wohlstandsgebieten ca. 1–2% der Bevölkerung, bevorzugtes Auftreten bei Männern zwischen 40 und 60 Jahren.

Klinik

- **Symptomlose Hyperurikämie** (am häufigsten).
- **Akuter Gichtanfall**, Auftreten z. B. nach „Festessen“ oder Alkoholabusus:
 - perakute Monarthritis, typischerweise im Großzehengrundgelenk (*Podagra*) lokalisiert mit starken Schmerzen, Rötung, Schwellung und Überwärmung, zusätzlich Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl
 - weitere Lokalisationen: Knie-, Sprung- und Daumengrundgelenk
 - gelegentlich Befall mehrerer Gelenke (Oligoarthritis).
- **Chronische Gicht**:
 - *rezidivierende Arthralgien* oder Gichtanfälle und progrediente Zerstörung des Gelenks mit zunehmender Funktionsbeeinträchtigung
 - *Gichttophi* (= Uratablagerungen): weißliche subkutane Weichteilknoten häufig an der Ohrmuschel oder über dem Olekranon sichtbar (Farbbabb. 12)
 - *Nephrolithiasis* (S. 412) durch Uratsteine
 - *Uratnephropathie*: entweder langsam progrediente Niereninsuffizienz durch interstitielle Uratablagerungen und rezidivierende Pyelonephritiden oder akute Uratnephropathie durch massive Ausfällung von Harnsäure im Interstitium und in den Tubuli mit akuter Niereninsuffizienz (Ursache: akut vermehrter Harnsäureanfall bei gleichzeitig verminderter Flüssigkeitszufuhr).

Diagnostik

- Anamnese: Ernährungsgewohnheiten, Alkoholkonsum, Familienanamnese.
- **Hyperurikämie**: Harnsäure im Serum > 6,4 mg/dl.
- **Akuter Gichtanfall**: klinisch meist eindeutig, in unklaren Fällen Therapiever-such mit Colchizin (prompte Besserung).
- **Chronische Gicht**:
 - Klinik: Arthralgien, Gichttophie
 - Röntgen: Gelenkerstörung, gelenknahe Usuren, Osteophyten
 - bei Nephropathie im Frühstadium Albuminurie, später Erhöhung der Retentionswerte, Diagnostik bei Nephrolithiasis: S. 412.
- Gelenkpunktion mit Synovialanalyse (selten notwendig): Uratkristalle.

Differentialdiagnose

- **Sekundäre Hyperurikämie** (selten typische Gelenkerscheinungen):
 - sekundär verminderte renale Harnsäureausscheidung bei Niereninsuffizienz, Ketoazidosen (z. B. Fasten), Diuretikatherapie und Alkoholabusus
 - übermäßiger endogener Harnsäureanfall bei erhöhtem Zellumsatz: Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen, hämolytische Anämien, Chemo- und Strahlentherapie von Tumoren.
- **Mon-/Oligoarthritiden** anderer Genese: z. B. eitrige Arthritis (Punktat: Bakterien), Löfgren-Syndrom (S. 315), Lyme-Arthritis (S. 600), Arthritis gonorrhoeica (S. 602), Reiter-Syndrom/reaktive Arthritiden (S. 443).
- **Pseudogicht (= Chondrokalzinose)**: relativ häufig, meist Kniegelenke betroffen. Diagnose durch Nachweis von Calciumpyrophosphat-Dihydrat(CPPD)-Kristallen im Gelenkpunktat.
- Andere Erkrankungen, die mit Arthralgien einhergehen: S. 197.

Therapie des akuten Gichtanfalles

- Ruhigstellung des betroffenen Gelenks, Kühlung.
- Colchicin (Colchicum dispert® 0,5 mg/Drg.): Dosierung: initial 1 mg, dann 0,5 mg stündlich bis zum Abklingen der Schmerzen oder bis zum Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen (max. 8 mg/d), dann über 2–3 Tage 3 × 0,5–1 mg/d. Nebenwirkungen: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hautveränderungen, Alopezie, selten Agranulozytose, Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit.
- Alternativ: NSAR z. B. 4 × 50 mg Indometacin oder Diclofenac (S. 441).

Therapie und Prognose der chronischen Gicht und Hyperurikämie

- **Diät**: Alkoholkarenz, Körpergewichtsnormalisierung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, purinarmer Kost (z. B. wenig Fleisch, Innereien, Fisch, Linsen).
- **Medikation überprüfen**: z. B. bei Hypertonie statt Diuretika ACE-Hemmer.
- **Medikamentöse Behandlung**, indiziert bei manifester Gicht oder asymptomatischer Hyperurikämie > 9 mg/dl:
 - *Allopurinol* (z. B. Zyloric® 100|300 mg/Tbl.):
 - Dosierung: initial 300 mg/d (max. 3 × 300 mg/d), Dauertherapie 100–300 mg/d (Ziel: Harnsäure < 6,5 mg/dl), Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
 - Nebenwirkungen: initial Gichtanfalle (dann prophylaktisch 0,5 mg/d Colchicin über 2 Monate), Hauterscheinungen, Vaskulitis, Myalgien, gastrointestinale Symptome, Leukopenie, interstitielle Nephritis, Transaminasenanstieg (Arzneimittelinteraktionen: S. 122)
 - *Benzbromaron* (z. B. Narcaricin® 50|100 mg/Tbl.). Anwendung bei Unverträglichkeit von Allopurinol:
 - Dosierung: initial 25 mg/d über 1 Woche mit reichlich Flüssigkeit (3 l/d) und Alkalisierung des Urins (z. B. Uralyt U®, Dosierung nach Urin-pH z. B. 1–1–2 Meßlöffel) wegen Gefahr der akuten Uratnephropathie (s. o.). Dann Dauertherapie mit 50–100 mg/d
 - Nebenwirkungen: Allergien, Übelkeit, Brechreiz.
- Zu Beginn der Therapie Serum-Harnsäurekontrollen in 14tägigen Abständen.
- **Prognose**: unter adäquater Prophylaxe und Therapie günstig, sonst Gefahr chronischer Gelenk- und Nierenschäden.

29.5 Fettstoffwechselerkrankungen

Definition

- **Hyperlipidämie:** Erhöhung der Konzentration des Cholesterins, der Triglyzeride oder beider Lipide im Serum:
 - *Hypercholesterinämie:* Serum-Gesamtcholesterin > 240 mg/dl
 - *Hypertriglyzeridämie:* Serum-Triglyzeride > 200 mg/dl.
- ☑ **Beachte:** Die Normwerte schwanken in Abhängigkeit vom Alter, die therapeutischen Zielwerte in Abhängigkeit vom Arteriosklerosisrisiko (vgl. Tab. 172).
- **Hyperlipoproteinämie:** Fettstoffwechselstörung mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen (s. u.) und damit auch von Lipiden im Serum.

Epidemiologie

- 20–40% der Bevölkerung Mitteleuropas betroffen. Keine Geschlechtsdisposition. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Formen: vgl. Tab. 171.

Physiologie

- Klinisch bedeutsame Lipide sind die Triglyzeride als Energieträger und das Cholesterin als Zellmembranbaustein und Ausgangsmolekül der Steroidhormon- sowie der Gallensäuresynthese.
- Die Lipide werden im Blut aufgrund ihrer Wasserunlöslichkeit in Form von Lipoproteinen transportiert, welche aus Lipiden und Apolipoproteinen bestehen und nach ihrer Zusammensetzung und Dichteklasse in Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL eingeteilt werden (Tab. 168), was für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos von besonderer Bedeutung ist.

Tabelle 168 Einteilung der Lipoproteine

Dichteklasse	Zusammensetzung		Transportfunktion
	Cholesterin	Triglyzeride	
Chylomikronen	3%	90%	exogene Glyzeride vom Darm in extrahepatische Gewebe und zur Leber
VLDL (very low density lipoprotein)	15%	65%	endogene Glyzeride von der Leber in extrahepatische Gewebe
LDL (low density lipoprotein)	45%	10%	Cholesterin von der Leber in extrahepatische Gewebe
HDL (high density lipoprotein)	20%	5%	Cholesterin aus extrahepatischen Geweben zur Leber

- Entsprechend der physiologischen Funktion stehen erhöhte *LDL*-Cholesterinwerte in direktem Zusammenhang mit einer *beschleunigten Arteriosklerose-Entwicklung*. Entsprechend korrelieren hohe *HDL*-Cholesterinwerte mit einem *verminderten Arteriosklerose-Risiko* und umgekehrt.

Einteilung – Ursachen

- Die geläufige Einteilung der Hyperlipidämien nach *Frederickson* erlaubt zwar eine *phänotypische* Beschreibung der Hyperlipidämien, ist aber für die Praxis weniger geeignet, da sie keine Auskunft über die Ätiologie gibt und die prognostisch wichtigen HDL-Cholesterine nicht berücksichtigt: Tab. 169.

Tabelle 169 Klassifikation der Hyperlipoproteinämien (HLP) nach Frederickson

HLP-Typ	Plasmalipoproteine			Serumlipide		Typische Werte (mg/dl)	
	Chylo	VLDL	LDL	Chol	TG	Chol	TG
I	↑↑	–	–	↑	↑↑	320	4000
Ila	–	–	↑↑	↑↑	–	370	90
Ilb	–	↑	↑	↑	↑	350	400
III	chol.-reiche VLDL (IDL)			↑↑	↑↑	500	700
IV	–	↑	–	–	↑	220	400
V	↑↑	↑	–	↑↑	↑↑	700	5000

- Nach *ätiologischen* Gesichtspunkten können 3 Gruppen von Hyperlipidämien bzw. Hyperlipoproteinämien unterschieden werden:
- *physiologisch-reaktive Formen* mit leichter, durch Nahrungsaufnahme induzierter Erhöhung von Triglyzeriden und/oder Cholesterin
 - *sekundäre Hyperlipoproteinämien*: Tab. 170
 - *primäre Hyperlipoproteinämien*: Tab. 171.

Tabelle 170 Häufige sekundäre Hyperlipoproteinämien

Grundkrankheit/Ursache	Wesentliche LP-Erhöhung	HLP-Typ nach Frederickson
Diabetes mellitus Typ II, metabolisches Syndrom	VLDL (Chylo)	IV (V)
Alkohol	VLDL	IV
Medikamente: z. B. Thiazide, β-Blocker, Cortison	VLDL/LDL	Ila/Ilb/IV
Hypothyreose	LDL (IDL)	Ila (III)
Nephrotisches Syndrom	LDL (VLDL)	Ila, Ilb
Cholestase (Cholesterinerhöhung)	LpX	
Hepatitis	VLDL/LDL	IV/Ilb
Stress: Psycho-, Herzinfarkt, Traumata, OP etc.	VLDL	IV

LpX = abnormes cholesterinreiches Lipoprotein

29.5 Fettstoffwechselerkrankungen

Tabelle 171 Primäre Hyperlipoproteinämien

Erkrankung	wesentliche LP-Erhöhung	HLP-Typ nach Fredrickson	typ. Werte (mg/dl)	Häufigkeit
Hypercholesterinämie (hohes Arteriosklerose-Risiko)				
Polygene Hypercholesterinämie	LDL	IIa	C: 280	häufigste HLP
Familiäre Hypercholesterinämie (heterozygot)	LDL	IIa	C: 350–600	1 : 500
Familiärer Apo-B-100-Defekt (heterozygot)	LDL	IIa	C: 250–600	1 : 750
Kombinierte Hyperlipidämie (hohes Arteriosklerose-Risiko)				
Familiäre Typ-III-HLP (polygen)	VLDL-Remnants	III	T: 350–500 C: 400–700	1 : 5000
Familiäre kombinierte HLP (dominant)	VLDL/LDL	IIa/IIIb/IV	T: 100–500 C: 250–400	1 : 400
Hypertriglyzeridämie				
Familiäre Hypertriglyzeridämie (dominant)	VLDL (Chylo)	IV (V)	T: 500 C: 200	1 : 500
Familiärer Lipoproteinlipase- oder Apo-C-II-Mangel (rezessiv)	Chylo VLDL	I/V	T: 10 000 C: 500	sehr selten
Andere Fettstoffwechselstörungen (hohes Arteriosklerose-Risiko)				
Familiäre Hypoalphalipoproteinämie (dominant)	HDL-Cholesterin < 35 mg/dl			1 : 20
Lipoprotein(a) = Lp(a)-Hyperlipoproteinämie	Lipoprotein(a)-Spiegel > 30 mg/dl gelten als Risikofaktor für Arteriosklerose			häufig
Polygen = Zusammenwirken erblicher und exogener Faktoren (z. B. Ernährung)				

Klinik► **Hauterscheinungen:**

- *Sehnenxanthome*: knotige Schwellungen über den Achilles- und Fingerstrecksehnen
- *planare Xanthome*: an den Fingerzwischenfalten
- *Xanthelasma*: hellgelbe flache Knötchen an den Augenlidern (Farbabb. 10)
- *Arcus lipoides corneae*: ringförmige, weißliche Trübung der Hornhautperipherie bei Hypercholesterinämie (Farbabb. 11)
- *Eruptive Xanthome*: noduläre, erhabene rötliche Läsionen am Gesäß und Unterarmstreckseiten bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie
- *Handlinienxanthome*: gelborange Verfärbung bei familiärer Typ-III-Hyperlipidämie.

- **Fettleber:** bei Hypertriglyzeridämie.

Komplikationen

- **Arteriosklerose** mit erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, periphere AVK und apoplektischen Insult bei Hypercholesterinämie mit erhöhtem LDL-Cholesterin, erniedrigtem HDL-Cholesterin und bei Lipoprotein(a)-Hyperlipidämie.
- **Pankreatitis** bei Hypertriglyzeridämie > 500 mg/dl.

Diagnostik

- Screening: Gesamtcholesterin, wenn erhöht, weitere Diagnostik in Abhängigkeit von Vorerkrankungen, anderen Risiken und therapeutischen Konsequenzen.
- Anamnese:
 - Abschätzung des *kardiovaskulären Risikos*: Hinweise für koronare Herzkrankheit?, arterielle Hypertonie?, Diabetes mellitus?, Nikotingenuß?, familiäre Hyperlipidämien?
 - Hinweise für sekundäre Hyperlipoproteinämie: Alkoholgenuß?, Medikamente (S. 473)?, bekannte Nieren- oder Schilddrüsenerkrankung?
- Bestimmung von Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden nach > 12 h Nahrungs- und > 72 h Alkoholkarenz. Bestimmung des LDL-Cholesterin oder Berechnung nach der *Friedewald-Formel* (wenn Triglyzeride < 400 mg/dl): LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – (Triglyzeride/5).
- Ausschluß einer sekundären Hyperlipoproteinämie (S. 473) und Objektivierung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren:
 - Labor: Blutzucker-Profil, TSH-basal, Kreatinin, Bilirubin, aP, γ GT, GPT, Urinstatus, Fibrinogen (wenn erhöht, evtl. Risikofaktor), Lipoprotein(a)
 - RR-Messung, evtl. 24-h-Langzeit-RR, EKG, ggf. Belastungs-EKG
 - Abdomensonno: Arteriosklerose?, Cholestase?, Steatosis hepatis?
- Bei bestimmten Indikationen und Fragestellungen, insbesondere bei primären Hyperlipidämien, ergänzende Untersuchungen: z. B. Lipoproteinelektrophorese, Apolipoproteinbestimmung, LDL-Rezeptorbestimmung.

Therapieziele bei Hyperlipoproteinämien

- Triglyzeride < 200 mg/dl.
- Cholesterin in Abhängigkeit vom Arterioskleroserisiko: Tab. 172.

Tabelle 172 Therapieziele bei Hypercholesterinämie

	keine weiteren Risikofaktoren	mit weiteren Risikofaktoren	bei manifester Gefäßkrankheit (KHK)
Gesamtcholesterin	< 200 – 240 mg/dl	< 200 mg/dl	< 180 mg/dl
LDL-Cholesterin	< 160 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl	> 40 mg/dl	> 40 mg/dl

Risikofaktoren: Nikotin, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, KHK oder AVK in der Familienanamnese, männliches Geschlecht, Streß, Bewegungsmangel, hohes Fibrinogen- oder LP(a)

Therapie

- **Allgemeine Maßnahmen:** Therapie der Ursachen einer sekundären Hyperlipoproteinämie (Tab. 170, S. 473) und Behandlung bzw. Beseitigung von begleitenden Risikofaktoren (Tab. 172).
- **Diät:** Gewichtsnormalisierung (Sollgewicht: S. 134), Fettreduktion (Anteil < 30%), Ersatz tierischer durch pflanzliche Fette (Margarine, Olivenöl u. a.), Cholesterinzufuhr < 300 mg/d (Eier, Milchprodukte, Wurst meiden), Verzehr von Fischen mit hohem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren (z. B. in Lachs oder Makrele), Alkoholkarenz, statt schnell verwertbarer Kohlenhydrate (z. B. Zucker, Weißbrot, Kartoffelbrei) Vollkornprodukte mit komplexen Kohlenhydraten.
- **Regelmäßige körperliche Bewegung.**
- **Cholesterinsyntheseenzym (= CSE)-Hemmer = HMG-CoA-Reduktasehemmer,** bewirken eine LDL-Cholesterin-Senkung: Atorvastatin (Sortis® 10|20 mg/Tbl.) 10–80 mg/d, Cerivastatin (Lipobay® 0,1|0,2|0,3 mg/Tbl.) 0,1–0,3 mg/d, Lovastatin (Mevinacor® 10|20|40 mg/Tbl.) 10–80 mg/d, Pravastatin (Liprevil®, Pravasin® 10|20 mg/Tbl.) 5–40 mg/d, Simvastatin (Denan®, Zocor® 5|10|20 mg/Tbl.) 5–40 mg/d. Einnahme abends. *Nebenwirkungen:* gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Hauterscheinungen, Potenzstörungen, Hypersensitivitätsvaskulitis, Myositis, Transaminasenerhöhung, Blutbild-Veränderungen (CK-, Transaminasen-, BB-Kontrollen). *Kontraindikationen:* schwere Lebererkrankungen, Myopathien, Schwangerschaft, Stillzeit. *Arzneimittelinteraktionen:* S. 124.
- **Fibrate,** komplexe Wirkung, Senkung des Cholesterins und der Triglyzeride: Bezafibrat (Azufibrat®, Cedur® 400 mg/Drg.) 400 mg/d, Etofibrat (Lipo-Merz® 500 mg/Kps.) 500 mg/d, Fenofibrat (Lipanthyl®, Normolip® 250 mg/Kps.) 250 mg/d, Gemfibrozil (Gevilon®) 900 mg/d. Einnahme abends. *Nebenwirkungen:* gastrointestinale Beschwerden, Allergien, Myositis, Transaminasenerhöhung, Potenzstörungen, Gallensteinbildung. *Kontraindikationen:* schwere Lebererkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz. *Arzneimittelinteraktionen:* S. 125.
- **Anionenaustauscher,** bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterins: Colestyramin (z. B. Quantalan® 4 g/Btl.) 3 × 4–8 g/d, Colestipol (z. B. Cholestabyl® 5 g/Btl.) 3 × 5–10 g/d. Einschleichende Dosierung, Einnahme vor dem Essen mit reichlich Flüssigkeit. *Nebenwirkungen:* Völlegefühl, Übelkeit, Obstipation, Triglyzeriderhöhung. *Arzneimittelinteraktionen:* S. 122.
- **Nikotinsäurederivate,** senken LDL-Cholesterin und Triglyzeride: z. B. Acipimox (Olbemox® 250 mg/Kps.) 500–750 mg/d in einschleichender Dosierung. *Nebenwirkungen:* Juckreiz, Flush, Übelkeit, Transaminasenanstieg, Verminderung der Glukosetoleranz, Erhöhung der Serumharnsäure. *Kontraindikationen:* schwere Leber- und Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, Ulkuskrankheit, schlecht eingestellter Diabetes mellitus.
- **LDL-Apherese:** Elimination des LDL-Cholesterins. Durchführung bei schweren familiären Hypercholesterinämien mit besonders hohem Risiko.
- **Medikamentöser Stufenplan** (unter Berücksichtigung der Zielwerte: S. 475):
 - Basis: Diät, körperliches Training und Therapie der Grunderkrankung
 - *Hypercholesterinämie:* CSE-Hemmer (oder) Anionenaustauscher
 - *Hypertriglyzeridämie:* in schweren Fällen Fibrate (oder Nikotinsäure)
 - *kombinierte Hyperlipidämie:* Fibrate (oder Nikotinsäure), ggf. mit Anionenaustauschern.

Definition

- Heterogene Gruppe von Stoffwechselstörungen mit Erhöhung der Blutzuckerkonzentration bzw. Verwertungsstörung zugeführter Kohlenhydrate infolge eines absoluten oder relativen Insulinmangels.

Einteilung

Tabelle 173 Klassifikation des Diabetes mellitus

Primärer Diabetes mellitus (Verteilung in %):

Typ I = insulinabhängiger Diabetes mellitus (~ 10%)

Typ II = nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (früher „Altersdiabetes“)

- Typ IIa: ohne Adipositas (~ 10%)
- Typ IIb: mit Adipositas (~ 90%)
- MODY (Maturity onset diabetes of the young): in der Pubertät sich manifestierender, autosomal dominant vererbter Diabetes mellitus mit meist mildem, nicht insulinbedürftigem Verlauf (~ 1–2%)

Gestationsdiabetes (S. 486)

Sekundärer Diabetes mellitus (infolge anderer Erkrankungen: S. 478)

Pathologische Glukosetoleranz (S. 478)

- a: ohne Adipositas
- b: mit Adipositas

Ursachen des Typ-I-Diabetes

- Zerstörung der B-Zellen der Langerhansschen Inseln durch Autoimmunmechanismen infolge:
 - genetischer Prädisposition
 - exogener (Virusinfekt?) und unbekannter Faktoren.

Ursachen des Typ-II-Diabetes

- Verminderte Insulinsekretion oder herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinrestistenz) infolge:
 - genetischer Prädisposition (genetische Penetranz größer als bei Typ I)
 - exogener (v. a. Übergewicht!) und unbekannter Faktoren.
- Vorstufe des manifesten Typ-II-Diabetes ist häufig das *Metabolische Syndrom* (= Syndrom X): Glukoseintoleranz infolge peripherer Insulinresistenz mit *Hyperinsulinämie*. Dabei gehäuftes Zusammentreffen mit Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonie und stammbetonter Adipositas. Massiv erhöhtes Arteriosklerosierisiko. Circulus vitiosus: Hyperinsulinämie → Überernährung mit Verstärkung der Adipositas, Verminderung der Insulinrezeptoren → Verstärkung der Hyperinsulinämie bzw. nach Erschöpfung der B-Zellen-Kapazität manifesten Typ-II-Diabetes.
- Manifestationsfördernd sind: Gewichtszunahme, Schwangerschaft, Infektionen, Streß (z. B. OP, Traumata) und alle Ursachen des sekundären Diabetes mellitus.

29.6 Diabetes mellitus

- **Adipositas:** Grad I: BMI (S. 134) 25–30; Grad II: BMI 30–40; Grad III: BMI > 40. Ermittlung des *Fettverteilungsmusters* anhand des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang (Höhe Trochanter major) = waist to hip ratio (WHR). *Stammbe-tonte* Adipositas (erhöhtes Risiko): Männer: WHR > 1; Frauen: WHR > 0,85.

Ursachen des sekundären Diabetes mellitus

- **Pankreaserkrankungen:** akute oder chronische Pankreatitis, Z. n. Pankreasre-sektion, traumatische Schädigung, Tumoren, Hämochromatose.
- **Endokrine Erkrankungen** (kontrainsulinäre Hormone erhöht): M. Cushing, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Akromegalie, Glukagonom (sehr selten).
- **Medikamente:** z. B. Thiazid-Diuretika, Glukokortikoide.
- **Malnutritions-Diabetes:** Diabetes-Sonderform bei Unterernährung (3. Welt) entweder mit fibrokalkulöser Pankreatitis oder bei Proteinmangel.

Klinik

- Symptome abhängig vom Ausmaß des Insulinmangels, welche deshalb v. a. im Frühstadium häufig fehlen. Klinische Manifestation beim Typ-I-Diabetes rascher als beim Typ-II-Diabetes, welcher häufig zufällig bei einer Routineunter-suchung diagnostiziert wird.
- Allgemeine Leistungsminderung.
- Polyurie (osmotische Diurese), Polydipsie, Gewichtsverlust (Dehydratation).
- Inappetenz (häufiger bei Typ-I-Diabetes), Heißhunger (Hyperinsulinämie im Frühstadium des Typ-II-Diabetes).
- Vermehrte Infektanfälligkeit.
- Gehäufte Hautinfektionen mit schlechter Heilungstendenz, Pruritus.
- Sehstörungen.
- Nächtliche Wadenkrämpfe.
- Nachlassen von Libido und Potenz, Amenorrhoe.
- Bei älteren Patienten vermehrt auftretende Verwirrheitszustände, Schwindel und Stürze (Dehydration).
- Coma diabeticum: S. 488. Hypoglykämischer Schock: S. 490.

Diagnostik

- **Diagnose des Diabetes mellitus** durch *Blutzuckerbestimmung*:
 - Diabetes mellitus (Hyperglykämie): nüchtern > 120 mg/dl (6,7 mmol/l), postprandial > 180 mg/dl (10 mmol/l), bei kapillärer Blutabnahme post-prandial > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
 - Diabetes mellitus unwahrscheinlich: nüchtern < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
- **Diagnose der pathologischen Glukosetoleranz** durch *oralen Glukosetoleranz-test* (OGTT):
 - *Voraussetzungen:* keine kohlenhydratarme Kost 3 Tage vorher, keine diabe-togenen Medikamente, keine pathologischen Nüchtern-Blutzuckerwerte. Nach Magenresektion oder Malabsorptionsyndrom i. v. Glukosetoleranztest
 - *Durchführung:* 12 h nüchtern, dann Einnahme von 75 g Glukose oder Oligo-saccharidgemisch. Blutzuckerbestimmung nach 2 h (Tab. 174).

Tabelle 174 Kapilläre Blutglukosewerte in mg/dl (mmol/l)

	normal	pathologische Glukosetoleranz	Diabetes mellitus
nüchtern	< 100 (5,6)	< 120 (6,7)	> 120 (6,7)
2-h-Wert	< 140 (7,8)	140–200 (7,8–11,1)	> 200 (11,1)

- Urinzuckermessung: wesentliche Bedeutung nur noch im Rahmen des ambulanten Diabetes-Screenings durch den Patienten selbst.
- **Ergänzende Untersuchungen** nach Diagnosestellung und bei regelmäßigen Nachuntersuchungen (1–2 ×/Jahr) zur Erfassung von Spätkomplikationen und zur Therapiekontrolle: Tab. 175.

Tabelle 175 Regelmäßige Untersuchungen beim Diabetes mellitus

Körperliche Untersuchung: insbesondere Gewichtskontrolle, RR, peripherer Pulsstatus und Hauttemperaturvergleich, Fußinspektion, neurologischer Status einschließlich Testung des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest)

Labor: insbesondere Kreatinin, Triglyzeride, Urin auf Mikroalbumine (normal: < 30 mg/d) bzw. quantitative Eiweißbestimmung im 24-h-Urin.

HBA_{1c}- bzw. *HBA_{1c}*-Bestimmung: rückwirkende Beurteilung der Stoffwechsellage der letzten 2–3 Monate. Bei *HBA_{1c}* < 6,5% gute Blutzuckereinstellung

Augenärztliche Untersuchung: Erkennung und Verlauf einer Retinopathie

- Bei speziellen Fragestellungen (keine Routinediagnostik):
 - *Fruktosamin:* Aussage über mittleren BZ-Wert der letzten 2 Wochen. Bei guter Blutzuckereinstellung < 285 µmol/l
 - *C-Peptid* (Bestandteil des Proinsulins): erlaubt Aussage über die Funktion der Pankreas-B-Zellen.

Differentialdiagnose

- Passagere Hyperglykämien durch Streßsituationen: z. B. OP, Myokardinfarkt, Trauma etc. (Klärung durch Verlaufsuntersuchungen).
- Sekundärer Diabetes mellitus (Vorerkrankungen, Klinik), Medikamente: S. 478.

Spätkomplikationen

Tabelle 176 Übersicht über diabetische Spätkomplikationen

Makro- und Mikroangiopathie: KHK, pAVK, arterielle Hypertonie, zerebrale Ischämien, Retinopathie, Glomerulosklerose Kimmelstiel Wilson (diabetische Nephropathie: S. 480), ischämisches Fußsyndrom

Neuropathie: periphere sensomotorische Polyneuropathie, Mononeuropathie, autonome Neuropathie, neuropathisches Fußsyndrom

Infektanfälligkeit: besonders rezidivierende Haut- und Harnwegsinfektionen

Fettstoffwechselstörung: besonders Hypertriglyzeridämie und Fettleber

29.6 Diabetes mellitus

- **Diabetische Retinopathie:** häufigste Erblindungsursache in zivilisierten Ländern. Im Frühstadium symptomlos, daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen (alle 6–12 Monate). Erste Sehstörungen z. B. in Form von Schleier- oder Verschwommensehen. Stadieneinteilung:
 - „background“-Retinopathie: Mikroanerysmen, Makulaödem, „weiche“ Exsudate
 - präproliferative Retinopathie: avaskuläre Bezirke, ausgedehnte Hämorrhagien, „harte“ Exsudate, Cotton-wool-Herde
 - proliferative Retinopathie: Gefäßneubildungen, Glaskörpereinblutungen, Netzhautablösung.
- **Diabetische Nephropathie:** häufigste Todesursache beim Typ-I-Diabetes. Folge der diabetischen Mikroangiopathie (*Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson*) aber auch rezidivierender Harnwegsinfekte und interstitieller Nephritiden. Stadieneinteilung: Tab. 177.

Tabelle 177 Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie (nach Mogensen)

Stadium	Glomerulumfiltrat	Proteine im Urin (vgl. S. 193)	RR	Histologie
I	erhöht			Hypertrophie der Nephrone
II	normal/erhöht	normal bis geringe Mikroalbuminurie		Verdickung der glomerulären Basalmembran
III	normal	Mikroalbuminurie	(↑)	Glomerulosklerose
IV	eingeschränkt	Proteinurie	↑	Zunahme der Glomerulosklerose, Gefäßsklerose,
V	progred. Niereninsuffizienz	Proteinurie, evtl. nephrot. Syndrom	↑↑	verödete Glomeruli

- **Diabetische Neuropathie:**
 - *Periphere sensomotorische Polyneuropathie:*
 - zuerst Störungen der Tiefensensibilität und des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest), später zusätzlich strumpfförmige, nach distal zunehmende, meist symmetrische Herabsetzung der Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfindung
 - Hyporeflexie und motorische Störungen
 - *Mononeuropathie:* motorische Ausfallserscheinungen an peripheren Nerven und Hirnnerven (z. B. Fazialis, Abduzens oder Okulomotorius)
 - *Autonome Neuropathie:*
 - gestörte Pupillenmotorik
 - Herz-Kreislauf: Ruhetachykardie, verminderte Herzfrequenzvariabilität, orthostatische Hypotonie, „stummer“ Herzinfarkt
 - Magen-Darm: Dysphagie, Gastroparese (Völlegefühl), Obstipation, Diarrhoe
 - Urogenitalsystem: Blasenatonie (Restharnbildung), erektile Impotenz
 - Haut: Störung der Hautdrüsensekretion (trockene atrophische Haut)
 - Störung der hormonellen Gegenregulation bei Hypoglykämie.

- **Diabetisches Fußsyndrom:** pathogenetisch Folge der Angiopathie und/oder Neuropathie zusammen mit erhöhter Infektanfälligkeit. Wichtig für die Therapie ist die Unterscheidung zwischen primär neuropathischer oder primär ischämischer Genese: Tab. 178.

Tabelle 178: Diabetisches Fußsyndrom – Differenzierung

neuropathischer Fuß		ischämischer Fuß (S. 290)
evtl. nächtliche Schmerzen, Pelzigkeitsgefühl	Anamnese	Belastungs-, später Ruheschmerz
rosige Haut, Hyperkeratosen und schmerzlose Drucknekrosen oder -ulzera an druckbelasteten Stellen („Malum perforans“)	Inspektion	atrophisch-livide Haut, schmerzhafte Ulzera
warme, trockene Haut, vorhandene Fußpulse	Palpation	kühler Vorfuß/Zehen, fehlende Fußpulse
reduziertes Vibrationempfinden Dopplerdrucke > 60 mmHg (S. 42)	Basis-Diagnostik	unauffälliges Vibrationsempfinden, Dopplerdrucke < 60 mmHg (S. 42)

- *Prophylaxe:* optimale Diabeteseinstellung, passende bzw. orthopädische Schuhe, Vermeidung von Verletzungen und Druck, fachmännische Fußpflege, regelmäßige Vorsorgeuntersuchung
- *Therapie* (erfordert ausreichende Erfahrung):
 - *überwiegend neuropathisches Fußsyndrom:* Entlastung der Druckstellen (orthopädische Schuhe), bei Infektion Ruhigstellung und Antibiotika, Entfernung von nekrotischem Gewebe, Hornhaut und Schwielen, ggf. sparsame Amputation des betroffenen Knochens
 - *überwiegend ischämisches Fußsyndrom:* siehe unter Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit: S. 291.

Therapie – Übersicht

- **Patientenschulung:** Verlauf und Komplikationen des Diabetes mellitus, Bedeutung und Wirkung von Ernährung und körperlicher Arbeit, Abmessung und Herstellung der Diät, Erkennen und Beheben hypoglykämischer Zustände, Blutzuckerselbstkontrolle, Fußinspektion, Körperpflege, Insulininjektion u. a.
- **Regelmäßigen Nachuntersuchungen** (1–2 ×/Jahr) zur Erfassung von Spät komplikationen und zur Therapiekontrolle (S. 479).
- **Diät:**
 - *Nährstoffe* (Empfehlung prinzipiell auch für Nichtdiabetiker)
 - 15% Eiweiß, bei manifester Nephropathie eiweißarm (0,8 g/kgKG/d)
 - 30% Fett, bei Hyperlipidämie weniger, bevorzugt ungesättigte Fettsäuren
 - 55% Kohlenhydrate unter Vermeidung von rasch resorbierbaren Mono- und Disacchariden (Glukose, Saccharose). Berechnung nach *Proteinheiten (BE)*: 1 BE = 10–12 g KH. 1 g KH = 4,1 kcal = 17,2 kJ
 - *Nahrungsmenge* (Ziel: Gewichtsnormalisierung, Normalgewicht nach Broca bzw. BMI: S. 134), Energiebedarf/d (in kcal):
 - bei leichter körperlicher Arbeit: Sollgewicht × 30

29.6 Diabetes mellitus

- bei mittelschwerer körperlicher Arbeit: Sollgewicht \times 40
- bei schwerer körperlicher Arbeit: Sollgewicht \times 50
- *Nahrungsaufteilung*: Aufteilung in 3 Haupt- und 3 Zwischenmahlzeiten, insbesondere bei Therapie mit Sulfonylharnstoffen und bei konventioneller Insulintherapie (Vermeidung von Hypoglykämien). Bei intensivierter Insulintherapie (S. 486) flexiblere Aufteilung möglich.
- **Körperliches Training**: senkt Insulinbedarf und Blutzuckerspiegel. Grobe Richtlinie: 30 Min. Sport (\sim 100 Watt) benötigen 2 BE zusätzlich.
- **Orale Antidiabetika** (bei Typ-II-Diabetes): Kohlenhydratresorptionshemmer, Biguanide, Sulfonylharnstoffe (S. 483). Therapie-Stufenplan: Tab. 179.
- **Insulin**: konventionelle oder intensivierte Insulintherapie (S. 484ff).
- **Therapie der Komplikationen** z. B.:
 - *arterielle Hypertonie*: strenge Einstellung besonders bei diabetischer Nephropathie, hier bevorzugte Anwendung von ACE-Hemmern (S. 283), welche die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz verzögern
 - *Retinopathie*: z. B. Laserkoagulation, Glaskörperchirurgie
 - *Niereninsuffizienz*: S. 407
 - *diabetische Neuropathie*, symptomatische Behandlung: z. B. bei schmerzhaften Parästhesien Carbamazepin (S. 107) oder α -Liponsäure (z. B. Thioctacid® z. B. 250–500 mg/d in 250 ml NaCl 0,9% über 1–2 Wochen), bei Völlegefühl Prokinetika (S. 333)
 - *Fettstoffwechselstörung*: S. 476
 - *diabetisches Fußsyndrom*: S. 481.

Tabelle 179 Therapiestufenplan beim Typ-II-Diabetes

Basis: Gewichtsnormalisierung + Diabetesdiät + körperliches Training	
I.	Acarbose und/oder Metformin
II.	Sulfonylharnstoffe evtl. in Kombination mit I.
III.	Sulfonylharnstoffe + einmalige Mischinsulininjektion (max. 24 IE)
IV.	Konventionelle Insulintherapie mit 2 Mischinsulininjektionen oder bei ausreichender Patientenkooperation intensivierte Insulintherapie.

Orale Antidiabetika

- **Medikamente mit resorptionsverzögernder Wirkung** (Tab. 180): Hemmung der Kohlenhydratresorption, dadurch Verminderung des postprandialen Blutzuckeranstiegs. Vorteil: keine Hypoglykämie-Erzeugung, Nachteil: geringe und nur postprandiale Blutzuckersenkung. Indikation bei leichten postprandialen Hyperglykämien unter diabetesgerechter Diät.

Tabelle 180 Orale Antidiabetika mit resorptionsverzögernder Wirkung

Präparat	Dosierung
Acarbose (Glucobay® 50 100 mg/Tbl.)	1–3 \times 50–200 mg/d
Guar (Glucotard® 5 g Btl.)	1–3 \times 5 g/d (mit $\frac{1}{4}$ l kalter Flüssigkeit)
<i>Nebenwirkungen</i> : Völlegefühl, Übelkeit, Meteorismus, Flatulenz, Tenesmen, Diarrhoe. Dosierung einschleichend, Steigerung in Abhängigkeit der Nebenwirkungen. Beide Präparate kurz vor dem Essen einnehmen.	

- ▶ **Biguanide:** hemmen Glukoseresorption und Glukoneogenese, fördern Glukoseaufnahme in die Muskelzelle. Vorteil: keine Hypoglykämie-Erzeugung und damit auch keine Appetitsteigerung. Nachteil: Blutzuckersenkung geringer als bei Sulfonylharnstoffen, strenge Kontraindikationen. In Deutschland ist nur *Metformin* (GlucoPhage® 500|850 mg/Tbl.) zugelassen:
 - Dosierung: 1–3 × 850 mg/d nach dem Essen, einschleichen
 - Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Laktatazidose bei Mißachtung der Kontraindikationen
 - Kontraindikationen: Typ-I-Diabetes, Ketoazidose, periphere Hypoxie, Sepsis, Niereninsuffizienz (Krea. > 1,2 mg/dl), Leberfunktionsstörung, Alkoholabusus, Schwangerschaft, Reduktionskost, vor und unmittelbar nach Operationen.
- ▶ **Sulfonylharnstoffe** (Tab. 181): steigern Insulinsekretion bei noch erhaltener B-Zell-Restfunktion. Vorteil: Blutzuckersenkung effektiver als bei den anderen oralen Antidiabetika. Nachteil: Hypoglykämie-Erzeugung (insbesondere bei untergewichtigen, multimorbiden und hochbetagten Patienten) und Appetitsteigerung. Zu beachten sind außerdem zahlreiche relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten: Tab. 182.

Tabelle 181 Sulfonylharnstoffe

Präparat	HWZ (h)	max. Einzeldosis	Tagesdosis
Glibenclamid (z. B. Euglucon® N 3,5 mg/Tbl., Semi-Euglucon® N 1,75 mg/Tbl., Generika)	5	7 mg	1,75–10,5 mg
Glibornurid (Glutril®, Gluborid® 25 mg/Tbl.)	8	50 mg	12,5–75 mg
Glimepirid (Amaryl® 1 2 3 mg Tbl.)	8	6 mg	1–6 mg
Gliquidon (Glurenorm® 30 mg/Tbl.)	1,5	60 mg	15–120 mg
Glisoxepid (Pro-Diaban® 4 mg/Tbl.)	1,5–2	8 mg	2–16 mg

Dosierung einschleichend unter engmaschigen Blutzuckerkontrollen. Bei höherer Dosis Verteilung auf morgens ($\sim 2/3$) und abends ($\sim 1/3$).

Nebenwirkungen: Hypoglykämie, gastrointestinale Beschwerden, Allergien, Alkoholintoleranz, Transaminasenerhöhung, Blutbildveränderungen (Leuko-, Thrombopenie). *Kontraindikationen:* Typ-I-Diabetes, Ketoazidose, schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, Schwangerschaft, Sulfonylharnstoffallergie.

Tabelle 182 Arzneimittelinteraktionen der Sulfonylharnstoffe

Wirkungsverstärkung	Wirkungsabschwächung
β-Blocker, Clofibrat, Acetylsalicylsäure, Cumarinderivate, Alkohol, Ranitidin, Phenylbutazon, Reserpin, Clonidin, Sulfonamide	Thiaziddiuretika, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Gestagene, Nikotinsäurederivate

Insulin

- ▶ **Indikation:** Typ-I-Diabetes, Typ-II-Diabetes, wenn Diät + orale Antidiabetika nicht ausreichen oder bei bestehenden Kontraindikationen (z. B. Schwangerschaft), diabetisches Koma, perioperative Stoffwechselführung.
- ▶ **Bedarf:**
 - *Tagesbedarf* (bei Erwachsenen normalerweise ca. 40 IE): besteht aus dem nahrungsunabhängigen Basalbedarf und dem jeweils notwendigen Bedarf für die Nahrungsaufnahme
 - *erhöhter Insulinbedarf:* bei fieberhaftem Infekt, schwerer Hypertriglyzeridämie, Ketose, gestörter Resorption am Injektionsort, Vermehrung kontrainsulinärer Hormone (S. 478), Insulinresistenz durch neutralisierende Antikörper (Dosis > 100 IE/d) und Insulinpseudoresistenz (*Somogyi-Effekt:* reaktive morgendliche Hyperglykämie nach nächtlicher Hypoglykämie infolge zu hoher Insulin-Abenddosierung).
- ▶ **Applikation:** Injektion in Notfall- oder intensivmedizinischen Situationen intravenös, sonst subkutan in den Bauch (schnellere Resorption) oder den Oberschenkel (langsamere Resorption). Zur gleichen Tageszeit immer in den gleichen Bereich aber nicht an die gleiche Stelle injizieren (Gefahr von Lipodystrophien). Häufige Verwendung finden Injektionshilfen in Form von Pens (nachfüllbar) oder Einmalinjektionshilfen (z. B. Novolet®).
- ▶ **Nebenwirkungen:** Hypoglykämie (Überdosierung, zu geringe Nahrungszufuhr, vermehrte körperliche Aktivität, Alkohol), Lipodystrophien (bei wiederholten Injektionen an die gleiche Stelle), passagere Refraktionsanomalien, allergische Reaktionen (bei Insulinen tierischer Herkunft).
- ▶ **Arten** (Humaninsulinpräparate: Tab. 183):
 - *Normalinsulin = Altinsulin*, s. c. und i. v. applizierbar. Wirkung bei s. c.-Gabe: Beginn nach 25–30 Min. (Spritz-Eßabstand: 15–30 Min.), Maximum nach 1–2 Std., Dauer 5–6 Std.
 - *Verzögerungsinsuline*, meist *NPH-Insuline* (= Neutral-Protamin-Hagedorn, mit Normalinsulin mischbar), nur s. c. applizierbar. Wirkung: Beginn nach 60–90 Min. (Spritz-Eßabstand: 30–45 Min.), Maximum nach 4–6 Std., Dauer 10–20 Std. (erhebliche präparateabhängige Variationen)
 - *Langzeitinsuline*, nur s. c. applizierbar. Wirkung: Beginn nach 3–4 Std., Maximum nach 8–24 Std., Dauer 24–28 Std.
 - *Mischinsuline* aus Normal- und NPH-Insulinen, nur s. c. applizierbar. Wirkungsbeginn bei s. c.-Gabe nach ca. 25–30 Min. (Spritz-Eßabstand: 30 Min.), Maximum und Dauer vom Mischungsverhältnis abhängig
 - *Insulin lispro* (Humalog®): Kunstinsulin (Analog-Insulin) mit zwei, in der Reihenfolge vertauschten Aminosäuren (Lysin und Prolin). Wirkung bei s. c.-Gabe: Beginn nach 15 Min. (Spritz-Eßabstand nicht erforderlich), Maximum nach 0,5–1,5 Std., Dauer 2–5 Std., Anwendung bei intensiver Insulintherapie, medizinische Notwendigkeit und Vorteile umstritten.

Tabelle 183 Humaninsulinpräparate

Handelsnamen	Herstellerfirma
Normalinsuline:	
H-Insulin Hoechst	Hoechst
Huminsulin Normal	Lilly
Insulin Actrapid HM	Novo Nordisk
Insulin Velainsulin Human	Novo Nordisk
Mischinsuline (Verhältnis Normalinsulin : NPH-Insulin):	
Insulin Actraphane HM 10/90 (10 : 90)	Novo Nordisk
Insulin Actraphane HM 20/80 (20 : 80)	Novo Nordisk
Insulin Actraphane HM 30/70 (30 : 70)	Novo Nordisk
Insulin Actraphane HM 40/60 (40 : 60)	Novo Nordisk
Insulin Actraphane HM 50/50 (50 : 50)	Novo Nordisk
Insulin Mixtard 30/70 Human (30 : 70)	Novo Nordisk
Insulin Mixtard 50/50 Human (50 : 50)	Novo Nordisk
Depot-H-Insulin Hoechst (25 : 75)	Hoechst
Komb-H-Insulin Hoechst (50 : 50)	Hoechst
Depot-H15-Insulin Hoechst (15 : 85)	Hoechst
Huminsulin Profil I (10 : 90)	Lilly
Huminsulin Profil II (20 : 80)	Lilly
Huminsulin Profil III (30 : 70)	Lilly
Huminsulin Profil IV (40 : 60)	Lilly
Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline):	
Basal-H-Insulin Hoechst	Hoechst
Huminsulin Basal (NPH)	Lilly
Insulin Protaphan HM	Novo Nordisk
Insulin Insulatard Human	Novo Nordisk
Langzeitinsuline:	
Insulin Ultratard HM	Novo Nordisk

Die meisten Präparate enthalten 40 IE/ml (U40), wobei fast alle auch mit 100 IE/ml (U100) für Injektionshilfen (Pens) lieferbar sind.

Konventionelle Insulintherapie

- Therapieform bei nur eingeschränkt schulbaren (meist älteren) Typ-II-Diabetikern.
- Injektion von mindestens 2 Dosen eines Mischinsulins (Verhältnis Altinsulin : NPH-Insulin meist 30 : 70 bzw. 25 : 75), wobei ca. 2/3 der Gesamtdosis am Morgen und 1/3 am Abend jeweils 30 Min. vor dem Essen appliziert werden.
- Selten, bei geringerem Insulinbedarf (< 24 IE) oder bei Kombination mit oralen Antidiabetika ist auch *eine* morgentliche Injektion ausreichend.
- Aufgrund der Depotwirkung des Insulins muß zur Vermeidung von Hypoglykämien eine starre Diabetes-Diät mit 2 Zwischenmahlzeiten und 1 Spätmahlzeit zusätzlich zu den Hauptmahlzeiten eingehalten werden.

Intensivierte Insulintherapie (Basis-Bolus-Konzept)

- Substitution der basalen (mahlzeitenunabhängigen) Insulinsekretion (ca. 1 IE/h) und der für die Nahrungsaufnahme notwendigen Insulindosis. Applikation mit *Injektionstechnik* (am besten mit Pen) oder *Pumpentherapie*.
- **Vorteile:** ermöglicht nahezu normoglykämische Diabeteseinstellung, größere Flexibilität hinsichtlich Größe, Zeitpunkt und Anzahl der Mahlzeiten.
- **Voraussetzungen:** Bereitschaft des Patienten, Patientenschulung, ausreichende Erfahrung des betreuenden Arztes, engmaschige Blutzuckerselbstkontrollen durch den Patienten: mindestens vor allen 3 Hauptmahlzeiten und vor dem Schlafengehen (= 4 ×), in der Einstellphase auch nachts (3 Uhr).
- **Dosierungsrichtlinien** bei Injektionstechnik z. B. mit 2 Pens:
 - *Basalbedarf:* 40–50% der Gesamtdosis/d (meist 20–30 IE/d) mit 2 Dosen NPH-Insulin z. B. um 8 und um 22 Uhr
 - *Mahlzeitenbedarf:* abhängig von BE und Tageszeit (auch individuelle Unterschiede): Frühstück 1,5–2,5 IE/BE, Mittagessen 1 IE/BE, Abendessen 1–1,5 IE/BE
 - Je nach Tagesablauf kann die morgentliche NPH-Dosis zusammen mit der Altinsulindosis vor dem Frühstück injiziert werden. Bei Frühaufstehern entsprechende Kombination vor dem Abendessen.

Diabetes und Schwangerschaft

- **Definitionen:**
 - *Gestationsdiabetes:* erstmals während einer Schwangerschaft auftretende Störung der Kohlenhydrattoleranz mit erhöhtem Risiko, später einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln. Wegen häufig fehlender Klinik Screening mittels Glukosetoleranztest in der 24.–28. SSW sinnvoll
 - *Schwangerschaftsdiabetes:* bei einer Schwangerschaft bereits vorbestehender Diabetes mellitus.
- Wegen erhöhter Komplikationsrate (z. B. häufiger EPH-Gestose und Harnwegsinfekte, beim Fetus Makrosomie und Hydramnion mit höherer perinataler Sterblichkeit) unter schlecht eingestelltem Diabetes ist während der Schwangerschaft eine besonders sorgfältige Stoffwechselüberwachung erforderlich.
- Die Blutzuckerwerte sollten präprandial < 90 mg/dl (5 mmol/l) und postprandial < 120 mg/dl (6,7 mmol/l) liegen. Werte > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) unbedingt vermeiden. HbA1 < 6,5%.
- Wenn eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist, intensivierte Insulintherapie (s. o.), keine oralen Antidiabetika.
- Im ersten Schwangerschaftsdrittel ist mit einer zunehmenden, später mit einer abnehmenden Insulinempfindlichkeit zu rechnen.

Probleme bei der Einstellung auf Insulin (Tab. 184)

Tabelle 184 Ursachen pathologisch veränderter Blutzuckerwerte

Blutzucker zu hoch	Blutzucker zu tief
<i>Frühmorgens</i> (z. B. 7 Uhr)	
Verzögerungsinsulin am Abend zuvor zu wenig oder zu früh? Spätmahlzeit zu reichlich? nächtliche Hypoglykämie (Somogyi-Effekt: S. 484)? Vorgehen: BZ-Messung um 2 Uhr, ggf. Insulindosis anpassen	Verzögerungsinsulin am Abend zu hoch? Spätmahlzeit zu gering? Alkoholgenuß?
<i>Nach dem Frühstück</i> (z. B. 9 Uhr)	
Spritz-Eß-Abstand zu kurz? Zu viel Kohlenhydrate zum Frühstück? Zu wenig Insulin vor dem Frühstück? Nüchtern-BZ bereits zu hoch? <i>Später Vormittag</i> (z. B. 11 Uhr): zusätzlich: zu wenig Basalinsulin morgens? Weniger körperliche Bewegung?	Zu wenig Kohlenhydrate zum Frühstück? Zu viel Insulin vor dem Frühstück? <i>Später Vormittag</i> (z. B. 11 Uhr): zusätzlich: Zwischenmahlzeit ausgelassen? Mehr körperliche Bewegung? Zu viel Basalinsulin morgens?
<i>Nachmittags</i> (z. B. 15 Uhr)	
Zu viel Kohlenhydrate zum Mittagessen? Zu wenig Normalinsulin zum Mittagessen? Zu wenig Basalinsulin morgens?	Zu wenig Kohlenhydrate zum Mittagessen? Zu viel Normalinsulin zum Mittagessen? Zu viel Basalinsulin morgens?
<i>Nach Mitternacht</i> (z. B. 2 Uhr)	
Zu viel Kohlenhydrate (Spätmahlzeit)? Weniger Bewegung am Abend? Zu wenig Insulin zum Abendessen?, Zu wenig Basalinsulindosis abends?	Zu wenig Kohlenhydrate (Spätmahlzeit)? Mehr Sport am Abend? Zu viel Insulin zum Abendessen? Abendliche Basalinsulindosis zu hoch oder zu früh?
<i>Blutzuckertagesprofil insgesamt verändert</i>	
Geänderte Eßgewohnheiten? Infekt? zusätzliche Medikamente (z. B. Diuretika, Glukokortikoide, Östrogene)? Auftreten einer Hyperthyreose? Wechsel des Injektionsortes (z. B. Lipodystrophie)? Weniger körperliche Aktivität?	Geänderte Eßgewohnheiten? Alkoholgenuß? Auftreten einer Hypothyreose? Auftreten einer diabetischen Nephropathie (verminderter Insulinbedarf)? Vermehrte körperliche Aktivität?

29.7 Coma diabeticum

Definition

- Störung der Bewußtseinslage als Folge einer schweren Stoffwechseldekompensation bei Diabetes mellitus.

Ursachen

- Erstmanifestation eines bisher unbekanntes Diabetes mellitus.
- Unterdosierung oder unterlassene Zufuhr von Insulin oder oralen Antidiabetika.
- Diätfehler.
- Erhöhter Insulinbedarf bei
 - Infektionen (häufig), Streß (z. B. Herzinfarkt, posttraumatisch, postoperativ)
 - Therapie mit diabetogen wirksamen Medikamenten (z. B. Thiazide, Glukokortikoide).

Klinik

- Zwei klassische Formen mit Übergängen:
 - *ketoazidotisches Koma*: typisch bei Typ-I-Diabetikern (Folge eines Insulinmangels)
 - *hyperosmolares Koma*: typisch bei Typ-II-Diabetikern (erhaltene Insulinsekretion, schwerer Flüssigkeitsverlust).
- Prodromi: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Polyurie, Polydipsie, Kollapsneigung, trockene Haut mit reduziertem Turgor.
- Evtl. Bauchschmerzen (*Pseudoperitonitis*) bei Ketoazidose.
- Azidoseatmung (Kußmaul-Atmung: S. 432) mit Azetongeruch bei Ketoazidose.
- Im fortgeschrittenen Stadium:
 - Bewußtseinstörung mit Somnolenz bis Koma
 - hypovolämischer Schock mit Blutdruckabfall und Tachykardie
 - Oligurie bis Anurie.

Diagnostik – Differentialdiagnose

- Labor:
 - Erstuntersuchungen: „Notfallprogramm“ (S. 9) einschließlich
 - Blutzucker, Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Na⁺, K⁺
 - Blutgasanalyse (S. 35, Differentialdiagnose der Azidose S. 432)
 - Urinstatus: Ketonkörper
 - biochemische Differentialdiagnose diabetischer Komaformen: Tab. 185.

Tabelle 185 Differentialdiagnose diabetischer Komaformen

	Ketoazidotisches Koma	Hyperosmolares Koma
Blutzucker	> 300 mg/dl	> 600 mg/dl
Serumosmolalität (S. 418)	≤ 320 mosm/kg	≥ 320 mosm/kg
pH-Wert im Blut	< 7,20	häufig normal
Basenüberschuß	< - 20	häufig normal
Keton im Urin	Ketonurie	kaum Ketonurie

- Zusatzuntersuchungen:
 - Phosphat
 - Lipase, CK, Ca⁺⁺, Transaminasen, TSH-basal.
- EKG, Röntgen-Thorax.
- **Differentialdiagnose:** Koma anderer Genese (S. 211).

Therapie

- **Intensivüberwachung:** Monitor, engmaschige RR-Messungen, ZVK (S. 66), ZVD-Kontrollen, Bilanzierung (Blasenkatheter), evtl. Magensonde, O₂-Gabe.
- **Rehydrierung** mit 0,9% NaCl-Lösung, bei Na⁺ > 155 mmol/l initial 1000 ml 0,45% NaCl-Lösung. Sobald BZ < 250 mg/dl NaCl-Lösung durch 5%ige Glukose ersetzen. Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom ZVD:
 - ZVD < 3 cmH₂O: 1000 ml/h
 - ZVD 3–8 cmH₂O: 500 ml/h
 - ZVD 8–12 cmH₂O: 250 ml/h.
- **Elektrolytausgleich:**
 - Na⁺: im Rahmen der Rehydrierung (s. o.)
 - K⁺-Substitution sobald Serum-K⁺ < 5 mmol/l:
 - K⁺ < 3 mmol/l: 20 mmol/h
 - K⁺ 3–4 mmol/l: 15 mmol/h
 - K⁺ 4–5 mmol/l: 10 mmol/h
 - In Abhängigkeit vom Phosphat Spiegel (s. u.) K⁺-Phosphat oder KCl
 - Phosphat-Substitution bei Serum-Phosphat < 1 mmol/l: ca. 40 mmol/24 h zusammen mit K⁺-Substitution (K⁺-Phosphat).
- **Insulingabe** als Altinsulin mit Insulinperfusor (S. 665). Dosis in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel: Tab. 186.

Tabelle 186 Altinsulindosierung in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel

Blutzucker (mg/dl)	Insulinbolus i. v.	Infusionsgeschwindigkeit
300–400	–	3 IE/h
400–500	8 IE	5 IE/h
> 500	12 IE	8 IE/h

- falls nach 2 h der BZ nicht um mindestens 10% des Ausgangswertes abgefallen ist, Dosis verdoppeln
- BZ-Senkung nicht schneller als 100 mg/dl/h
- Blutzucker zunächst nicht auf < 250 mg/dl senken. Bei BZ ~ 250 mg/dl Infusion von Glukose 5% und Reduktion der Dosis auf 2 IE/h oder Umstellung auf s. c. Gabe:

$$\text{Altinsulinmenge bei s. c. Gabe (IE)} = (\text{BZ in mg/dl} - 100) / 30$$

- **Vorsichtige Azidosekorrektur** bei pH < 7,1 mit Na⁺-Bikarbonat. Dosierung: Na⁺-Bikarbonat (mmol) = negativer Base excess × Körpergewicht (kg) × 0,1.
- Low-dose-Heparinisierung: z. B. 2 × 7500 IE/d Heparin s. c.
- Behandlung von Begleiterkrankungen (z. B. Antibiotikatherapie).
- **Kontrollen:** Blutzucker, K⁺, Na⁺, BGA, ZVD, Bilanz zunächst alle 1–2 h.

29.8 Hypoglykämie

Definition

- Blutzucker < 50 mg/dl.

Ursachen

- Beim Diabetiker:
 - Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffderivaten
 - verminderte Kohlenhydratzufuhr oder vermehrte körperliche Betätigung ohne Anpassung der Insulin- oder Sulfonylharnstoffdosis.
- Beim Nichtdiabetiker: Nüchternhypoglykämie bei Insulinom, schwerer Leberfunktionsstörung, Nebennierenrinden- oder Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Urämie, Anorexia nervosa.
- Alkoholabusus, Medikamente (z. B. Betablocker, ASS, Paracetamol, INH, Sulfonamide).
- Postprandiale Hypoglykämie bei Dumping-Syndrom (S. 341).

Klinik

- Heißhunger.
- Kaltschweißigkeit.
- Tachykardie.
- Neurologische Symptome: Verwirrtheit, Schwindel, Hyperreflexie, zerebrale Krampfanfälle, Halbseitensymptomatik, Somnolenz bis Koma.

Diagnostik – Differentialdiagnose

- Blutzuckermessung (Teststreifen): Werte meist < 50 mg/dl.
- Differentialdiagnose unklares Koma: S. 211.
- Zusatzuntersuchungen bei nachgewiesenen Spontanhypoglykämien von Nichtdiabetikern: Transaminasenbestimmung, Ausschluß eines Insulinoms (S. 370), TSH-basal, ACTH-Kurztest (S. 509).

Therapie

- Bei leichter Hypoglykämie 1–2 Stück Traubenzucker oder 4–8 Stück Würfelzucker oder 1 Glas gesüßter Fruchtsaft. Dann 1–2 BE (z. B. 1–2 Scheiben Brot).
- Bei Bewußtlosigkeit 40 ml 40%ige Glukose i. v., Wiederholung bis zum Aufwachen, danach Infusion von 10%iger Glukoselösung (BZ-Kontrollen). Bei Überdosierung von Sulfonylharnstoffderivaten protrahierten Verlauf der Hypoglykämie berücksichtigen.
- Wenn beim Bewußtlosen kein i. v. Zugang gelegt werden kann (z. B. Laienhelfer) Gabe von 1 mg Glukagon i. m. (Fertigspritzen im Handel).