

Diplomarbeit

**Blutzuckermanagement bei hospitalisierten PatientInnen mit
Diabetes mellitus Typ 2 während Nüchternphasen
Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Raphael Rainer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Frau Ass.Prof. Dr. Julia Mader

Herr OA Priv.-Doz. Dr. Johannes Plank

Graz, 12.03.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 12.03.2018

Raphael Rainer eh

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Abbildungsverzeichnis	4
2. Tabellenverzeichnis	5
3. Zusammenfassung	7
4. Abstract	9
5. Einleitung	10
5.1. Die Geschichte des Diabetes	10
5.2. Definition, Arten und Diagnostik des Diabetes	12
5.3. Die Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 2	14
5.4. Nicht-medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	16
5.5. Medikamentöse Therapie des Diabetes	17
5.5.1. Orale Antidiabetika	17
5.5.2. Insulin	19
5.6. Therapieziele generell	22
5.7. Therapieziele des Diabetes im Rahmen eines stationären Aufenthaltes ...	23
5.8. Perioperative Diabetestherapie	23
5.9. Diabetestherapie während nicht-operativer Nüchternphasen im Rahmen des stationären Aufenthaltes	27
5.10. Entwicklung des GlucoTab Algorithmus	28
5.10.1. Algorithmus am Papier	28
5.10.2. Integration des GlucoTab®-Algorithmus in ein elektronisches System	30
6. Material und Methoden	35
7. Ergebnisse	37
8. Diskussion	62
9. Literaturverzeichnis	68

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (50) Das GlucoTab® -System.....	31
Abbildung 2 Zeitspanne der Nüchternperioden	43
Abbildung 3 Boxplot der Blutglucosewerte bei normaler Ernährung.....	44
Abbildung 4 Boxplot der Blutglucosewerte in Fastenperioden.....	44
Abbildung 5 Hypoglykämien bei normaler Ernährung.....	47
Abbildung 6 Hypoglykämien bei Fastenperioden.....	47
Abbildung 7 Verabreichtes Insulin in Nüchternperioden und Perioden mit normaler Ernährung	48
Abbildung 8 Insulindosen und Blutglukose während Nüchternperioden und Perioden normaler Ernährung.....	49
Abbildung 9 Nüchternphasen gruppiert (n=131).....	50
Abbildung 10 Glukodynamikanalyse und Bolusinsulin bei einer verpassten Mahlzeit.....	52
Abbildung 11 Bolusinsulin und Blutglukose bei isolierter Nüchternepisode am Morgen (n=52).....	53
Abbildung 12 Differenzen von Glukosewerten an Tagen um die morgendliche Nüchternphase.....	54
Abbildung 13 Insulingabe in Abhängigkeit des Körpergewichtes während morgendlichen Nüchternphasen.....	55
Abbildung 14 Basalinsulingaben während morgendlicher Nüchternphasen.....	55
Abbildung 15 Empfehlung und Verabreichung von Basalinsulin während morgendlicher Nüchternphasen.....	56
Abbildung 16 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrektur und verabreichtem Insulin während morgendlicher Nüchternphasen (n=52).....	57
Abbildung 17 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrekturinsulin und verabreichter Insulindosis während morgendlicher und mittäglicher Nüchternphase (n=37).....	59

Abbildung 18 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrekturinsulin und verabreichte Insulindosis bei Nüchternepisode vom Morgen bis zum Abend (n=11).....	61
--	----

2.Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische Charakteristika.....	37,38,39
Tabelle 2 Diabetestherapie bei stationärer Aufnahme.....	39,40,41
Tabelle 3 Glukosekonzentrationen bei Ernährung vs. Nüchternphasen.....	44
Tabelle 4 Mittlere Glukosewerte der Nüchternphasen in Abhängigkeit der Ursache im Vergleich zu Tagen mit normaler Ernährung	45
Tabelle 5 Verabreichtes Insulin während Nüchternphasen und Phasen normaler Ernährung.....	47
Tabelle 6 Änderungen der GlucoTab®-Bolus Empfehlungen	49
Tabelle 7 Bolusinsulin und Blutglukose bei isolierter Nüchternepisode am Morgen (n=52).....	53
Tabelle 8 Blutglukosewerte und Insulindosen der PatientInnen während morgen- und mittäglicher Nüchternphase (n=37).....	58
Tabelle 9 Blutglukosewerte und Insulindosen der 11 PatientInnen welche eine Nüchternepisode vom Morgen bis zum Abend hatten.....	60

3. Zusammenfassung

Das Management der glykämischen Kontrolle von PatientInnen mit Diabetes mellitus während Nüchternphasen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes stellt eine Herausforderung im klinischen Versorgungsalltag dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Effektivität und Sicherheit einer Basis-Bolus-Insulintherapie bei hospitalisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 während Nüchternphasen zu untersuchen. Die Steuerung der Insulindosierung erfolgte dabei durch das elektronische Entscheidungsunterstützungssystem GlucoTab[®] mit integriertem Basis-Bolus-Algorithmus. Es erfolgte retrospektiv die Identifikation von PatientInnen mit vorhandenen Nüchternphasen, die im Rahmen von zwei klinischen Studien (ClinDiab04 und ClinDiab05) mittels GlucoTab[®] dokumentiert wurden. Anhand der mittleren Blutglukosewert, Anzahl der Glukosewerte im Zielbereich, Rate von hypoglykämischen Episoden und Insulindosen wurden detektierte Nüchternphasen mit Perioden normaler Ernährung verglichen.

Von insgesamt 191 PatientInnen wurden 91 (48%) PatientInnen (32 weiblich, 67,7 ± 12,0 Jahre, BMI 30,1 ± 5,7 kg/m², Diabetesdauer 15,3 ± 11,0 Jahre, HbA1c 66,7 ± 19,4 mmol/mol, Aufenthaltsdauer 10,0 ± 5,9 Tage) mit 131 Nüchternphasen während 975 GlucoTab[®]-Behandlungstagen inkludiert. Nüchternphasen traten am häufigsten isoliert am Morgen (n=52) oder über den Zeitraum vom Morgen bis Mittag auf (n=37). Im Vergleich zu Phasen normaler Ernährung war die mittlere Blutglukose (mg/dl) während Nüchternphasen signifikant reduziert 152,6 ± 37,5 vs. 158,4 ± 24,1 mg/dl (p 0,03). Die Anzahl der Glukosewerte im Bereich 70-180 mg/dl, (73,7% vs. 70,9%), war ebenso wie die Rate von leichten hypoglykämischen Episoden <70 mg/dl (1,35% vs. 1,91%) vergleichbar (jeweils für Nüchternphasen vs. Perioden normaler Ernährung). Schwere Hypoglykämien (<40 mg/dl) traten nicht auf. Die Bolusinsulindosis (18,0 ± 12,7 IE vs. 26,0 ± 17,1 IE) war in Nüchternphasen vs. Phasen normaler Ernährung deutlich reduziert, während die Basalinsulindosis (20,7 ± 13,2 IE vs. 22,2 ± 15,2 IE) vergleichbar war. Die Adhärenz zu Dosisvorschlägen des GlucoTab[®]-Algorithmus (Bolusinsulin: 96,0% vs. 96,2%, Basalinsulin: 96,1% vs. 96,1%, Nüchternphasen vs. Phasen normaler Ernährung) war vergleichbar hoch. Die Daten dieser Studie zeigen, dass mittels Basis-Bolus-Insulintherapie unter GlucoTab[®] eine sichere und effektive Glukosekontrolle während Nüchternepisoden bei hospitalisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 erzielt werden konnte

und der Einsatz des Systems als gut etablierte Entscheidungshilfe angesehen werden kann.

4. Abstract

Management of glycemic control in hospitalized patients with diabetes mellitus during fasting state is a challenge in clinical care. The present work aimed to investigate efficacy and safety of a basal bolus insulin therapy in hospitalized patients with diabetes mellitus type 2 during fasting conditions. GlucoTab®, an electronic decision support system with integrated basal-bolus algorithm, managed insulin dosing. Patients who participated in two clinical trials using GlucoTab® (ClinDiab04 and ClinDiab05) were retrospectively identified if fasting conditions were present. Phases of regular food intake were compared to fasting conditions for these patients with regard to mean blood glucose, time in target, hypoglycemic episodes and insulin doses.

A total of 191 patients were included in the two trials; of them 91 (48%) patients (32 female, 67.7 ± 12.0 years, BMI 30.1 ± 5.7 kg/m², diabetes duration 15.3 ± 11.0 years, HbA1c 66.7 ± 19.4 mmol/mol, length of hospital stay 10.0 ± 5.9 days) with 131 fasting phased during 975 GlucoTab® treatment days were included in the analysis. Fasting conditions were most common in the morning (n=52) or during the period from morning until noon (n=37). Compared to phases with regular food intake mean blood glucose (mg/dl) was significantly lower during fasting (152.6 ± 37.5 mg/dl vs. 158.4 ± 24.1 mg/dl; p=0.03). Percentage of blood glucose values in the range 70-180 mg/dl, (73.7% vs. 70.9%) as well as hypoglycemia rate <70 mg/dl (1.35% vs. 1.91%) was comparable (fasting vs. regular nutrition, respectively). No severe hypoglycemia (<40 mg/dl) occurred. Bolus insulin dose (18.0 ± 12.7 IU vs. 26.0 ± 17.1 IU) was lower during fasting vs. phases with regular nutrition, while basal insulin dose (20.7 ± 13.2 IU vs. 22.2 ± 15.2 IU) was comparable during both conditions. Adherence to GlucoTab® dose suggestions was comparably high (bolus insulin suggestion: 96.0% vs. 96.2%, basal insulin suggestion: 96.1% vs. 96.1%; fasting vs. regular food intake).

Data of the present analysis suggest that basal-bolus insulin therapy using GlucoTab® enables safe and efficacious glucose control in hospitalized patients with diabetes mellitus type 2 during fasting conditions. GlucoTab® can be considered a well-established decision support system for hospital diabetes management.

5. Einleitung

5.1. Die Geschichte des Diabetes

Um eine Krankheit mit übermäßiger Harnausscheidung geht es schon im Ägypten der Antike ca. 1500 v. Chr. Die Bezeichnung dieser Krankheit, wie wir sie heute kennen, wurde von Demetrios aus Apamaia geprägt. Der Wortstamm des im 2. Jahrhundert v. Chr. entstandenen Terminus stammt aus Griechenland. Das Wort „diabeinein“, was so viel wie ausschreiten bedeutet, bildet neben anderen Namen die Bezeichnung der Erkrankung. Auch Galen, welcher im 2. Jahrhundert n. Chr. lebte, beschäftigte sich mit Diabetes, wobei er dachte es würde sich um eine Nierenerkrankung handeln. Niemand bemerkte damals den süßen Geschmack des Harns der Betroffenen.

Das Mittelalter bietet hier leider nicht viele neue Einblicke. Im lateinischen Raum wird Diabetes kaum erwähnt und die arabischen MedizinerInnen konnten mit ihren vielen Therapien keinen Durchbruch erzielen, da sie zwar die Symptome Polyurie und Polydipsie kannten, jedoch nicht die Ursache für die Krankheit, welche die Menschen so abmagern ließ.

Im 16. Jahrhundert machte Paracelsus einen großen Schritt nach vorne. Er ist zwar noch immer weit von der Lösung entfernt, jedoch meinte er dass es eine Verbindung im Blut ist, welche die Nieren so erhitzt und die häufige Urinausscheidung verursacht. (1)

Den nächsten Schritt machte der Schweizer Johann Conrad Brunner. 1683 entfernte er das Pankreas einiger Hunde mit einer Fragestellung, die nichts mit Diabetes zu tun hatte. Er war es, der unbewusst herausfand, dass die Symptomatik des Diabetes durch ein fehlendes Pankreas verursacht werden kann. 1889 wurde dann durch das Experiment von Mering und Minkowski, welches sehr ähnlich aufgebaut war, aber die Zielsetzung hatte, den Zusammenhang zwischen dem Pankreas und Diabetes herzustellen, diesem Organ die Schlüsselrolle in der Entstehung von Diabetes zugesprochen. (1)

Schon 20 Jahre zuvor, im Jahre 1869, wurde eine Zellformation beschrieben, die als solche im menschlichen Körper einzigartig zu sein schien. Der Student Paul Langerhans beschrieb in seiner Doktorarbeit die nach ihm benannten Zellgruppen. Nachdem nun also gezeigt worden war, dass das fehlende Pankreas Diabetes

auslöst, forschte man weiter. Die Universität Straßburg führte mit Leiter Professor B. Naunyn viele Experimente durch und das Team konnte das Hormon Insulin entdecken. Sie untersuchten auch den Kohlehydratstoffwechsel genauer und konnten so viele interessante Tatsachen im Zusammenhang mit Diabetes herausfinden. (1)

Etwas später, 1923, konnten Banting und Macleod den Nobelpreis für Medizin ihr eigen nennen, da es ihnen nicht nur gelungen war die Existenz von Insulin nachweisen zu können, sondern auch den Pankreassaft therapeutisch einzusetzen. Banting und sein Student Best stellten Regeln auf, auf denen die weitere Insulinforschung basieren sollte. Auf Mering und Minkowski verwiesen, erklärten sie, dass Diabetes eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sei, dass das Pankreas eine endokrine Sekretionsfunktion haben muss, dass die Bildung dieses Sekrets den Langerhans-Inseln obliegt und dass dieser Stoff unwirksam gemacht werden kann, indem er exokrin sezerniert wird. Diese Thesen brauchten ihre Zeit um durchzudringen. Es wurden weit über 1923 hinaus orale Pankreassaftpräparate an PatientInnen gegeben, welche nicht wirkten, was verwunderlich war, da es den Hunden geholfen hatte. Diese Hunde hatten die Lösung aber parenteral verabreicht bekommen. In dieser Zeit gab es außerdem erste Erfolge mit Diäten. (1)

Schneller verstanden das Pollak und Glaubach. Da Insulin noch nicht verkauft wurde, stellten sie es 1923 selbst her und konnten mit der parenteralen Verabreichung vielen Kindern das Leben retten. In den darauffolgenden Jahren wurde Wien ein Zentrum für Kinder mit Diabetes. Die PatientInnen, welche in den ersten 10 Jahren in Wien therapiert wurden, ließ man auch später nicht aus den Augen. In den ersten 20 Jahren starben die meisten an Tuberkulose, Infektionskrankheiten oder Ähnlichem. Danach standen Folgen des Jahrzehnte überdauernden Diabetes wie Arteriosklerose oder eine Nephropathie an der Tagesordnung. So fand man heraus, dass der Diabetes Spätfolgen hat, welche gravierend sein können. (1)

5.2. Definition, Arten und Diagnostik des Diabetes

Ab den 30er Jahren wird die Forschung unübersichtlich, da so viel geforscht wird, dass man mit der Beschreibung, wie man Schritt für Schritt zur heutigen Definition kommt, gar nicht mehr mitkommt. Jedes Jahr geschieht sehr viel auf diesem Gebiet, darum ein Sprung in die Gegenwart. (2)

„Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung des Blutglukosespiegels, die Hyperglykämie, ist. Schwere Hyperglykämie führt von klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, anders unerklärbarer Gewichtsverlust über Sehstörungen und Infektanfälligkeit bis hin zu Ketoazidose oder nichtketoazidotischem, hyperosmolarem Syndrom mit Gefahr des Komas. Chronische Hyperglykämie führt zu Störungen der Sekretion und/oder Wirkung von Insulin und assoziiert mit Langzeitschäden und Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße).“ (2)

So lautet die heutige Definition von Diabetes mellitus.

Man unterscheidet hierbei 4 Typen dieser Erkrankung.

Der Typ 1 ist der immunologisch medierte Diabetes mellitus, welcher durch Zerstörung der Betazellen des Pankreas einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat.

Der Typ 2 geht mit einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie einher. Dies bedeutet, dass es zu einem relativen Insulinmangel kommt, da die Insulinspiegel steigen, jedoch steigt auch der Bedarf weiter an um die Resistenz zu durchbrechen..

Der Typ 3 Diabetes mellitus kann einige Ursachen haben. Er kann auftreten nachdem das Pankreas geschädigt wurde, durch Medikamente wie HIV/AIDS-Therapeutika oder medikamentöser Therapie nach Organtransplantation. Auch genetische Abweichungen, welche zu einem MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) führen können, diabetogene Infektionen, zu denen die kongenitalen Röteln zählen, oder die autoimmune Form des Diabetes („Stiff-man“-Syndrom) gehören in diese Gruppe.

Typ 4 ist der Gestationsdiabetes. Diese Form tritt das erste Mal während der Schwangerschaft auf. Wird der Diabetes vor der 20. Schwangerschaftswoche

diagnostiziert, spricht es aber eher dafür, dass der Diabetes präkonzeptionell bestand, jedoch noch nicht entdeckt wurde.

Zur Diagnose werden zusätzlich zur Klinik, welche mit Polydipsie und Polyurie sehr richtungsweisend sein kann, Tests verwendet. Der OGTT (orale Glukosetoleranz-Test), der Glukoselangzeitwert Hb_{A1c} oder der Nüchtern-Blutzucker liefern Hinweise und auch die Diagnose für Diabetes mellitus. Es gibt mehrere Diagnosekriterien für Diabetes mellitus Typ 2, wobei zwei Tests positiv sein müssen, um den Diabetes sicher zu diagnostizieren. Sind die Testergebnisse widersprüchlich, muss der Test mit dem pathologischen Wert wiederholt werden. (2)

Die Grenze für die Nicht-Nüchtern Blutglukose liegt bei ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l), wobei dies nur gilt, wenn es an zwei verschiedenen Tagen gemessen wurde, oder mit klassischer Symptomatik einhergeht. Der Wert des Blutzuckers, wenn der/die Patient*in nüchtern ist, muss ≥ 126 mg/dl (6,9 mmol/l) sein und das an zwei Tagen, damit dieser Punkt als erfüllt gilt. Ist an zwei Tagen die Blutglukose zwei Stunden nach dem OGTT ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l) gilt dieses Kriterium als erfüllt. Ein weiterer laborchemischer Diagnosemarker ist der Hb_{A1c} . Dieser Parameter zählt seit 2012 zu den Diagnosekriterien, ist jedoch in manchen Fällen nur eingeschränkt nutzbar. Die Lebensdauer der Erythrozyten darf nicht verändert sein, wie bei einer Eisenmangelanämie oder der perniziösen Form und auch das Alter, die Ethnizität oder angeborene Hämoglobinerkrankungen können dieses Parameters beeinflussen. Der Grenzwert für den Hb_{A1c} liegt bei $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol). (2)

Die neuesten Diagnosekriterien der ADA zeigen an, dass ein Test, der Diabetes belegen würde, mit einer neuen Blutprobe ohne Verzögerung wiederholt werden muss, oder ein anderer Test ohne Verzögerung mit einer neuen Blutprobe angewendet werden muss. Ein diabetischer Wert liegt bei einer Nüchternglukosemessung vor, wenn der Wert 126mg/dl (7,0mmol/l) übersteigt. Ist die Blutglukose 2 Stunden nach einem oralen Glukosetoleranztest oder bei zufälliger Messung über 200mg/dl (11,1mmol/l), oder der Hb_{A1c} über 6,5% (48mmol/mol) spricht man von Diabetes. (3)

5.3. Die Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 2

Bei der Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer Insulinresistenzbildung in den insulinsensiblen Geweben wie etwa Muskel- oder Fettgewebe. Das Pankreas muss aufgrund dieser Resistenz mehr Insulin produzieren, was zu einer Hyperinsulinämie führt. Die Entstehung ist multifaktoriell, wobei auch die Genetik eine große Rolle spielt. Der wichtigste Faktor ist die Adipositas, wobei diese auch nicht nur aus einem Grund entsteht. Es kommt zu einem Ungleichgewicht im Energiehaushalt des Körpers, da zu wenig Sport betrieben und zu viel Energie zugeführt wird. Außerdem ist das Risiko an einer Adipositas zu leiden, auch genetisch veranlagt. Die Blutfette steigen, was zur Folge hat, dass die Glukoseverarbeitung im Muskel verändert wird. Durch diese Faktoren entwickelt sich auf Dauer eine Insulinresistenz. Es wird bei RisikopatientInnen, die aber nicht an Diabetes leiden, oft eine pathologische Ausschüttung von Insulin beobachtet. Das bedeutet, dass die genetische Veranlagung eine große Rolle in der Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage und der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2 spielt. Viele Gendefekte und die daraus resultierenden Fehler in der Signaltransduktion wurden bereits identifiziert. Auch die Symptome eines metabolischen Syndroms können oft durch solche Mutationen erklärt werden. Außerdem spielt für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 auch der Hormonhaushalt eine wichtige Rolle. So sind Stress, schwere Infektionen und einige spezifische Erkrankungen, wie Akromegalie oder Morbus Cushing wichtige Risikofaktoren für die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2. (4)

Man konnte auch zeigen, dass Stress ein sehr großer Risikofaktor ist. Nicht nur für Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Thrombose oder Artherosklerose stellt sich Stress und vor allem die durch den Stress gesteigerte Glucocorticoidsynthese als dramatischer Risikofaktor dar. Dies führt, wie bei Morbus Cushing zu einer Erhöhung der Blutglukose und dadurch einer Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut. Dies begünstigt die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2. (5) Auch die soziale Schicht beeinflusst die Entstehung und das Outcome von Diabetes mellitus Typ 2. (6) Aufgezeigt sollte auch werden, dass die Versorgung von PatientInnen mit niedrigem sozio-ökonomischen Status anders in Anspruch genommen wird, als von anderer PatientInnen. So wurde gezeigt, dass solche PatientInnen ein höheres Risiko hatten an Claudicatio intermittens zu leiden.

(7) Auch sollte hier kritisch hinterfragt werden, warum die Versorgung nicht ideal funktioniert. Zum einen ist das Verständnis von Diabetes mellitus Typ 2 und dessen Folgen bei Nichteinhaltung der Therapie wohl ein Problem, außerdem kannten viele PatientInnen den Begriff Hb_{A1c} nicht. (8)

Ist das Insulin erhöht, beginnen einige Prozesse im Körper, die Energiereserven herzustellen. Der Diabetes mellitus Typ 2 jedoch ist der relative Insulinmangel. Das bedeutet, dass die Symptome des Diabetes mellitus Typ 2 durch den relativen Insulinmangel entstehen und nicht durch das erhöhte Insulin.

Bei Krankheitsbeginn versucht der Körper die Erkrankung entgegenzuwirken. So beginnt er reflektorisch zur steigenden Insulinmenge die Rezeptordichte zu senken, um den Körper vor einer Hyperglykämie zu beschützen und die Glukoseaufnahme in die Zelle zu beschränken.

Zum einen kommt es zur Proteolyse und zur Lipolyse im Gewebe, was die Aminosäuren und die Fettsäuren im Blut erhöht. Die erhöhte Konzentration an Fettsäuren führen zur Steatosis hepatis. Dies führt dazu, dass mehr VLDL und LDL aus der Leber ins Blut gelangen. Die Azidose wird durch die Bildung von Ketonkörpern verstärkt und dies kann in einer akuten Exazerbation zur Kussmaul-Atmung führen, wo über die Atmung versucht wird, der Azidose entgegen zu arbeiten. Die hohe Menge an Aminosäuren im Blut verstärkt in Zusammenschau mit dem Insulinmangel die Gluconeogenese und den Glykogenabbau in der Leber. (4) Die Hyperglykämie führt zu einer Erhöhung der Osmolarität des Blutes. Dies hat massive Folgen für die Nierentätigkeit. Es kommt zur Glukosurie und zur osmotischen Diurese. Weiter kommt es zum renalen Verlust von Wasser, Natrium und Kalium. Besonders auf Kalium muss hierbei geachtet werden, da der Verlust zu einer lebensbedrohlichen Hypokaliämie führen kann. So kann die erhöhte Osmolarität über die osmotische Diurese zu einem hyperosmolaren Koma führen. (4) Die chronische Hyperglykämie führt zur vermehrten Bildung freier Sauerstoffradikale und die reduzierte Lipidoxidation führt zu deren Akkumulation. (9)

5.4. Nicht-medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Je nachdem wie hoch der HbA_{1c}-Wert von Betroffenen ist, muss nicht immer direkt mit Medikamenten begonnen werden. Bevor bei den PatientInnen, welche eine grenzwertige diabetische Stoffwechsellage haben, direkt mit Medikamenten begonnen werden muss, kann bei diesen PatientInnen eine nicht medikamentöse Therapie begonnen werden. Diese setzt sich vor allem aus Ernährung und Sport zusammen. Beides gemeinsam wird als Lifestylemodifikation bezeichnet. Wenn man es schafft seinen Lebensstil langfristig zu ändern, kann man dem Diabetes mellitus mit all seinen Folgen entgehen, oder zumindest in die Zukunft rücken. (10, 11)

Bei HbA_{1c}-Werten im Graubereich, wo es noch nicht zur Diagnose Diabetes kommt, sondern nur zur Feststellung einer Glukosetoleranzstörung, sollte also mit der Lifestylemodifikation bereits begonnen werden. Wird das Risiko früh genug erkannt, kann die Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus aufgehalten bzw. verzögert werden. (12) Dabei hat sich gezeigt, dass Adipositas noch immer der größte Faktor ist, den die PatientInnen selbst verändern können. (13) Die Therapie besteht in diesem Fall nicht aus Medikamenten, sondern aus Sport und Gewichtsnormalisierung. (12) Eine Diabetesdiät und die Aufklärung sind wichtig, da den PatientInnen bewusst gemacht werden soll, dass sie den drohenden Diabetes aufhalten können. Außerdem konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität die Therapie, wie auch die Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 erheblich unterstützt. (12, 14, 15) Darüber hinaus ist die Ernährung ein wichtiger Teil bei der Prävention und der Therapie von Diabetes mellitus Typ 2. (13) Es konnte auch gezeigt werden, dass eine gesunde Ernährung bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Veränderung des HbA_{1c} und der Blutfette führt. (16) Die Ernährung spielt nicht nur in der Diabetes mellitus Typ 2 Prävention eine Rolle, sondern auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Die gesunde Ernährung wirkt hierbei stark protektiv. (17) Sogar bei PatientInnen wo es schon zu einer pathologischen Insulinresistenz gekommen ist konnte durch Bewegung und richtige Ernährung die Wahrscheinlichkeit eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 gesenkt werden. (10) Sollte diese Therapie nicht genügen, beginnt die medikamentöse Therapie. (12)

5.5. Medikamentöse Therapie des Diabetes

5.5.1. Orale Antidiabetika

Das Medikament der ersten Wahl ist im Regelfall ein Biguanid (Metformin). Sollte keine Kontraindikation, wie eine Nieren- oder Herzinsuffizienz, eine schwere Leberfunktionsstörung, Alkoholismus, oder andere schwere Akuterkrankungen bestehen, ist die Indikation gestellt. Metformin verlangsamt die Glukoseaufnahme im Darm, lässt die Muskulatur mehr Zucker aufnehmen und wirkt leicht appetitsenkend. Nebenbei gibt es Studien, die besagen, dass Metformin die Krebsmortalität reduziert. (12)

Metformin zählt zu den nicht-insulinotropen Substanzen, welche die Insulinresistenz reduzieren und an peripheren Geweben wirken. Metformin ist, da der Insulinspiegel nicht ansteigt, für adipöse PatientInnen sehr geeignet. (12) Man konnte auch zeigen, dass die Metformineinnahme bei RisikoPatientInnen die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 absinken lässt. (15) Außerdem ergibt sich keine Gefahr für Hypoglykämien.

Weitere nicht-insulinotrope Substanzen sind die α -Glukosidasehemmer, welche verschiedene disaccharidspaltende Enzyme hemmen. Durch die ungespaltenen Zucker wird das glucagon-like peptide (GLP-1) aktiviert. Dieses macht die β -Zellen sensibler für Glukosereize.

Glitazone wirken der Insulinresistenz entgegen, indem sie periphere Zellen sensibler für Insulin machen. Diese Medikamente werden aufgrund ihrer Nebenwirkungen, wie Leberschäden und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos praktisch nicht mehr verwendet.

Auch die SGLT-Hemmer gehören zur Gruppe der nicht-insulinotropen Substanzen. Dabei wird der Glukosetransporter SGLT2 und/oder 1 geblockt. Dieser Glukosetransporter hat die Aufgabe Zucker aus dem Primärharn rückzuresorbieren. Es entsteht eine Glukosurie, welche den HbA_{1c} um bis zu 0,6% senken kann und etwa 70g Glukose pro Tag umfasst. Leber- und Elektrolytstörungen, so wie auch eine Niereninsuffizienz zählen zu den Nebenwirkungen. Durch die Glukosurie und das dadurch entstehende Zuckerangebot steigt das Risiko für urogenitalen Infektionen und einen Volumenmangel. Jedoch senkt dieses Medikament auch etwas den Blutdruck und führt zu Gewichtsabnahme. (12)

Die zweite Gruppe der oralen Antidiabetika, welche das Sekretionsdefizit bearbeitet und direkt an der β -Zelle wirkt ist die Gruppe der insulinotropen Substanzen. Diese können eine Hypoglykämie auslösen, da sie direkt im Pankreas wirken und dort die Insulinausschüttung erhöhen, was zu einem Glukoseabfall im Blut führt. Sulfonylharnstoffe und ihre Analoga bilden hier die beiden Therapieoptionen. Die Sulfonylharnstoffe lassen die β -Zellen stärker auf Glucose reagieren. Da diese Therapie die Insulinausschüttung nur verstärkt, nicht aber ersetzt, dürfen diese Medikamente nur PatientInnen verwendet werden, die noch ausreichend Insulin produzieren und bei denen die Kombination aus Gewichtsreduktion und Metformin nicht ausgereicht hat. Es konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente keinen positiven kardiovaskulären Effekt haben. (18)

Wichtig zu bedenken ist, dass Sulfonylharnstoffe zu einer Normoglykämie führen, jedoch steigern sie den Insulinspiegel noch weiter. Dadurch wird die Eigenproduktion der β -Zellen weiter gehemmt und auch das metabolische Syndrom wird durch den Überschuss an Insulin gestärkt. Die häufigste Nebenwirkung ist, wie schon genannt, die Hypoglykämie, welche auf verschiedene Arten entstehen kann. Das Medikament kann überdosiert sein, es kann eine Niereninsuffizienz vorliegen, oder Alkoholkonsum. Auch körperliche Anstrengung und Fasten können hier ein Problem sein. Sulfonylharnstoffe haben viele Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, wobei die Präparate die Substanz verstärken oder schwächen können. Ein paar der verstärkend wirkenden, und damit das Hypoglykämierisiko steigernden Substanzen, sind β -Blocker, ACE-Hemmer, ASS, NSAR oder Alkohol. Zu einer Wirkungseinschränkung dagegen kommt es mit Östrogenen, Kortikoiden, Saluretika oder Schilddrüsenhormonen. Bei Beginn der Gabe ist eine regelmäßige Kontrolle nötig. Wichtig ist es nächtliche Hypoglykämien nicht zu übersehen. Die Analoga der Sulfonylharnstoffe, die Glinide wirken auch direkt an der β -Zelle, jedoch wirken sie postprandial am besten. Der therapeutische Effekt ist geringer auf den Nüchternblutzucker, als wenn Energie zugeführt wurde. Das soll die Hypoglykämiegefahr verringern. Die Glinide werden vor jeder Mahlzeit eingenommen, da sie nach der Mahlzeit kurzfristig eine Insulinsekretion bewirken. Die Kontraindikationen sowie die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei den Sulfonylharnstoffen, wobei die Wechselwirkungen geringer sind. Wichtig ist es auf Medikamente zu achten, welche mit CYP₃A4 interagieren, weil auch die Glinide damit arbeiten. (12)

Da die Sulfonylharnstoffe zumeist mit der Zeit beginnen zu versagen, muss man hierfür gewappnet sein. Selten sind sie Primärversager. Diese Arzneimittel führten oft zu Versagern, weswegen sie vor allem in Industrieländern nur mehr selten zum Einsatz kommen. (18) Dieses Versagen kommt nur vor, wenn der Patient einen Diabetes mellitus Typ 1 hat, welcher sich so spät manifestiert hat, dass man ihn bei der Diagnose für einen Typ 2 hält. Bei den Sekundärversagern gibt es zwei Arten, die reversiblen und die echten Versager. Während der reversible Versager seine Diätmöglichkeiten nicht ausgeschöpft hat, sind beim echten Versager die Reserven der β -Zellen erschöpft. Die Wahrscheinlichkeit für ein echtes Sekundärversagen liegt bei ca. 5% /Jahr. Sollte das Versagen auftreten wird die Therapie mit Insulin intensiviert.

Neue Therapieansätze beschäftigen sich mit GLP-1. Das glucagon-like peptide 1 wirkt nach einer Mahlzeit und zählt zu den Inkretinen, welche die Insulinsekretion stimulieren. Es hemmt die Freisetzung von Glukagon, den Appetit und verlängert die Zeit der Magenentleerung. Die Medikamente, die am Markt sind, sind einerseits DPP-4-Inhibitoren. Die Dipeptidyl-Peptidase-4 inaktiviert GLP-1. Also inhibiert man DPP-4, um die Wirkung des GLP-1 zu verlängern. Da Inkretine aber glukoseabhängig arbeiten, entstehen Hypoglykämien nur, wenn sie mit anderen antidiabetischen Medikamenten (Insulin, Sulfonylharnstoffen) kombiniert werden. Man verwendet diese Therapeutika als zweites oder drittes Medikament einer antidiabetischen Kombinationstherapie. (12) Jedoch fand man heraus, dass GLP-1-Analoga besser bei der Gewichtsabnahme helfen als eine Therapie mit Insulin. (19) Auch in der Placebostudie war das GLP-1-Analogen besser. (20) Diese neue Therapieform, welche DPP-4 die Angriffsfläche nimmt, ähnelt in seiner Wirkungsweise den DPP-4-Inhibitoren sehr. Beide haben das Ziel die Wirkung von DPP-4 zu verhindern. Auch hier wird der Appetit vermindert, der Magen langsamer entleert und Hypoglykämien werden verhindert, da die Insulinsekretion nur bei erhöhten Blutglukosekonzentrationen gesteigert wird. Bei den Nebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Medikamente stark. GLP1-RA wirken eher gastrointestinal und rufen Emesis, Nausea und Diarrhoe hervor. (12, 21)

5.5.2. Insulin

Oft sind alle oralen antidiabetischen Therapiemethoden ausgeschöpft, wenn man zur ältesten und bewährtesten Therapieform, dem Insulin greift. Prinzipiell wird

Insulin auf zwei Arten ausgeschüttet. Zum einen gibt es eine basale Insulinsekretion, welche kontinuierlich erfolgt, auch im Fastenzustand. Des Weiteren wird das körpereigene Insulin abhängig vom Blutglukosespiegel und dem Bedarf zu den jeweiligen Mahlzeiten abgegeben. Somit benötigen PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 sowohl den Ersatz von Basal- als auch Bolusinsulin. Davon unterscheidet sich die Insulintherapie bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen zumindest in frühen Phasen eine Basalinsulintherapie ausreicht.

Es gibt mehrere Gründe, welche die Indikation für eine Insulintherapie notwendig machen. Diabetes mellitus Typ 1 stellt eine unbedingte Indikation dar. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist Insulin oft notwendig. Auch notwendig ist Insulin in der Schwangerschaft, falls die Diät nicht ausreicht, um den Blutzuckerspiegel zu normalisieren. (12)

Es gibt, an die Physiologie der Bauchspeicheldrüse angepasst, kurz wirkende und verzögert wirkende Insulinformen. Zur ersten Gruppe zählen das Normalinsulin welches etwa 5 Stunden lang wirkt und die kurz wirksamen Insulinanaloga, deren Wirkung etwa 3,5 Stunden lang anhält. Es gibt aber auch noch kürzer wirksame Insuline. Zu den mittellangwirksamen Verzögerungsinsulinen zählen NPH-Insuline. NPH steht für Neutrale-Protamin-Hagedorn-Insuline. Das bedeutet, dass dieses Insulinform so behandelt wurde, dass sich Kristalle bilden, die sich erst auflösen müssen um zu wirken. Die Wirkung tritt später ein und hält länger an. (12) Eine langwirksame Insulinform ist etwa Insulin detemir, welches bis zu 24 Stunden wirkt. Eine sehr langwirksame Insulinform ist Insulin glargin. Dieses wirkt 20-30 Stunden. (22) Eine weitere Gruppe der verabreichbaren Insuline sind die Mischinsuline. Dabei sind meist etwa 25 – 30% Normalinsulin oder ein Analogon, welches schnell wirkt vorhanden und die restlichen 70 – 75% sind NPH-Insuline, wobei es natürlich auch andere Mischverhältnisse gibt. Die wichtigsten Nebenwirkungen in dieser Therapie sind die Hypoglykämie und die Lipodystrophie.(12)

In der Therapie mit Insulin gibt es verschiedene Schemata nach denen man vorgeht. Bei Diabetes mellitus Typ 2 wird zu Beginn meist eine Basaldosis Insulin verabreicht, da es sehr unkompliziert und nebenwirkungsarm ist. Die konventionelle Insulintherapie ist die starrste Form der Therapie. Hierbei wird eine vorgegebene Dosis von einem Mischinsulin verwendet. Der Großteil wird vor dem Frühstück appliziert und mit dem Rest versucht man das Abendessen aufzufangen, wobei das

von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich ist. Die PatientInnen sind in dieser Therapie sehr eingeschränkt, da sie sich starr an Zeiten halten müssen wann sie essen und auch darauf achten müssen, dass sie die richtige Menge zu sich nehmen. Es kann ein Problem wenn zu viel, aber auch wenn zu wenig gegessen wird. Es kommt bei dieser Therapieform des Öfteren zu morgendlichen Hyperglykämien. Diese können reaktiv auf zu viel gespritztes Insulin auftreten, da in der Früh vor dem Erwachen der Blutzucker sowieso ansteigt, oder aber weil schlichtweg zu wenig Insulin verabreicht wurde. Sollte die Therapie nicht funktionieren, sollte man entweder die Ernährung oder die Insulinmenge ändern. Wichtig ist, dass nicht beides gleichzeitig geändert wird, da man sonst nicht rückverfolgen kann, was wirklich geholfen hat.

Eine Insulintherapie im blutzuckerabhängigen Basis-Bolus-Schema ist auch möglich. Das Schema ist bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 eher starr, da die Mahlzeitenmenge nicht angegeben werden und die Insulindosen dann je nach Blutglukose korrigiert wird.

Die intensivierete Insulintherapie im Gegensatz dazu ist flexibler, jedoch müssen die PatientInnen selbst bestimmen wie viel Insulin er benötigt. Compliance und ein Schulungserfolg sind zwingend notwendig um PatientInnen mit dieser Therapieform erfolgreich zu behandeln. Es wird ein bis zwei Mal täglich ein basales Insulin gespritzt und zu den Mahlzeiten das errechnete, prandiale Insulin, welches als Bolusinsulin bezeichnet wird. Die PatientInnen müssen vor jeder Mahlzeit die BE berechnen und sich danach orientiert das Insulin verabreichen. Der Vorteil hierbei ist, dass es nicht erforderlich ist, Zeit zwischen der Applikation und der Nahrungsaufnahme vergehen zu lassen. Es ist sehr wichtig, dass sich die PatientInnen selbst gut mit dem Therapieschema auskennen, da es viele Faktoren zu bedenken gibt. Umso höher die Blutglukose, desto weniger sinkt meist der Wert pro Insulineinheit. Auch die Uhrzeit spielt hierbei oft eine Rolle und wie resistent die PatientInnen mittlerweile auf Insulin reagieren. Es ist also nicht einfach für PatientInnen und bedarf Übung und Zeit, jedoch ist es die flexibelste Therapieform. Eine spezielle Form der intensivierten Insulintherapie ist die Insulinpumpe. Diese Therapie kann die Funktion der Bauchspeicheldrüse am besten imitieren. Die basale Insulindosis wird kontinuierlich durch ein Pumpensystem appliziert. Die Bolusabgabe bzw. Korrektur zu den Mahlzeiten müssen die PatientInnen selbst vornehmen und kann durch Auslösen des Bolus über die Pumpe verabreicht

werden. Auch müssen die Blutzuckermessungen von den PatientInnen selbst durchgeführt werden. Der Insulinausfluss der Pumpe kann blockiert sein, was eine relevante Fehlfunktion darstellt. Diese kann aber, wenn sie nicht bemerkt wird, sehr gefährlich sein, da sie zu einer Ketoazidose führen kann. (12)

Leider gibt viele Verabreichungsfehler im Rahmen der Insulintherapie und es wurde als ein Hochrisikomedikament eingestuft, sogar im stationären Bereich. Ein Drittel aller PatientInnen, welche durch Medikamentenfehler binnen 48 Stunden im Krankenhaus verstarben bekamen Insulin verabreicht. Da iatrogene Komplikationen häufig sind, sind Kenntnisse der Insulintherapie in diesem Bereich unerlässlich. (23)

Im stationären Bereich und vor allem auf Intensivstationen wird eher Insulin als orale Alternativen verwendet. Hier hat sich gezeigt, dass das Erreichen von Zielblutzuckerwerten am besten intravenös in kontinuierlicher Infusionsform funktioniert. (24, 25)

5.6. Therapieziele generell

Die Ziele der antidiabetischen Therapie dienen der Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen. Neben dem Hb_{A1c} als Surrogatparameter für die mittelfristige glykämische Kontrolle, müssen auch weitere Risikofaktoren für das Auftreten von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen untersucht werden.

Neben der Normalisierung des Körpergewichtes und dem Verzicht auf Nikotin zählen Parameter wie Lipide oder der Blutdruck zu den Routinekontrollparametern in der Betreuung von PatientInnen mit Diabetes mellitus.

So gilt es beispielsweise als bewiesen, dass makrovaskuläre Spätkomplikationen des Diabetes mit der Senkung des Blutdrucks abnehmen. Die Faktoren, welche zu Komplikationen führen können, sollten auch regelmäßig untersucht werden. Die klassischen Nierenparameter sollten untersucht werden. Außerdem sollten MedizinerInnen und vor allem PatientInnen selbst regelmäßig die Füße der PatientInnen zu Früherkennung eines diabetischen Fußsyndroms begutachten. Hier gilt es zuallererst, Pulse zu tasten und auf neurologische Besonderheiten zu achten. Es sollten außerdem regelmäßig ärztliche Zahn- und Augenkontrollen

stattfinden. Die Spätkomplikationen sind vielfältig, teilweise dramatisch und sind daher, so gut wie therapeutisch möglich, zu vermeiden. (12)

5.7. Therapieziele des Diabetes im Rahmen eines stationären Aufenthaltes

Die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus in stationärer Behandlung zu sein, ist für PatientInnen mit Diabetes mellitus höher, als für Nicht-DiabetikerInnen. (26) Auch wird angegeben, dass der Aufenthalt von PatientInnen mit Diabetes mellitus im Krankenhaus länger, komplexer und komplikationsbehafteter ist. (27, 28) Es ist nicht nur der Diabetes direkt verantwortlich, sondern auch die mit ihm einhergehenden Komorbiditäten, wie eine Niereninsuffizienz oder kardiovaskuläre Erkrankungen. (29) Häufig ist der Diabetes mellitus nur eine Begleitdiagnose bei PatientInnen mit anderen Indikationen für die stationäre Aufnahme wie beispielsweise eine Pneumonie. Die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) empfiehlt in ihren aktuellen Empfehlungen die Therapie mit Insulin von Glukosewerten, die anhaltend höher als 180 mg/dl liegen. Nach Einleitung der Therapie sollte der Zielbereich zwischen 140–180 mg/dl liegen. Ein strengerer Zielbereich (110-140) kann für ausgewählte Patientengruppen angestrebt werden, wenn das Auftreten von Hypoglykämien vermieden werden kann. (30)

5.8. Perioperative Diabetestherapie

Heutzutage sind bereits mehr als 10% der PatientInnen, welche eine elektive Operation erhalten an Diabetes erkrankt. Jede Operation führt zu einer Nüchternphase, welche eine katabole Stoffwechsellage mit sich bringt. Es wird also zu Beginn weniger Insulin ausgeschüttet, zusätzlich kommt es nach der Operation zu einer Phase von funktionellem Insulinmangel, da der Körper postoperativ für kurze Zeit die Insulinresistenz erhöht. Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 können schlechter darauf reagieren, als gesunde Menschen, da die schon vorhandene Insulinresistenz ihre relative Insulinreserve zusätzlich verkleinert. Die Infektionsrate von PatientInnen mit Diabetes mellitus ist höher, als die der gesunden Bevölkerung

und die Qualität der Blutzuckerkontrolle stellt eine wichtige Variable für die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Infektion dar. (31)

Für die perioperative Insulintherapie werden mittlerweile viele therapeutische Ansätze vorgeschlagen. Sie werden im Folgenden exemplarisch vorgestellt.

Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft

Die österreichische Diabetesgesellschaft verfasste ein Positionspapier zur Diabetestherapie rund um eine Operation. Da zu vielen Aspekten dieses Themas keine Daten vorliegen, ist das Positionspapier hauptsächlich aufgrund literarischen Wissens und klinischer Erfahrung entstanden. Das Papier umreißt die Therapie nur grob, da die Therapie für PatientInnen sehr individuell stattfinden muss und die Datenlage bisher sehr spärlich ist. In der präoperativen Phase sollte eine gute Zusammenarbeit von OperateurIn, AnästhesistIn und InternistIn angestrebt werden. Bei der internistischen Untersuchung muss vor allem auf Komorbidität und deren Auswirkung auf die Operation geachtet werden. Eine Messung der Blutglukose und des Hb_{A1c} sind unverzichtbar. In der Anamnese sind vor allem hypoglykämie Episoden zu hinterfragen. Ein wichtiger Punkt der Beurteilung, ist die bisherige Dauer des Diabetes mellitus, da mit der Erkrankungsdauer das Risiko für Komorbiditäten zunimmt. Vor allem das kardiovaskuläre System und das urogenitale Syndrom sind oft von diabetischen Komplikationen betroffen. Auch ein metabolisches Syndrom ist sehr häufig vorhanden. (32) Die hormonelle Situation wird bei einer Operation verändert, was eine Entgleisung des Blutzuckers nach sich ziehen kann. Diese Schwankungen auszugleichen ist sehr wichtig, da PatientInnen mit Diabetes mellitus ein viel höheres Risiko für postoperative Infektionen haben als Nicht-DiabetikerInnen. Hierbei spielt vor allem die Hyperglykämie eine Rolle. Ein Hb_{A1c} von 7% oder kleiner (ohne relevante Hypoglykämien) wären ideal vor einer Operation. Sollte dies unerreichbar sein, ist ein Wert von 8% oder weniger das Ziel. Bei einem Hb_{A1c} von mehr als 10% sollte keine elektive Operation vorgenommen werden. Während der Operation beträgt die Blutglukose idealerweise 110 – 140 mg/dl. (32) Die Blutglukose sollte perioperativ unter 180 mg/dl liegen. Der Hb_{A1c} am besten unter 6%. Es ist jedoch wichtig den Zucker im Blut nicht zu schnell zu senken, da sich zeigte, dass dies mit erhöhter Mortalität verbunden ist, da sich vermehrt Hypoglykämien zeigten. Sollte die Operation unter 2 Stunden dauern,

muss man während der Operation nicht zwingend die Blutglukose messen. Sollte sie jedoch länger dauern, ist die Empfehlung alle ein bis zwei Stunden die Blutglukose zu messen. Außerdem gibt es viele Begleiterscheinungen des Diabetes mellitus Typ 2, welche die perioperative Therapie weiterhin erschweren. (33) Für die oralen Antidiabetika gilt prinzipiell, dass sie am Tag des Eingriffs pausiert werden sollen. Metformin muss schon 24 – 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da sich sonst die Halbwertszeit von 13 Stunden bei Nierenfunktionseinschränkung erhöhen, und das Medikament dadurch akkumulieren könnte. Sulfonylharnstoffe könnten Hypoglykämien auslösen und Gliptine können Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen verursachen.

Nach der Operation sollte eine normale Nierenfunktion gegeben sein, um orale Antidiabetika wieder zu verordnen. Das bedeutet, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt Insulin die einzige Therapieform während Operationen bildet. Bei größeren Eingriffen verabreicht man ein kurzwirksames Insulin intravenös wobei die Einstellung hier zumeist 1 – 3 IE/h beträgt. Eine Infusion mit Glukose sollte während dieser Therapie bereitstehen, um hypoglykämie Zustände auszugleichen. Bei PatientInnen mit einer Basis-Bolus-Therapie kann das Basalinsulin verabreicht werden. Der Ausgleich im Operationssaal erfolgt mittels Glukoseinfusion oder einem kurzwirksamen Insulin über die Vene. (32)

Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft

Die amerikanische Diabetesgesellschaft erwähnt in ihrer aktuellen Stellungnahme ebenfalls die Schwäche der Evidenz für gewisse perioperative Standards, begründet ihre Empfehlungen aber auf folgende Datenlage. (30)

Eine Metaanalyse von randomisierten Studie zeigte, dass bei chirurgischen Patienten eine perioperative Kontrolle mit Glukosewerten < 180 mg/dl im Vergleich zu einer liberaleren Strategie mit Zielwerten > 200mg/dl eine geringere Mortalitäts- und Schlaganfallrate zeigte. Allerdings zeigte eine striktere Kontrolle mit Zielwerten <140 mg/dl keinen zusätzlichen Nutzen. Eine Basis-Bolus-Insulintherapie konnte bei chirurgischen Patienten die perioperative Komplikationsrate im Vergleich zu Normalinsulin bei Bedarf reduzieren. (34–38) Die amerikanische Diabetesgesellschaft empfiehlt daher einen perioperativen Zielbereich von 80–180 mg/dl. Orale Antidiabetika sollen am OP-Tag pausiert werden, die halbe Dosis des

NPH-Insulins bzw. 60–80% der Dosis von langwirksamen Basalinsulinanaloga sollen an diesem Tag injiziert werden. Blutglukosewerte sollen alle 4-6 h gemessen werden und kurzwirksame Insuline nach Bedarf dosiert werden. (37)

Empfehlungen Lehrbuch für Innere Medizin (Herold)

Kommt es zu einem operativen Eingriff bei PatientInnen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus stellt sich die ideale Standardtherapie laut Herold wie folgt dar. Der Blutglukosespiegel der PatientInnen sollte unter 200 mg/dl liegen, damit die Operation stattfinden kann, wobei das auch bei PatientInnen der Fall ist, die nicht an Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Es werden gleichzeitig Glukose, Elektrolyte und Normalinsulin über den Perfusor verabreicht. Als Richtwert kann man sich folgende Einstellungen merken: Sollte der Insulinbedarf bei unter 40 IE pro Tag liegen und die Blutglukose im Bereich zwischen 120 und 180 mg/dl sein, so beträgt die Perfusoreinstellung 1,0 IE/h. Sollte sich der Tagesbedarf auf 40 – 80 IE belaufen, beträgt die Einstellung 1,5 IE/h und benötigt der Patient/die Patientin mehr als 80 Insulineinheiten pro Tag wird der Perfusor auf 2,0 IE/h eingestellt. Bei aktuellen Blutglukosewerten über 180 mg/dl oder unter 120 mg/dl wird die Einstellung um 0,5 IE/h erhöht bzw. erniedrigt. Bestimmte Operationen sind prädestiniert für postoperative Hypoglykämien. Zu diesen zählen die Amputation einer gangränösen Extremität, die Entfernung eines entzündeten Organs, wie z.B. der Appendix oder der Gallenblase, die Entfernung der Hypophyse, oder eine Entbindung per Sectio. (12)

Empfehlungen der amerikanische Gesellschaft für Metabolische/Bariatrische Chirurgie

Die American Society of Metabolic and Bariatric Surgery gibt vor, dass die Therapie mit insulinotropen Substanzen unterbrochen wird, die Therapie mit Metformin oder Inkretinen wird jedoch fortgeführt. Es sollten ein kurz- und ein langwirksames Insulin kombiniert werden. Dabei sollten Blutglukosewerte zwischen 140 und 180 mg/dl angestrebt werden. Auf Intensivstationen sollte das Insulin über die Vene verabreicht werden. Es wurde festgestellt, dass das Protokolle zu einer

Verbesserung führen, jedoch war man sich einig, dass es Sinn machen würde, ein spezielles Protokoll für die bariatrische Chirurgie zu erstellen. (39)

Evaluierung von perioperativen Richtlinien

Die Studie von Jackson et al. welche im Februar 2016 veröffentlicht wurde, zeigte jedoch, dass Vorgehensweise bzw. Protokolle zur perioperativen Diabetestherapie bei einer bedeutend großen Menge an PatientInnen nicht eingehalten wurden. Lediglich bei 56,5% der PatientInnen wurde die präoperativen Blutzuckerkontrolle per Protokoll durchgeführt (31)

Nur bei 71% der Erkrankten wurde präoperativ das Hb_{A1c} gemessen. In 5% der Fälle wurde die WHO-Checkliste nicht erfüllt. 17% der PatientInnen dieser Studie wurden am Abend operiert, und nur 51% der PatientInnen wurde die erste Operation des Tages zugeteilt, obwohl eine morgendliche OP-Zeit angestrebt werden sollte, um die Fastenepisode kurz zu halten. Es sollte laut den Ergebnissen ein Paradigmenwechsel stattfinden, indem man Nüchternperioden minimiert.

Denn es ist nicht nur die absolute Fastenzeit wichtig, sondern vor allem die Anzahl an Mahlzeiten, welche die PatientInnen nicht zu sich nehmen. Außerdem wird, wie bereits erwähnt, mit einem Blutzucker im Zielbereich das Infektionsrisiko reduziert. (31, 40–42)

5.9. Diabetestherapie während nicht-operativer Nüchternphasen im Rahmen des stationären Aufenthaltes

Wie im letzten Absatz angeführt, existieren zahlreiche Empfehlungen für das peri-interventionelle Vorgehen im Rahmen von Operationen. Im Gegensatz dazu gibt es nur vereinzelt Empfehlungen für das glykämische Management für nicht operative Eingriffe, wie z.B. diagnostische Eingriffe, die ebenfalls eine Nüchternphase für die PatientInnen notwendig machen. Da diese Untersuchung fast ausschließlich PatientInnen einschließt, welche sich nicht einer Operation unterzogen haben, stellen Empfehlungen für nicht-operative Fastenperioden einen wichtigen Ausgangspunkt für die Bewertung dieser Ergebnisse dar.

In einer gemeinsamen Erklärung geben die britischen Diabetesgesellschaften sowohl Empfehlungen für operative Situationen, als auch elektive nicht-operative Situationen, wie z.B. Endoskopien. (43) So werden für Basalinsulintherapien 20% Dosisreduktionen am Vortag vorgesehen, während für mehrzeitige Insulintherapie z.B. die zweimalige Gabe von Mischinsulinen oder prandiale Gaben von Insulin mit oder ohne Basalinsulin keine Dosisreduktion am Vortag vorgesehen ist. Für die Vorbereitung zur Koloskopie wird die Injektion der normalen Dosis an Basalinsulin empfohlen, während das kurzwirksame Insulin um die Hälfte reduziert werden sollte. Am Eingriffstag wird abhängig vom Eingriffszeitpunkt und Vortherapie eine Dosisreduktion der Insulindosis bis zu 50% vorgeschlagen, nur bei abendlicher Gabe eines Basalinsulins am Vortag bleibt die nächste abendliche Basalinsulindosis am Eingriffstag unverändert.

Auch für PatientInnen, die nicht mit Insulin behandelt werden, gibt es entsprechende perioperative Empfehlungen. Es wird hier perioperativ und peri-interventionell zusammengefasst empfohlen wie PatientInnen mit Diabetes ihre Nicht-Insulin-Antidiabetika am Tag vor und am Tag der Operation einnehmen sollen.

Obwohl hier differenziert Vorgehensweisen vorgeschlagen werden, bleibt unklar, ob diese auch effektiv sind, da keine Studien angeführt werden, die diese Empfehlungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht haben. (43, 44)

5.10. Entwicklung des GlucoTab Algorithmus

5.10.1. Algorithmus am Papier

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 richtig zu behandeln wird immer komplexer. Die Menge und Komplexität der verfügbaren Therapieoptionen steigt, außerdem steigt die Menge an PatientInnen mit Diabetes mellitus kontinuierlich, was den Zeitaufwand im stationären Bereich stark erhöht. Dies sind nur ein paar der Gründe, warum viele PatientInnen mit Diabetes mellitus nicht so gut therapiert werden, wie es eigentlich sein sollte. (45)

Neubauer et al. konnten in einer Arbeit von 2013 zeigen, dass auf zwei internistischen Normalstationen das Diabetesmanagement den Zielwert (<140 mg/dl) sehr oft nicht erreichen konnte. Es zeigte sich auch, dass sich in der ersten und zweiten Hälfte des Aufenthalts die Insulindosis nicht wesentlich änderte. Das bedeutet, dass die Therapie, obwohl sie verbesserungswürdig wäre, nicht adaptiert

wurde. Es wurde gezeigt, dass Diabetes mellitus Typ 2 im stationären Alltag sehr aufwändig zu therapieren ist und dass die Blutzuckerwerte nicht immer richtig interpretiert wurden und so die Insulinmenge nicht ideal angepasst wurde. Man fand auch heraus, dass in der zweiten Hälfte des Aufenthalts tendenziell weniger häufig die Blutglukose gemessen wurde, als in der ersten Hälfte. Es konnte gezeigt werden, dass Hyperglykämien im stationären Bereich sehr häufig sind und oft nicht oder zu wenig therapiert werden. Hypoglykämien – vor denen sowohl PatientInnen als auch medizinisches Fachpersonal große Angst haben - sind jedoch selten. (45) Einen allgemeinen Grund dafür zu finden ist schwierig, sind es doch viele Faktoren, welche zu diesem Ergebnis führen, wie zum Beispiel Erfahrungsmangel, die Furcht vor Hypoglykämien oder der Widerwille etwas zu ändern. Schlussendlich kann man sagen, dass sich etwas an der Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 ändern muss, da die Blutzuckerziele nicht erreicht werden. Als ersten Schritt müssen individuelle Ziele festgelegt und dokumentiert werden. Außerdem ist es wichtig, ein Standard-Therapie-Protokoll für die Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. (45) Der nächste wichtige Schritt war nun zu zeigen, dass sich ein solcher Algorithmus im klinischen Alltag bewährt.

Mader et al. machten es sich zur Aufgabe dies herauszufinden, indem sie zwei Gruppen miteinander verglichen. Die eine Gruppe wurde nach aktuell üblichen lokalen Standards therapiert und die zweite Gruppe wurde mit Basis-Bolus-Insulin-Therapie durch einen in den Arbeitsfluss integrierten Algorithmus, behandelt. Nach dieser Vorgabe wurde auf einem Papierprotokoll durch den/die MedizinerInnen die initiale Insulintagesdosis berechnet. Diese leitet sich von Gewicht, dem Alter und dem Serum-Kreatinin des/der jeweiligen Patient*in ab. In weiterer Folge erfolgte eine tägliche Insulindosisanpassung anhand der Blutzuckerwerte des Vortages durch die MedizinerInnen mithilfe des Algorithmus. Der Bedarf teilt sich auf in Basal- und Bolusinsulin. Die Basalinsulingabe erfolgte zu Mittag. Die berechnete Bolusinsulindosis wurde auf drei gleiche Teile verteilt, in eine Früh-, Mittag- und Abendgabe.

Sollte vor einer Bolusinjektion der Blutglukosewert außerhalb des Zielbereichs gelegen sein, wurde er je nach Insulinsensitivität, geplanter Mahlzeit (ja/nein) und des tatsächlichen Blutglukosewertes korrigiert. Es war außerdem immer möglich, die berechneten Insulindosen anzupassen, sollte das medizinische Fachpersonal diese für nicht geeignet gehalten haben. Es konnte gezeigt werden, dass die

PatientInnen, welche mit dem Algorithmus behandelt wurden, signifikant häufiger Blutglukosewerte im Zielbereich hatten als die Standardgruppe. Der durchschnittliche Tagesglukosewert konnte in der Algorithmusgruppe gesenkt werden, jedoch gab es auch eine geringe Anzahl an Hypoglykämien, welche in der Standardgruppe nicht auftraten. Die Hypoglykämien jedoch, waren mild und es musste zu keinem Zeitpunkt intravenös Glukose verabreicht werden. Die Zustimmung zur Algorithmus-basierten Therapie war groß. Die MedizinerInnen stimmten der Tagesinsulindosis zu 95% zu, das Pflegepersonal der Basaldosis zu 98% und der Bolusdosis zu 93%. Die Korrektur der Bolusdosis wurde am öftesten mittags durchgeführt. Die Mitarbeiter*innen, die den Algorithmus benutzten, befanden, dass er zwar keine Arbeitserleichterung brachte, jedoch wurden die Zielwerte besser erreicht und es wurden weniger Fehler gemacht. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Alter der PatientInnen, oder die frühere Art der Insulintherapie keine Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit eines hypoglykämien Events hatten. (46)

Es wurden international viele Algorithmen geschrieben und ausgetestet. Unter anderem konnte auch die kontinuierliche Gabe von Insulin erfolgreich getestet werden. Die Mortalität konnte dadurch in einigen Untersuchungen gesenkt werden. (47, 48) Im Vergleich kann man sehen, dass die Insulinprotokolle, welche von Intensivstationen bekannt sind, sehr ähnliche Ergebnisse liefern. Es macht hierbei keinen Unterschied, ob man Akutkomplikationen oder die Gesamtmortalität vergleicht. (24, 25)

Die handschriftlich durchgeführten Berechnungen sollen als Vorbild für ein elektronisches Entscheidungsfindungssystem dienen, welches die Berechnung und Dokumentation leichter machen könnte. (46)

5.10.2. Integration des GlucoTab[®]-Algorithmus in ein elektronisches System

In weiterer Folge wurden die in der papier-basierten Studie (46) generierten Erkenntnisse herangezogen und der Algorithmus in elektronische Form gebracht – das GlucoTab[®]-System.

Das GlucoTab[®]-System bietet eine Entscheidungshilfe bei nicht kritisch kranken Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf der Normalstation. Das auf einem Algorithmus basierende Programm wird auf einem Tablet mit einem Betriebssystem von Android ausgeführt und bestimmt aufgrund seiner „Erfahrung“, also den Daten

mit denen es gefüttert wurde, die für den Algorithmus logische Menge an Insulin, die der/die PatientIn aufgrund des aktuellen Blutzuckerspiegels benötigt. Man fand heraus, dass GlucoTab® effektiv ist die Blutzuckereinstellung im Krankenhaus zu gewährleisten und auch das Personal im Krankenhaus das neue Gerät gut annahm. Was jetzt noch fehlte waren einige Einstellungen an GlucoTab®, um verschiedene PatientInnengruppen zu kategorisieren und diese noch effektiver zu therapieren. (49)

Man begann also das Programm zu modifizieren und zu verbessern. Man erreichte damit beispielsweise, dass der Blutglukosespiegel am Vormittag, wo dieser am höchsten war, signifikant abnahm und sich immer weiter dem Zielbereich annäherte. Außerdem fand man heraus, dass der erste Algorithmus ein gewisses Hypoglykämierisiko, insbesondere am frühen Nachmittag, mit sich trug. Möglicherweise durch die kumulierte Wirkung des zu Mittag verabreichten Basalinsulins in Kombination mit dem mittäglichen Bolusinsulin. Diese Änderungen des Programms sollen ein erster Schritt Richtung individualisierter Algorithmen sein, sodass JedeR ideal mit GlucoTab® betreut werden kann. (49)

Abbildung 1 (50) Das GlucoTab®-System



Mit freundlicher Genehmigung von decide Clinical Software GmbH

Eine weitere Analyse befasste sich mit dem Vergleich der Fehler in der Insulindosierung zwischen dem elektronischen Entscheidungsfindungssystem und dem Papierprotokoll. Man konnte hierbei zeigen, dass der Mensch hier achtmal so viele Fehler macht wie die Maschine. Zwar müssen sich diese nicht immer in einer behandlungsbedürftigen Hypo- oder Hyperglykämie darstellen, jedoch sind die Werte, die durch GlucoTab[®] erzielt wurden besser. (51)

Die manuelle Berechnung der Insulindosierung entpuppte sich hierbei als die größte Fehlerquelle. Das händische Schema zum Berechnen der Insulindosierung war zwar nicht kompliziert, und trotzdem waren 11,1% der Berechnungen fehlerhaft. Diese Untersuchung zeigt, dass viele Dosierungsfehler durch ein computergestütztes Entscheidungsfindungssystem vermieden werden können. Außerdem sollten komplexere Algorithmen zur Berechnung der Insulindosierung einem Computer vorbehalten sein, da dieser weit weniger Fehler macht, als der Mensch. Es wird angenommen, dass ein Großteil der Fehler beim Übertragen der Blutglukosewerte in das GlucoTab[®]-System gemacht wurde. Es könnte sein, dass sich das medizinische Personal falsche Werte gemerkt hatte, da der Wert nicht direkt übertragen wurde. (39)

In einem weiteren Versuch zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Der GlucoTab[®]-Algorithmus wurde angewendet um PatientInnen Insulin zu verabreichen. Die PatientInnen dieser Studie wurden mit dem GlucoTab[®]-Algorithmus am Papier therapiert, während der Aufenthalt in dem stationären Bereich auf dem GlucoTab[®]-System simuliert wurde. Man fand auch hier heraus, dass das Computerprogramm weniger Fehler macht als der Mensch. Es wurden während der Studie 1190 Aktionen rund um die Insulingabe durchgeführt. Diese enthielten die tägliche Gesamtinsulin-Berechnung, die Aufteilung wie viel davon als Basis und wie viel als Bolus gegeben wird, und die tägliche Anpassung. Der Mensch hatte eine Fehlerquote von 12,1% während die Maschine mit 0,3% deutlich besser abschnitt. Bei diesen 0,3% dürfte es sich um einen Systemfehler handeln, wobei das Programm nach der Studie mit den Daten gefüttert wurde und diese Daten auch in die Verbesserung von GlucoTab[®] verwendet wurden. In der Arbeit heißt es auch, dass man zwar nicht die gesamte Insulinverwaltung durch einen Computer ersetzen könnte, jedoch würde es in vielen Fällen Zeit und Geld sparen, wenn man Mensch und Maschine kombiniert. (52)

Im Weiteren wurde eine klinische Studie zur Evaluierung von GlucoTab® im klinischen Alltag durchgeführt, um zu untersuchen ob das System auch in der Routine einsetzbar ist oder eher als Forschungstool zu sehen ist. Es wurde auf 4 verschiedenen allgemeinen Bettenstationen getestet wie gut das praktische Arbeiten mit GlucoTab® funktioniert und es wurde darauf geachtet, ob sich die Blutzuckerwerte der mit GlucoTab® behandelten PatientInnen verbessern und ob es zu keiner Häufung von Hypoglykämien kommt. (53)

Die Ergebnisse zeigten, dass GlucoTab® in allen Vorschlägen die es brachte zu weniger als 5% korrigiert wurde. Außerdem waren die Korrekturen sehr gering und lagen im Durchschnitt bei unter einer IE (internationale Einheit). Die Glukosezielwerte, zwischen 70 und 140 mg/dl, waren in 50,2% der Messungen erreicht, was eine signifikante Verbesserung im Gegensatz zu Insulintherapien ohne GlucoTab® darstellt. Man konnte auch zeigen, dass Personen, die vor ihrem stationären Aufenthalt schon mit Insulin behandelt wurden, im Vergleich zu Nicht-Insulinvorbehandelten höhere Blutzuckerspiegel während des stationären Aufenthaltes hatten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es einen Unterschied in der Blutzuckereinstellung gibt, wenn PatientInnen akut als Notfall aufgenommen werden, oder in einer elektiven Situation. Dieser Unterschied machte sich vor allem auf der Klinischen Abteilung für Kardiologie bemerkbar. (53)

Man konnte einen großen Erfolg verbuchen. Es gab keine Glukosemessung unter 40 mg/dl und auch nur 0,5% der Messungen zwischen 40 und 60 mg/dl bzw. 1,4% zwischen 60 und 70 mg/dl gelegen. Die PatientInnen auf der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie wurden ergänzend mit kontinuierlicher Blutzuckermessung überwacht. Die Risikoauswertung ergab, dass das Risiko eine Hypoglykämie zu erleiden gering wäre, da auch hier kein einziger Wert unter 40 mg/dl gemessen wurde und nur 1,2% der Messungen zwischen 40 und 60 mg/dl gelegen waren. Es traten 28 Nebenwirkungen auf, wobei keine schwerwiegend war und keine auf das GlucoTab®-System zurückgeführt werden konnte. 91% der MedizinerInnen und Pflegepersonen fühlten sich sicher mit GlucoTab® und 89% waren der Meinung, dass GlucoTab® im Alltag verwendet werden sollte. Außerdem waren 85% der Anwender*innen der Meinung, dass GlucoTab® die Effizienz der Insulintherapie erhöhen würde. Zusammenfassend kann man also sagen, dass GlucoTab® die Erwartungen erfüllt hat, dass die Glukosewerte der PatientInnen verbessert werden konnten und auch fast 90% der befragten Personen der Meinung

sind, dass es im täglichen Gebrauch verwendet werden sollte. Auch die Sicherheit im Einsatz dieser Form der Therapiehilfe wurde durch diese Studie gewährleistet.
(53)

Ziel der aktuellen Diplomarbeit war es, den Fokus auf die Nüchternphasen während des stationären Aufenthaltes zu lenken und zu untersuchen, ob ein elektronisches Entscheidungsunterstützungssystem wie GlucoTab® die Möglichkeit bietet, auch während Nüchternphasen ein zufriedenstellendes und sicheres Diabetesmanagement zu ermöglichen.

6. Material und Methoden

Für die aktuelle Auswertung wurden PatientInnen der Studien ClinDiab04 oder ClinDiab05, welche am LKH Univ. Klinikum Graz an mehreren Bettenstationen (Klinische Abteilungen für Endokrinologie und Diabetologie; Kardiologie; Nephrologie; Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie) durchgeführt wurde, bezüglich Vorliegen von Nüchternphasen während des stationären Aufenthaltes evaluiert. In beiden oben genannten Studien wurden PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit GlucoTab® basierter Basis-Bolus-Insulintherapie behandelt. Die dazu verwendeten Insuline waren Insulin Aspart (Novorapid®, NovoNordisk, Dänemark) als Bolusinsulin und Insulin Glargin (Lantus®, Sanofi, Deutschland) als Basalinsulin.

In die aktuelle Auswertung wurden nur PatientInnen eingeschlossen, die mindestens einen Tag stationär behandelt wurden, unter normalen Bedingungen drei Mahlzeiten täglich erhielten und an mindestens einem Tag der stationären Behandlung mindestens eine Mahlzeit nicht zu sich nehmen konnten (Nüchternphase).

Die PatientInnen mit Nüchternphasen aus den Studien ClinDiab 04 und 05 wurden durch eine Auslese aus dem GlucoTab®-System gefiltert und es wurde eine Liste mit den Nüchternperioden der PatientInnen erstellt. Anhand dieser Liste wurde aus den archivierten Krankengeschichten der PatientInnen entnommen, ob auch dort eine Nüchternperiode ersichtlich war oder nicht. Von der Analyse wurden alle PatientInnen ausgeschlossen, wo keine ersichtliche Fastenperiode stattfand. Zu Zeitpunkten, an denen vom medizinischen Personal fälschlicherweise ein Dosisvorschlag für eine Bolusinsulingabe eingeholt wurde, aufgrund der tatsächlichen Nüchternepisode aber kein Bolusinsulin injiziert wurde und die auch im GlucoTab®-System als Nüchternepisode dokumentiert waren, wurde der weiterhin dokumentierte Mahlzeiten-bezogene Bolusinsulindosisvorschlag auf 0 gesetzt.

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden die Blutglukosewerte von denselben PatientInnen an unterschiedlichen Tagen (Tagen mit normaler Ernährung vs. Tage mit Nüchternphasen) gegenübergestellt. Medizinische Daten wurden aus den archivierten Krankengeschichte der PatientInnen und OpenMedocs sowie Diabetes-relevante Daten aus GlucoTab® (Joanneum Research, Graz) erhoben.

Die Daten wurden mithilfe von SPSS aufgearbeitet. Danach wurde ein gepaarter T-Test durchgeführt, da die PatientInnen mit sich selbst verglichen wurden. Außerdem wurden die Ereignisse drei Kategorien zugeteilt, die die Ursache der Nüchternphase näher klassifizierten. Gruppe eins konnte keine Nahrung zu sich nehmen, da ein invasiver Eingriff oder eine Operation durchgeführt wurden, Gruppe zwei hatte eine diagnostische Untersuchung während die Nüchternperiode bei Gruppe drei sich direkt krankheitsbezogen auf das Vorliegen von Nausea, Emesis oder Inappetenz zurückführen ließ. Der gepaarte T-Test wurde mit jeder Gruppe einzeln wiederholt um zu bestimmen, ob es Unterschiede in der Verteilung der Blutglukosewerte zwischen diesen Gruppen gibt.

Um den Einfluss der Dosissteuerung der Basis-Bolusetherapie mittels GlucoTab® während Nüchternphasen auf die Glukodynamik zu charakterisieren, wurden in weiterer Folge zur Veranschaulichung Diagramme erstellt. Diese zeigen wie sich die Glukodynamik und die betreffenden Insulindosen bei PatientInnen am Tag der Nüchternepisode sowie am Tag davor und danach verhalten.

7. Ergebnisse

In den Studien ClinDiab 04 und ClinDiab 05 wurden insgesamt 191 (99 bzw. 92) PatientInnen untersucht, die im Mittel $8,2 \pm 5,1$ Tage in stationärer Betreuung waren. Bei diesen PatientInnen wurden insgesamt 1596 Tage unter Therapiesteuerung mittels GlucoTab® dokumentiert.

91 (48%) dieser 191 PatientInnen erfüllten das Einschlusskriterium einer Nüchternphase während des stationären Aufenthaltes und wurden in die Analyse eingeschlossen. Einzeldaten zur Demographie dieser PatientInnen werden in Tabelle 1, Daten zu ihrer Diabetestherapie bei Einschluss in die Studie in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 1 Demographische Charakteristika

Pat.- Nummer	Geschlecht (m/f)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)	D-Dauer (Jahre)	HbA1c (mmol/mol)	Kreatinin (mg/dl)	KH- Dauer (Tage)
E-001	m	66	87	187	24,9	18	84	1,75	12
E-004	m	25	104,5	177	33,4	2	60	0,98	5
E-006	f	73	113,4	168	40,2	15	58	1,48	12
E-009	m	71	86,3	180	26,6	30	62	1,83	14
E-011	f	80	96	156	39,4	2	84	1,28	7
E-015	m	48	141	189	39,5	19	112	1,84	13
E-016	m	60	83,5	174	27,6	28	62	7,90	15
E-018	f	72	68	169	23,8	7	50	1,43	9
E-020	f	71	72	158	28,8	30	79	0,99	10
E-023	f	74	101,7	166	36,9	2	71	0,71	7
E-025	m	82	79,1	164	29,4	10	50	1,02	4
E-028	m	59	81	186	23,4	6	82	1,00	8
E-031	m	62	110	185	32,1	15	60	1,09	20
E-033	f	69	86	154	36,3	30	44	2,35	6
E-034	m	72	85	175	27,8	9	58	1,64	4
E-036	m	65	93	168	33,0	20	88	0,92	3
E-037	m	66	89,5	180	27,6	19	40	2,91	17
E05-006	f	77	55	160	21,5	13	88	1,17	8
E05-007	m	56	78	175	25,5	10	74	0,80	12
E05-009	m	75	85	165	31,2	9	64	1,10	4
E05-012	m	65	84	168	29,8	14	37	1,30	17
E05-013	m	70	72	190	19,9	14	41	1,20	16
E05-016	f	71	65	164	24,4	0	125	0,72	5
E05-017	m	74	88	169	30,8	10	59	1,29	9

E05-020	m	79	85	185	24,8	9	61	1,80	14
E05-022	f	87	63	168	22,3	14	74	1,40	8
E05-024	m	70	138	178	43,6	19	53	1,26	28
E05-025	m	51	89	163	33,4	19	87	2,36	14
E05-028	m	86	80	170	27,7	6	70	1,30	21
E05-029	m	65	114	176	36,8	19	51	1,31	15
E05-034	m	54	98	170	33,9	30	87	0,61	8
E05-036	f	81	87	160	34,0	34	62	1,50	7
E05-039	m	73	56	170	19,4	NA	102	1,20	14
E05-041	m	72	65	170	22,5	22	53	4,10	4
E05-043	m	42	75	181	22,9	0	114	0,74	6
E05-044	m	60	96	178	30,3	15	118	1,92	10
E05-051	m	63	117	171	40,0	33	92	1,09	11
E05-052	m	49	90	166	32,7	5	58	1,36	10
E05-056	f	30	86	155	35,8	5	88	0,49	5
E05-057	m	76	80	170	27,7	25	61	3,13	14
C-002	m	64	88,4	168	31,1	24	40	1,28	9
C-003	f	84	71,1	157	28,8	13	54	1,02	8
C-004	m	48	115	170	39,8	8	63	0,85	6
C-005	m	69	77,9	184	23,0	20	81	1,20	7
C-010	f	60	93,4	170	32,3	6	74	1,03	11
C-011	f	66	79	158	31,6	8	53	0,70	5
C-012	m	72	83,1	165	30,5	10	48	1,70	16
C-013	m	78	96	160	37,5	13	68	1,56	19
C-014	f	82	72	160	28,1	6	58	1,16	16
C-015	n	71	87	173	29,1	20	55	1,43	4
C-017	f	61	61	172	20,6	1	62	0,77	7
C-020	m	45	110	178	34,7	17	98	0,99	4
C-021	m	66	75,2	182	22,7	13	36	1,43	6
C-022	f	77	78	173	26,1	3	54	1,49	5
C-023	m	77	65	167	23,3	20	65	0,79	7
C-024	f	78	80	150	35,6	10	67	1,57	12
C-028	m	59	92	178	29,0	16	58	1,71	5
C-029	m	71	90	179	28,1	13	55	0,99	5
C-030	m	66	85	176	27,4	1	55	1,42	8
C05-001	f	67	78	155	32,5	9	77	1,90	6
C05-003	f	83	114	155	47,5	39	82	1,95	5
C05-004	m	73	93	173	31,1	24	52	1,22	4
C05-005	m	78	75	175	24,5	36	48	0,95	7
C05-006	m	74	74	178	23,4	1	48	2,40	10
C05-007	m	85	74	166	26,9	9	81	2,60	10
C05-008	f	72	69	165	25,3	24	69	1,15	8
C05-009	m	62	72	170	24,9	19	40	2,20	12

C05-010	f	79	76	164	28,3	4	45	2,06	13
C05-011	f	74	75	150	33,3	4	46	1,50	7
C05-012	m	83	80	175	26,1	14	72	1,90	4
C05-013	f	89	90	155	37,5	64	78	1,50	4
C05-018	f	69	68	163	25,6	9	84	1,07	4
C05-019	f	68	90	170	31,1	29	54	1,50	18
C05-021	f	76	70	156	28,8	34	58	0,99	11
N-001	m	67	90	176	29,1	15	56	1,45	6
N-002	m	57	72	169	25,2	21	71	1,24	8
N-003	m	64	112,6	178	35,5	3	64	1,12	9
N-004	m	60	111,7	183	33,4	2	54	6,26	14
N-005	m	62	78,8	165	28,9	31		6,30	3
N-007	f	65	88	160	34,4	18	63	6,54	7
N-009	m	82	73,4	174	24,2	11	45	4,35	7
N-011	m	63	100	164	37,2	10	69	1,47	7
N-012	m	44	98,8	175	32,3	16	62	3,63	12
N-013	m	70	115	174	38,0	3	71	2,50	14
N-014	m	65	90	180	27,8	19	52	3,46	9
N-015	f	61	98	165	36,0	20	60	5,53	13
P05-003	m	66	112	176	36,2	15	55	0,79	42
P05-004	f	82	81	164	30,1		99	0,97	13
P05-005	m	78	86	187	24,6		106	1,39	16
P05-006	f	49	88	182	26,6	5	94	0,60	14
P05-007	f	58	75	158	30,0	25	40	0,99	14

D-Dauer beschreibt die Dauer der Erkrankung in Jahren.

KH-Aufenthalt beschreibt die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen.

Tabelle 2 Diabetestherapie bei stationärer Aufnahme

Pat- Nummer	orale Antidiabetika (Tagesdosis)	Präexistente Insulintherapie	Insulintages dosis (IE)	Bolusins ulin (IE)	Basal insulin (IE)
E-001	-	Ja	59	26	33
E-004	-	Nein	46	20	26
E-006	-	Ja	45	24	21
E-009	-	Ja	31	19	12
E-011	Trajenta 5mg	Nein	60	33	27
E-015	Metformin 2000mg, Victoza 0,6mg	Ja	119	59	60
E-016	-	Ja	45	26	19
E-018	-	Ja	25	17	8
E-020	Glucophage 1000mg, Trajenta 5mg	Ja	138	73	65
E-023	Metformin 2000mg, Saxagliptin 5mg	Nein	31	13	18
E-025	-	Ja	39	25	14
E-028	-	Ja	44	30	14

E-031	Metformin 2000mg, Vildagliptin 100mg	Ja	90	47	43
E-033	-	Ja	57	29	28
E-034	-	Ja	66	48	18
E-036	Metformin 2000, Victoza 1,2mg	Nein	38	11	27
E-037	-	Ja	42	25	17
E05-006	-	Nein	38	28	10
E05-007	-	Ja	54	32	22
E05-009	-	Ja	30	16	14
E05-012	Janumet 50/1000mg	Ja	40	34	6
E05-013	-	Nein	29	17	12
E05-016	-	Nein	38	26	12
E05-017	-	Ja	39	20	19
E05-020	-	Nein	30	19	11
E05-022	-	Ja	36	27	9
E05-024	Exenatid 5mg	Ja	106	54	52
E05-025	Diamicron 120mg, Glucophage 2000mg	Nein	73	37	36
E05-028	Trajenta 5mg	Nein	18	10	8
E05-029	-	Ja	98	50	48
E05-034	-	Ja	93	57	36
E05-036	-	Ja	60	37	23
E05-039	-	Nein	28	17	11
E05-041	-	Ja	34	24	10
E05-043	-	Nein	64	39	25
E05-044	-	Nein	59	34	25
E05-051	-	Ja	148	89	59
E05-052	-	Nein	82	47	35
E05-056	-	Ja	53	30	23
E05-057	-	Ja	32	11	21
C-002	Metformin 2000mg, Sitagliptin 100mg	Ja	24	13	11
C-003	Glucophage 850mg	Nein	19	10	9
C-004	Saxagliptin 2,5mg, Metformin 1000mg	Ja	75	41	34
C-005	Glucophage 1000mg	Ja	49	28	21
C-010	-	Ja	80	41	39
C-011	Januvia 100mg	Nein	21	2	19
C-012	-	Ja	47	31	16
C-013	Metformin 1700mg, Sitagliptin 100mg	Ja	58	35	23
C-014	-	Ja	60	37	23
C-015	-	Ja	49	29	20
C-017	Glucophage 1000mg	Ja	40	25	15
C-020	Metformin 2000mg	Ja	80	47	33
C-021	-	Ja	42	28	14
C-022	-	Ja	36	24	12
C-023	-	Ja	38	26	12

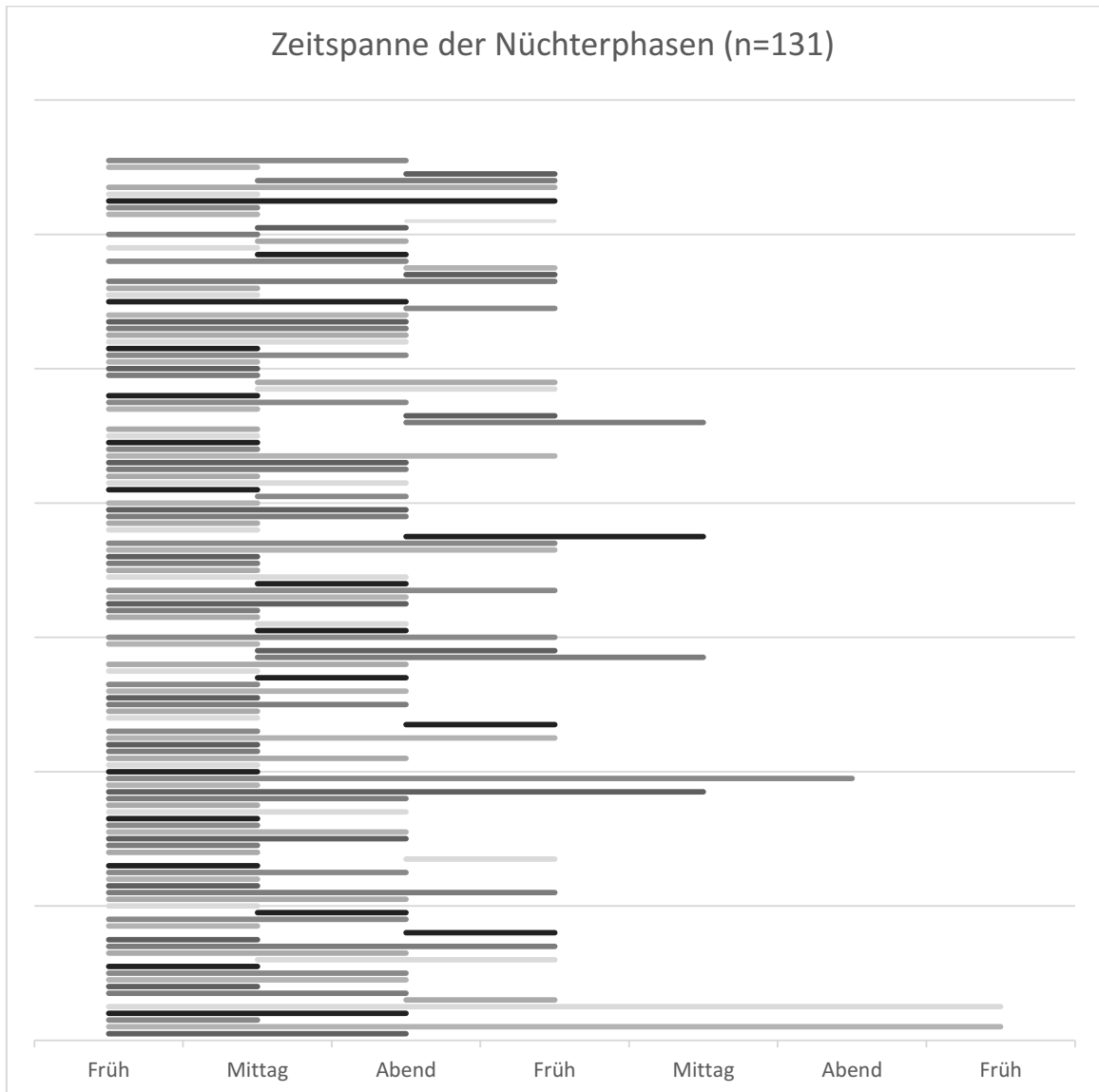
C-024	-	Ja	49	33	16
C-028	-	Ja	58	33	25
C-029	Januvia 100mg, Metformin 1700,	Nein	33	20	13
C-030	-	Nein	61	38	23
C05-001	Onglyza 2,5mg	Ja	56	31	25
C05-003	-	Ja	64	40	24
C05-004	-	Ja	35	23	12
C05-005	Diamicron 30mg	Nein	26	13	13
C05-006	-	Ja	29	21	8
C05-007	Januvia 25mg	Ja	42	24	18
C05-008	-	Nein	26		13
C05-009	-	Ja	68	46	22
C05-010	-	Ja	38	23	15
C05-011	-	Ja	37	24	13
C05-012	-	Ja	36	24	12
C05-013	-	Ja	33	20	13
C05-018	-	Nein	50	33	17
C05-019	-	Ja	84	55	29
C05-021	-	Ja	53	35	18
N-001	-	Ja	61	32	29
N-002	Glucophage 2000mg	Ja	60	30	30
N-003	-	Ja	44	23	21
N-004	-	Ja	42	19	23
N-005	-	Ja	41	27	14
N-007	-	Ja	17	5	12
N-009	-	Ja	16	7	9
N-011	Januvia 50mg	Ja	54	27	27
N-012	-	Ja	62	34	28
N-013	-	Ja	101	61	40
N-014	-	Ja	86	53	33
N-015	-	Ja	64	30	34
P05-003	-	Ja	37	21	16
P05-004	-	Ja	96	54	42
P05-005	-	Nein	29	13	16
P05-006	Janumet 100/2000mg	Nein	46	20	26
P05-007	-	Ja	60	26	34

Durchschnittlich waren die eingeschlossenen 32 weiblichen und 59 männlichen PatientInnen $67,7 \pm 12,0$ Jahre alt. Sie hatten $86,7 \pm 16,4$ kg bei einer Körpergröße von $170,1 \pm 9,4$ cm, somit lag der BMI im Durchschnitt bei $30,1 \pm 5,7$ kg/m². Die mittlere Diabeteslaufdauer betrug $15,3 \pm 11,0$ Jahre. Die tägliche häusliche Gesamtinsulindosis lag bei $52,4 \pm 25,6$ IE, wovon $30,1 \pm 14,9$ IE als Bolus- und $22,3 \pm 12,2$ IE als Basalinsulin verabreicht wurden. Der HbA1c lag durchschnittlich bei $66,7 \pm 19,4$ mmol/mol, der Serumkreatininwert bei $1,8 \pm 1,4$ mg/dl. Für die

eingeschlossenen 91 PatientInnen betrug die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer $10,0 \pm 5,9$ Tage, wobei 40 PatientInnen während des stationären Aufenthaltes an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, 34 an der Klinischen Abteilung für Kardiologie, 12 an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und 5 an der Klinischen Abteilung für Plastischen Chirurgie betreut wurden.

Insgesamt wurden für diese 91 PatientInnen 975 Tage Therapie mit GlucoTab® dokumentiert. Es gab insgesamt 131 Nüchternphasen (Abbildung 5). Bei 79 der 131 Nüchternepisoden wurde eine Mahlzeit nicht konsumiert, bei 36 Episoden 2 Mahlzeiten, bei 12 Episoden 3 Mahlzeiten, jeweils eine Episode gab es mit 4 und 5 nicht konsumierten Mahlzeiten und 2 Episoden mit 6 nicht konsumierten Mahlzeiten. Eine graphische Darstellung aller Episoden in Bezug auf Tageszeiten wird in Abb. 5 gezeigt. 62 PatientInnen hatten eine einzige, 22 zwei, 4 drei, 2 vier und 1 fünf Fastenepisoden. Die erste Nüchternepisode trat im Durchschnitt am Tag 6 nach Aufnahme in die stationäre Betreuung auf. 68 der 91 PatientInnen wurden vor dem stationären Aufenthalt mit Insulin therapiert. 23 der 91 PatientInnen hatten vor der stationären Aufnahme eine antidiabetische Therapie, welche keine Insulintherapie beinhaltete.

Abbildung 2 Zeitspanne der Nüchternperioden



Glykämische Kontrolle

Wie in Tabelle 3 dargestellt lag der mittlere Blutglukosewert während aller Nüchternphasen bei $152,6 \pm 37,5$ mg/dl. Im Gegensatz dazu lag dieser Wert zu den übrigen Zeitpunkten, an denen die PatientInnen sich normal ernährten, bei $158,4 \pm 24,1$ mg/dl. Der T-Test bei gepaarten Stichproben zeigte hier eine Korrelation von 0,000 und eine Signifikanz von 0,033. Die Blutglukosewerte lagen somit bei hospitalisierten PatientInnen während Zeitperioden normaler Ernährung signifikant höher als bei Nüchternperioden.

Tabelle 3 Glukosekonzentrationen bei Ernährung vs. Nüchternphasen

Zeitraum	Blutglukose (mg/dl)
Fasten	152,6 ± 37,5
Normale Ernährung	158,4 ± 24,1

Die Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben.

In den beiden nachfolgenden Abbildungen sieht man wie sich die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Blutglukosewerte bei normaler Ernährung (Abbildung 6) und bei Nüchternperioden (Abbildung 7) verhalten.

Abbildung 3 Boxplot der Blutglukosewerte bei normaler Ernährung

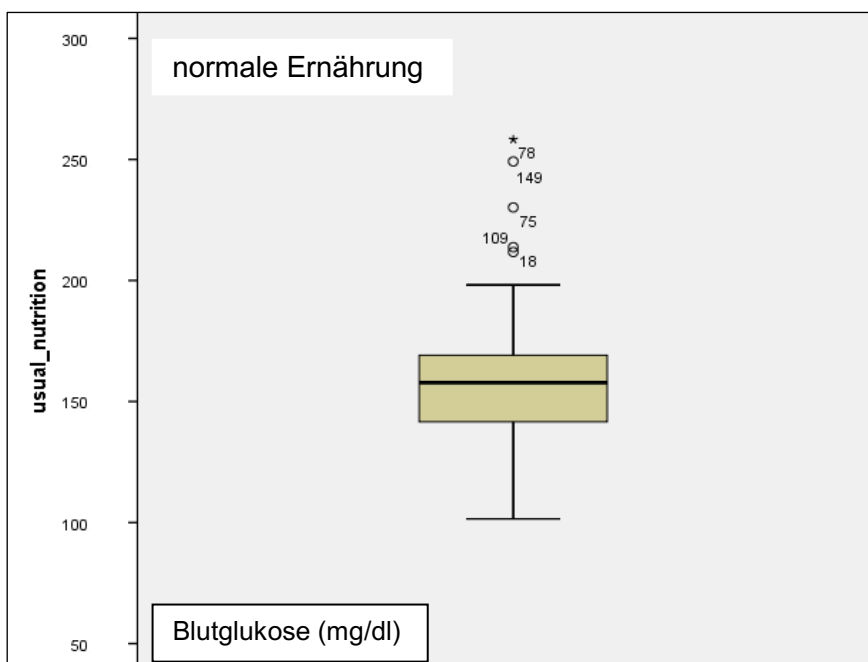
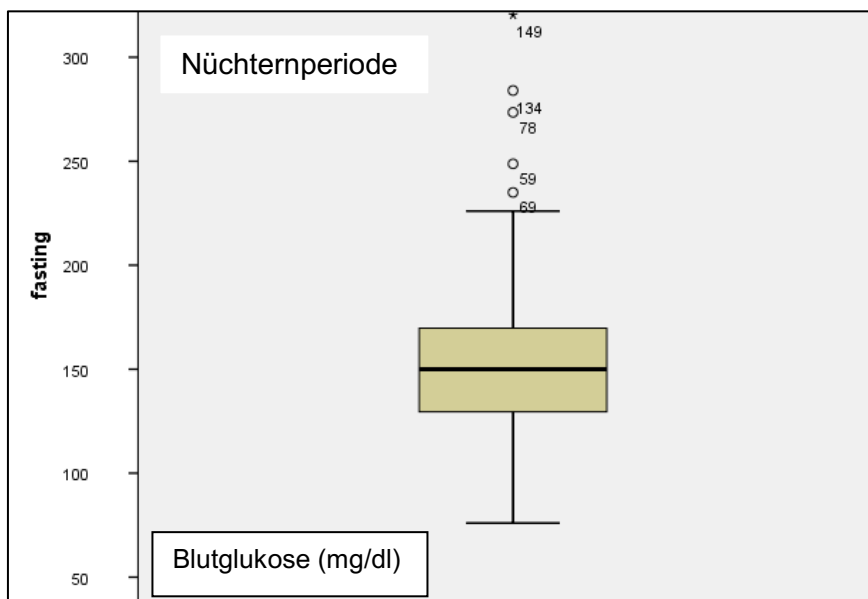


Abbildung 4 Boxplot der Blutglukosewerte bei Nüchternperioden



Je nach Grund für die Nüchternphase, wurden die Perioden in weiterer Folge in drei Gruppen unterteilt und die Blutglukosewerte der beiden Perioden einander gegenübergestellt (Tabelle 4).

Bei 52 Episoden war der Grund für die Nüchternepisode eine Operation oder ein invasiver Eingriff. Die Gründe hierfür waren bei 21 Nüchternphasen eine Coronarangiographie, bei 8 Episoden eine Gastro- oder Colonoskopie, bei 6 Episoden eine EVR/PTA (Endovaskuläre Rekanalisation / Perkutane transluminale Angioplastie), bei 5 Episoden eine TEE (Transösophageale Echokardiographie), bei jeweils 5 Episoden eine Punktion oder ein VAC-Wechsel und bei 3 Episoden eine Schrittmacherimplantation. Für diese 52 Nüchternperioden, die durch invasive oder operative Eingriffe auftraten, wurde ein T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt, die Korrelation betrug 0,309 und die Signifikanz 0,007.

War der Grund für die Nüchternperiode eine diagnostische Untersuchung (n=42), waren die mittleren Blutglukosewerte vergleichbar. (Nüchternphase $159,6 \pm 44,7$ vs Normale Ernährung $159,3 \pm 29,0$) Die diagnostischen Untersuchungen, weswegen die PatientInnen ihre Mahlzeiten verpassten waren in 20 Fällen eine geplante, aber verschobene Untersuchung, in 12 Fällen eine diagnostische Bildgebung und in 10 Fällen ein Konsil, das eine Nüchternphase notwendig machte.

Bei durch die Krankheit selbst verursachten Nüchternepisoden (n=37), welche infolge von Übelkeit oder Inappetenz eine Nahrungszufuhr unmöglich machten, war der durchschnittliche Wert der Blutglukose zwar niedriger als jener ohne Nüchternperiode, jedoch konnte das nicht statistisch untermauert werden.

Tabelle 4 Mittlere Glukosewerte der Nüchternphasen in Abhängigkeit der Ursache im Vergleich zu Tagen mit normaler Ernährung

Ursache		mittlere Blutglukose (mg/dl)
Operation, invasiver Eingriff (n=52)	Nüchternphase	$148,0 \pm 36,6$
	Normale Ernährung	$156,9 \pm 21,4$
Diagnostische Untersuchung (n=42)	Nüchternphase	$159,6 \pm 44,7$
	Normale Ernährung	$159,3 \pm 29,0$
Inappetenz, Übelkeit (n=37)	Nüchternphase	$153,1 \pm 28,6$
	Normale Ernährung	$160,1 \pm 23,2$

Die Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben.

Ergänzend wurden die Glukosdaten der unterschiedlichen Episoden (Nüchternphase vs. normale Ernährung) unter Anwendung der Blutzuckerzielwerte der ADA 2016 (präprandiale Werte im Bereich 100 mg/dl bis 140 mg/dl) analysiert (54). Im Zeitraum der normalen Ernährung lagen 909 von 2614 Messungen (34,8%) im Zielbereich, im Vergleich dazu lagen in Nüchternperioden 228 von 665 Messungen (34,3%) im Zielbereich. Unter Berücksichtigung erweiterter Zielbereiche zeigten sich ebenso vergleichbare Ergebnisse für beide Episoden: Zielbereich 70 mg/dl bis 140 mg/dl: 46,5% vs. 46,6%; sowie Zielbereich 70 mg/dl bis 180 mg/dl: 73,7% vs. 70,9%, jeweils für Nüchternperioden vs. Perioden normaler Ernährung.

Hypoglykämie

Hypoglykämie Ereignisse wurden entsprechend ADA Definition 2016 als milde und schwere Episoden klassifiziert. Von milden Hypoglykämien spricht man bei Glukosewerten im Bereich 40 mg/dl bis <70 mg/dl, von schweren Hypoglykämien bei Glukosewerten <40 mg/dl. (54).

Wie in Abbildung 5 zu sehen ist, sind während normaler Ernährungsphasen 1,91% aller Blutglukosewerte (50 von insgesamt 2614 Messungen) als milde Hypoglykämie zu werten. Während Nüchternperioden lagen 9 von 665 Messungen (1,35%) im Bereich einer milden Hypoglykämie. Es gab in keiner der untersuchten Gruppen eine schwere Hypoglykämie.

Abbildung 5 Hypoglykämien bei normaler Ernährung

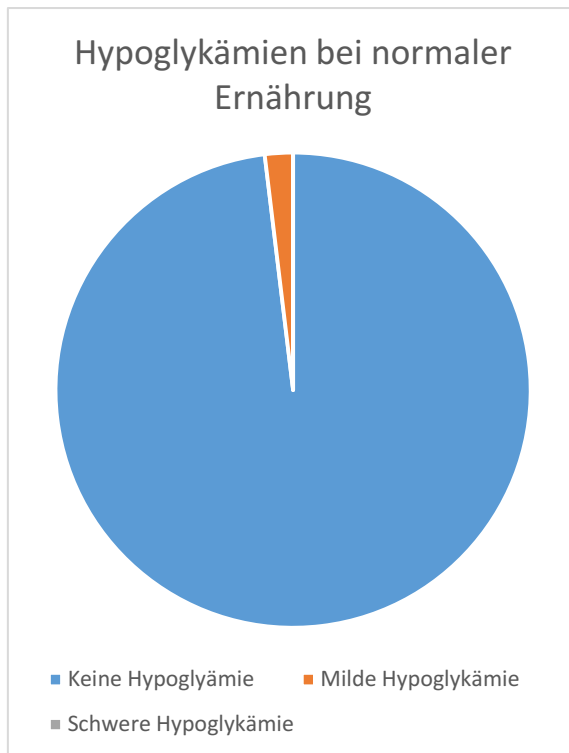


Abbildung 6 Hypoglykämien in Nüchternphasen



Insulin

Tabelle 5 zeigt die applizierten Insulindosen (Gesamt-, Bolus-, Basalinsulin) für beide Gruppen. Es ist ersichtlich, dass die Gesamtinsulindosis während der Nüchternperiode niedriger ist, als während der Phase mit normaler Ernährung. Der Unterschied wird vor allem durch die reduzierte Dosis von Bolusinsulin erklärt, während die Basalinsulindosis annähernd stabil ist.

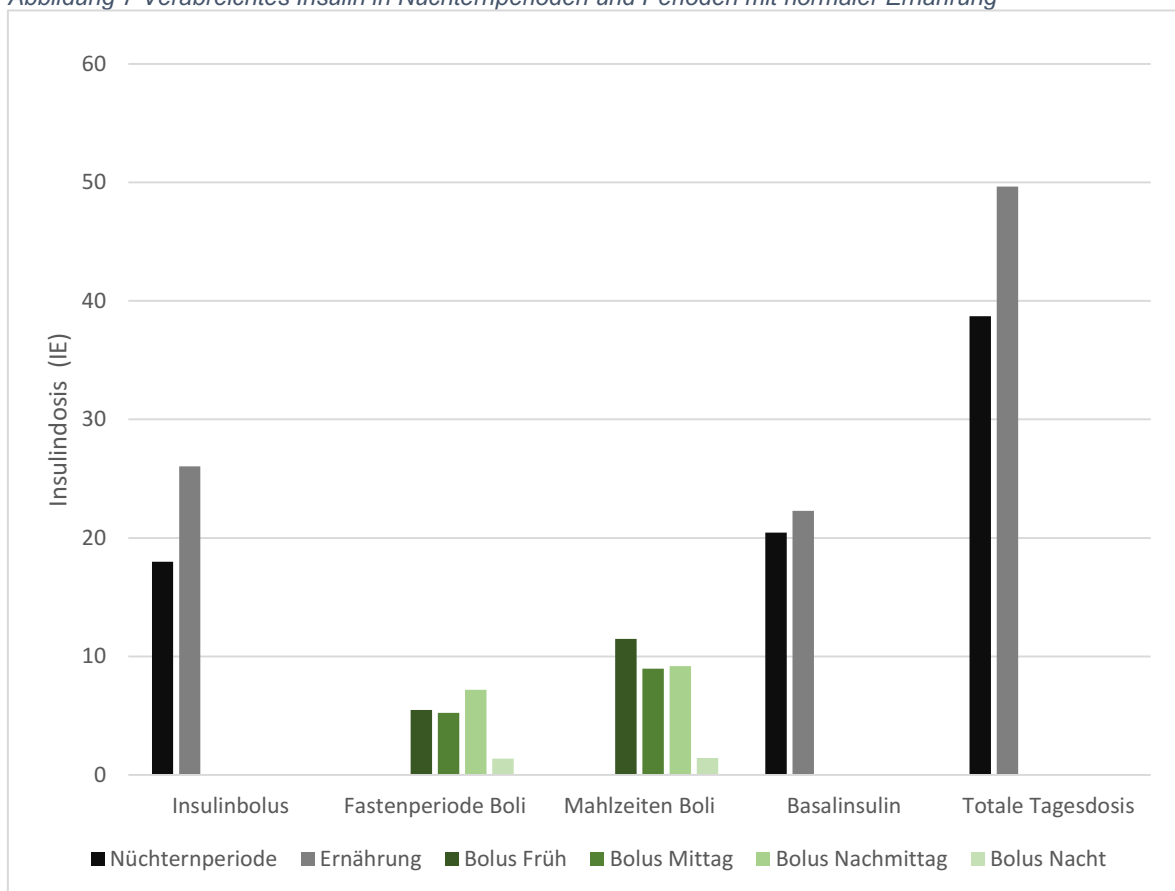
Tabelle 5 Verabreichtes Insulin während Nüchternphasen und Phasen normaler Ernährung

Gesamtinsulin Nüchternphasen	38,7 ± 21,2 IE
Bolusinsulin Nüchternphasen	18,0 ± 12,7 IE
Basalinsulin Nüchternphasen	20,7 ± 13,2 IE
Gesamtinsulin normale Ernährung	49,7 ± 31,2 IE
Bolusinsulin normale Ernährung	26,0 ± 17,1 IE
Basalinsulin normale Ernährung	22,2 ± 15,2 IE

Die Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben..

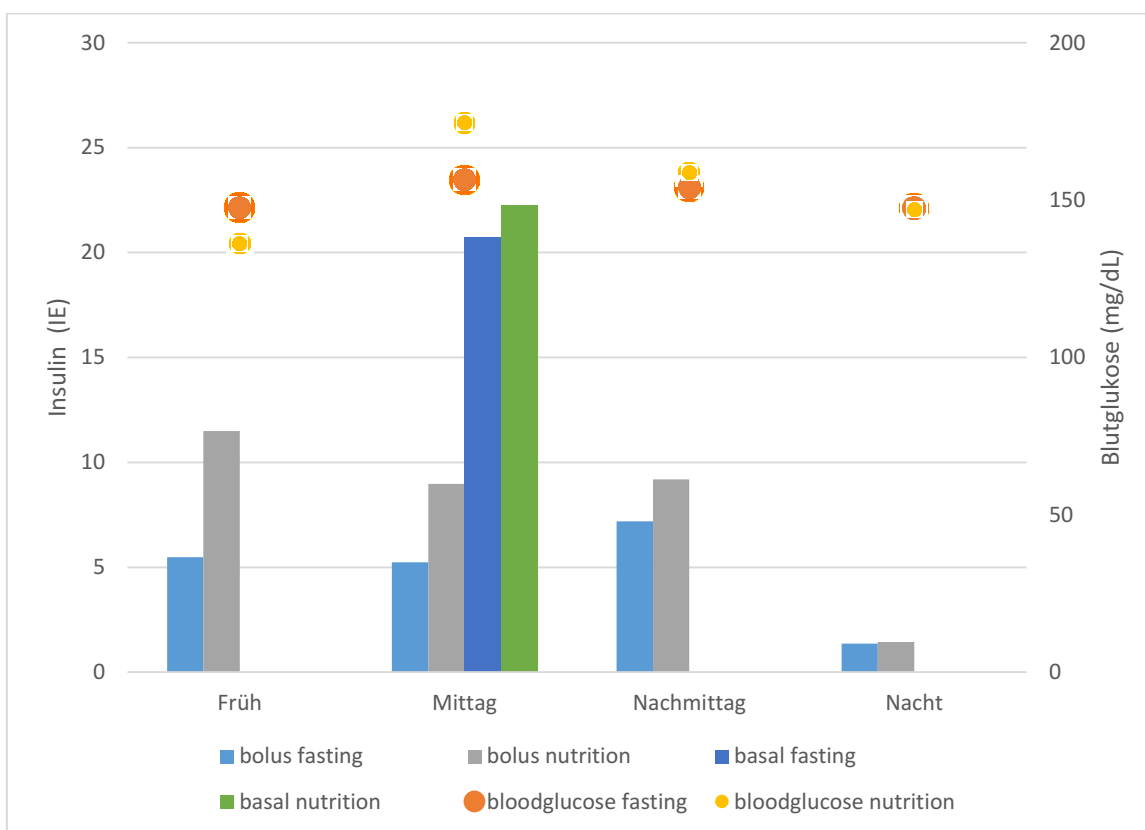
Abbildung 7 stellt die verabreichten Insulindosen graphisch dar, wobei die Bolusinsulindosis zusätzlich in die entsprechenden 4 Zeitpunkte (Früh, Mittag, Nachmittag, Nacht) aufgesplittet wird. Hier erscheint in der Gesamtauswertung aller Nüchternepisoden vor allem die Bolusdosis zum Zeitpunkt Früh und Mittag im Vergleich zur Phase normaler Ernährung vermindert, was auf die gesteigerte Häufigkeit der Nüchternepisoden zu diesen Zeitpunkten (Abbildung 5) zurückzuführen ist.

Abbildung 7 Verabreichtes Insulin in Nüchternperioden und Perioden mit normaler Ernährung



Zusammenfassend werden in Abbildung 8 mittlere Glukosewerte und Insulindosen für beide Gruppen während Ernährungs- und Nüchternperioden gezeigt.

Abbildung 8 Insulindosen und Blutglukose während Nüchternperioden und Perioden normaler Ernährung



Die Änderungen der Vorschläge von GlucoTab® zur Dosierung des Bolusinsulin durch das medizinische Personal werden in Tabelle 6 gezeigt. Die Änderungsraten und mittleren Dosisabweichungen während Phasen normaler Ernährung im Vergleich zu Nüchternepisoden sind vergleichbar.

Tabelle 6 Änderungen der GlucoTab®-Bolus Empfehlungen

	GlucoTab®- Vorschläge verändert	GlucoTab®- Änderung Mittelwert pro Patient in IE
Normale Ernährung	3,8%	-0,3± 2,9
Nüchternphase	4,0%	-0,2± 3,3
Tag vor Nüchternphase	5,7%	-0,7±3,4

Die Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben wenn nicht anders beschrieben.

Auch die Adhärenz zu Dosisvorschlägen für Basalinsulin:96,1% vs. 96,1%,
Nüchternphasen vs. Phasen normaler Ernährung) war vergleichbar hoch.

In Abbildung 9 werden die in Abbildung 2 gezeigten Nüchternepisoden unterschiedlicher Häufigkeit gruppiert betreffend diverser Zeiträume dargestellt.

Abbildung 9 Nüchternphasen gruppiert (n=131)



Am häufigsten trat in 52 Fällen eine isolierte morgendliche Nüchternphase auf. In 37 Fällen gab es eine Kombination von Fasten am Morgen und zu Mittag, in 11 Fällen wurde vom Morgen bis zum Abend gefastet, eine isolierte Nüchternepisode zu Mittag und am Abend trat in jeweils 9 Fällen auf. Von mittags bis abends wurde in 5 Fällen gefastet, von Mittag beginnend bis inklusive nächster Morgen einmal, vom Abend bis inklusive nächster Morgen in 2 Fällen, von einem Morgen bis inklusive dem nächsten Morgen sowie vom Morgen des einen Tages bis inklusive Mittag des nächsten Tags in jeweils einem Fall und schließlich über 2 komplette Tage in 2 Fällen.

Häufigste Auftretensmuster von Nüchternphasen

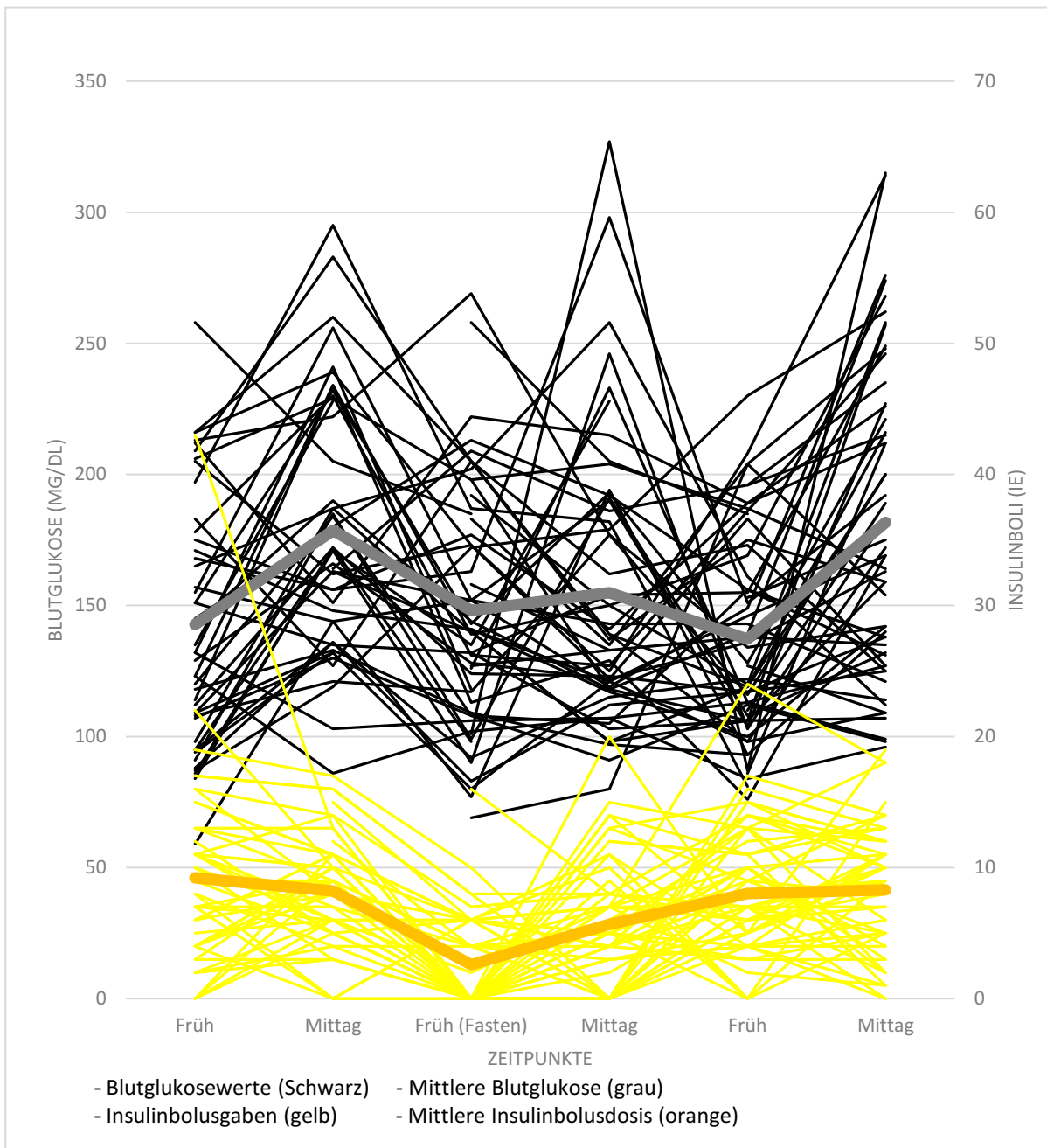
Der im ersten Teil gezeigte Vergleich aller Nüchternphasen mit allen Episoden normaler Ernährung ist sowohl durch die unterschiedliche Länge der Zeiträume und Häufigkeit der Glukosemessungen (2614 vs. 665), als auch das heterogene Verteilungsmuster der Nüchternepisoden (Abbildung 2 und 9) erschwert.

Im Folgenden wird daher eine Standardisierung von Episoden angestrebt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Dafür werden die Ergebnisse für die 3 am häufigsten auftretenden Nüchternepisoden (Morgen n=52, Morgen+Mittag n=37, Morgen+Mittag+Abend n=11) gezeigt. Diese standardisierten Perioden werden jeweils dem vorangegangenen und dem nachfolgenden Tag gegenübergestellt, um einen bestmöglichen Vergleich zu ermöglichen.

Gruppe isolierte Nüchternepisode am Morgen

Zuerst werden Daten der PatientInnen (n=52) präsentiert, die nur eine Morgenmahlzeit gefastet hatten, und die damit die am häufigsten vorkommende Nüchternepisode in Abbildung 9 repräsentiert. In Abbildung 10 wird die Glukodynamik von Morgen- und Mittagswerten sowie der Bolusinsulinbedarf an den entsprechenden Tagen dargestellt.

Abbildung 10 Glukodynamikanalyse und Bolusinsulin bei einer verpassten Mahlzeit



In Abbildung 11 wird gezeigt, wie sich Blutglukose und die Insulingaben an allen Zeitpunkten am Tag vor der morgendlichen Nüchternperiode, am Tag der Nüchternperiode sowie am Tag nach der Nüchternperiode bei den 52 PatientInnen verhalten. Die absoluten Zahlen der Abbildungen können Tabelle 7 entnommen werden.

Abbildung 11 Bolusinsulin und Blutglukose bei isolierter Nüchternepisode am Morgen (n=52)

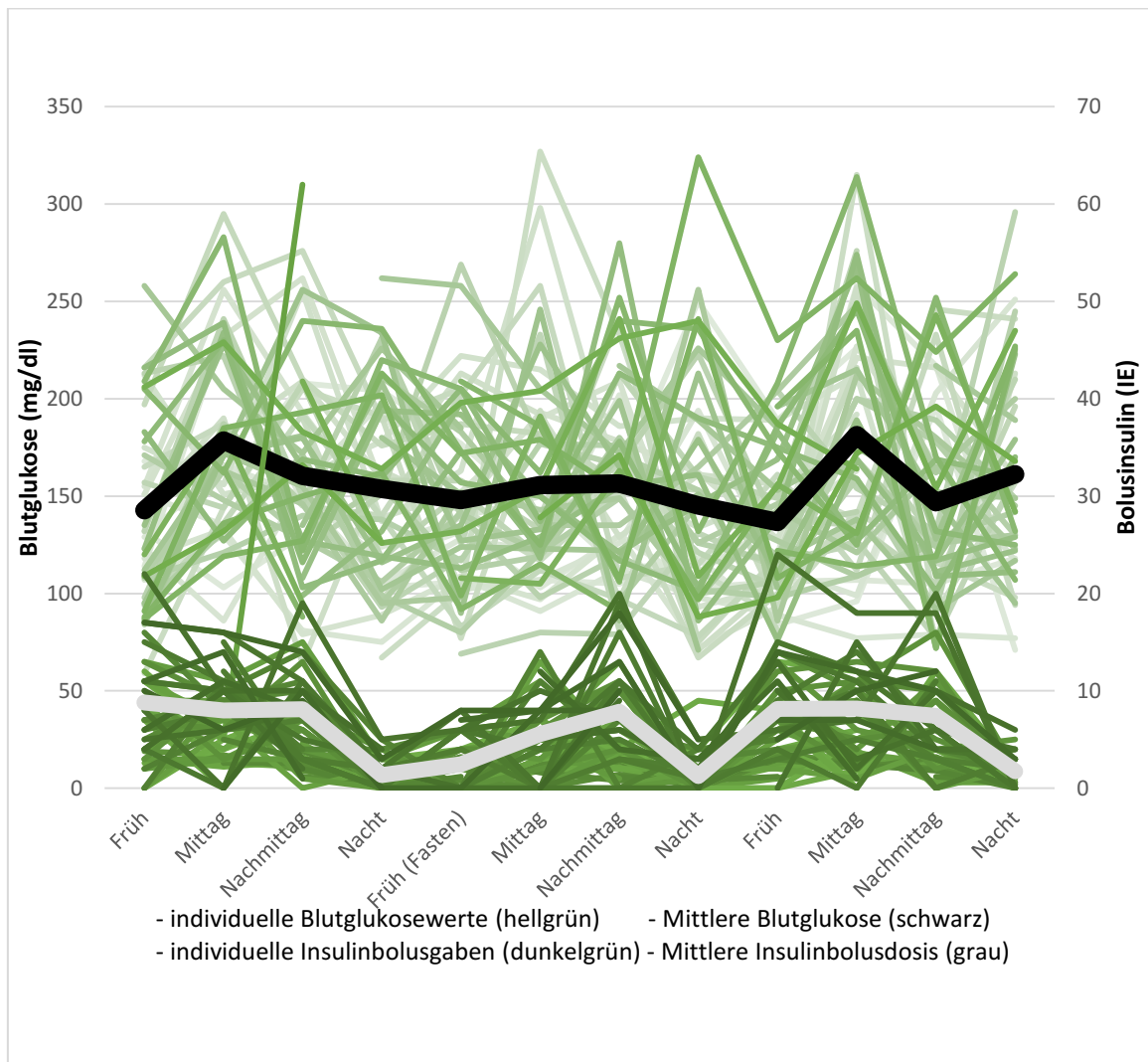


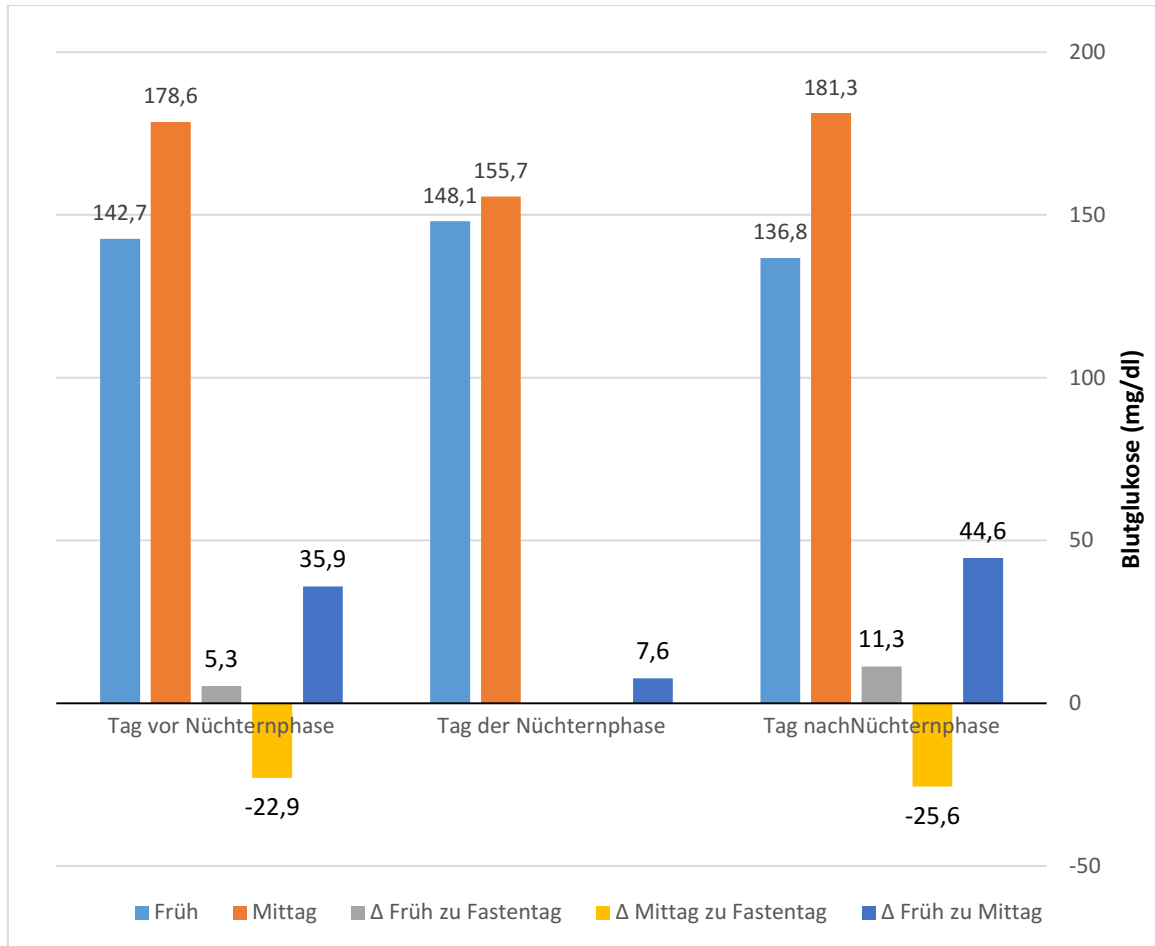
Tabelle 7 Bolusinsulin und Blutglukose bei isolierter Nüchternepisode am Morgen (n=52)

		Blutglukose (mg/dl)	Bolusinsulin (IE)	Basalinsulin (IE)	Tagesdosis (IE)
Tag vor Nüchternphase	Früh	142,7 ± 45,7	8,8 ± 7,3		49,3 ± 11,5
	Mittag	178,6 ± 45,6	8 ± 3,7	22,0 ± 11	
	Nachmittag	160,4 ± 49,4	8,1 ± 4,8		
	Nacht	153,8 ± 49,7	1,4 ± 1,65		
Tag der Nüchternphase	Früh (Fasten)	148,1 ± 41,1	2,5 ± 3,3		38,0 ± 9
	Mittag	155,7 ± 54,2	5,6 ± 4,4	20,7 ± 11,6	
	Nachmittag	156,5 ± 45,3	7,9 ± 5,5		
	Nacht	145,3 ± 57,3	1,3 ± 1,6		
Tag nach Nüchternphase	Früh	136,8 ± 37,8	8,1 ± 5,1		47,8 ± 12,3
	Mittag	181,3 ± 61,1	8,2 ± 5,3	22,3 ± 11,7	
	Nachmittag	146,8 ± 51,9	7,4 ± 4,6		
	Nacht	161,3 ± 52,1	1,7 ± 1,6		

Die Werte sind als Mittelwerte angegeben wenn nicht anders beschrieben.

Abbildung 12 zeigt die Unterschiede von mittleren Glukosewerten an Tagen um die morgendliche Nüchternphase.

Abbildung 12 Differenzen von Glukosewerten an Tagen um die morgendliche Nüchternphase.



In Abbildung 13 werden Unterschiede von Insulindosen zwischen Tagen der normalen Ernährung sowie Tagen der Nüchternphasen abgebildet. Man sieht, dass die Dosisunterschiede des Bolusinsulins größtenteils für die Differenz der Gesamtinsulindosis verantwortlich sind, während die Basalinsulindosis an Tagen der normalen Ernährung und der morgendlichen Nüchternepisode beinahe ident ist.

Abbildung 13 Insulingabe in Abhängigkeit des Körpergewichtes während morgendlichen Nüchternphasen

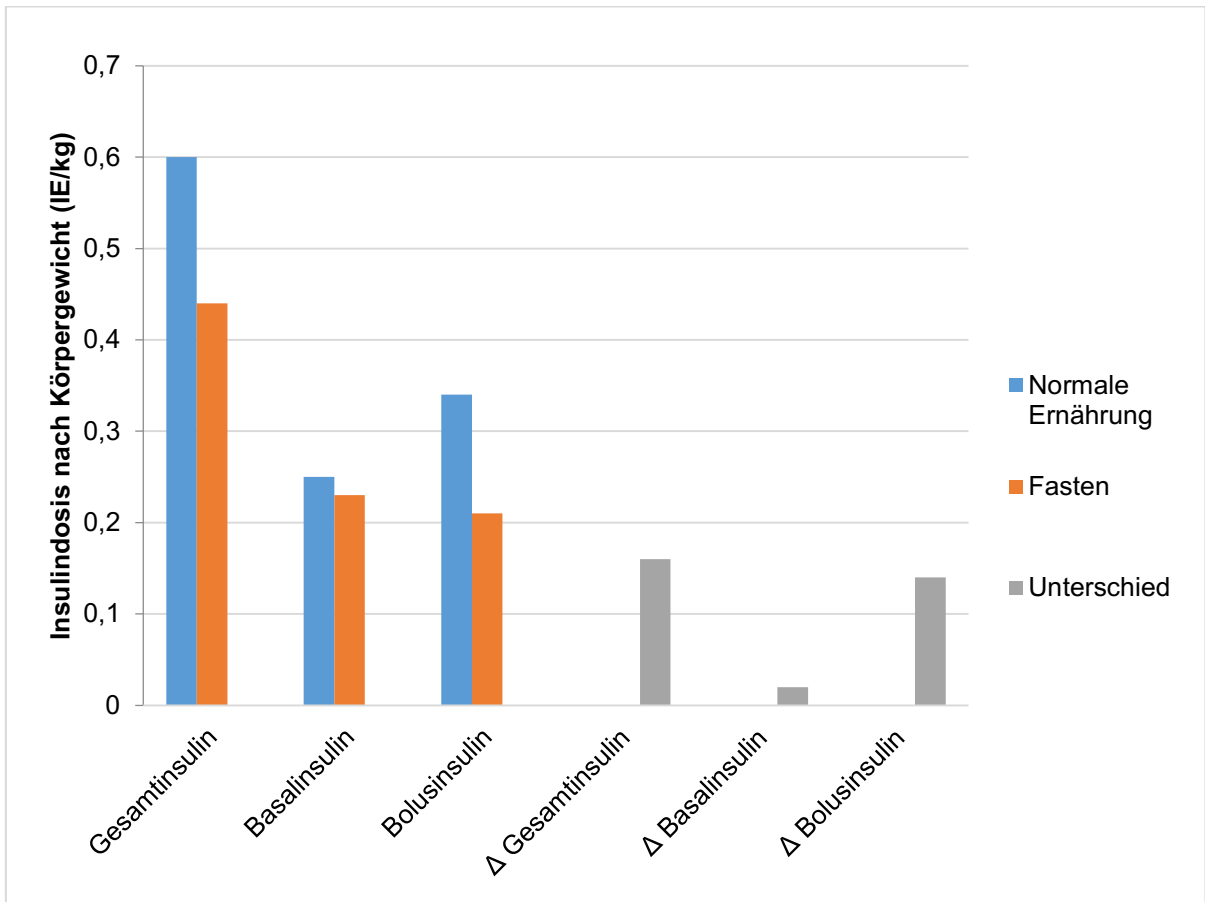


Abbildung 14 Basalinsulingaben während morgendlicher Nüchternphasen

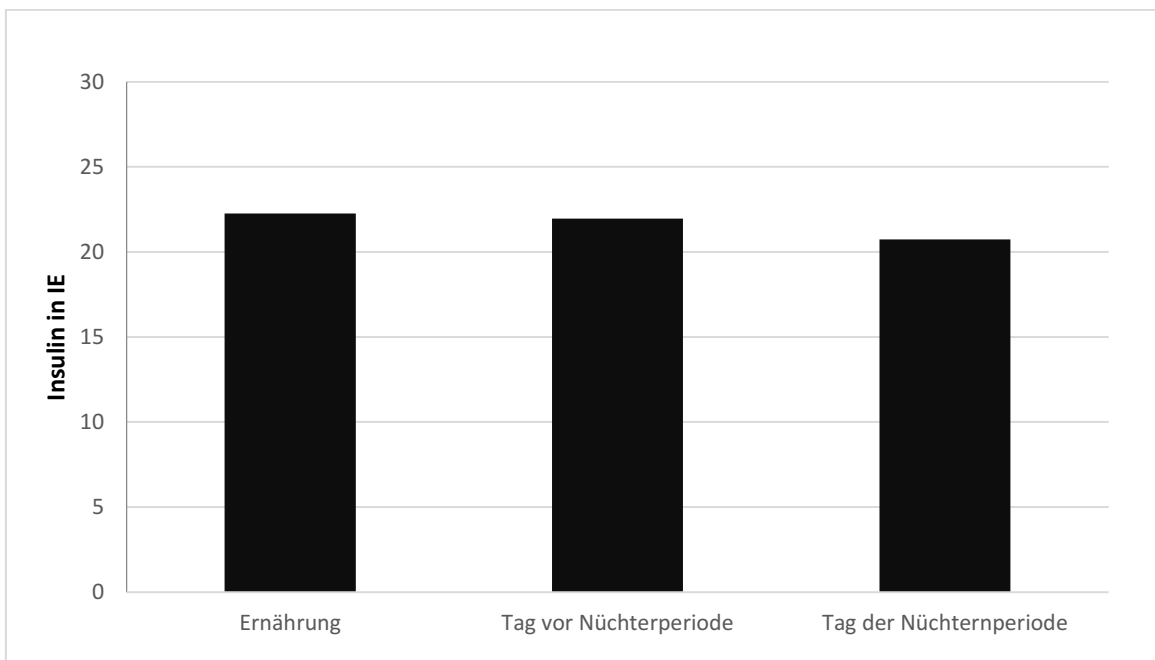


Abbildung 14 bestätigt, dass bei der in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe aus Abb. 11 die Basalinsulindosis am Tag vor den morgendlichen Nüchternperioden vergleichbar mit der Menge des Basalinsulins am Tag der morgendlichen Nüchternperiode sowie während Phasen normaler Ernährung ist.

Nun zeigen wir graphisch, wie die durchschnittlichen Basalinsulinvorschläge verändert wurden (Abbildung 15). Es zeigt sich, dass zu allen Zeitpunkten nur geringgradige Veränderungen des Basalinsulins vorgenommen wurden und somit dem Dosisvorschlag des Systems vertraut wurde.

Abbildung 15 Empfehlung und Verabreichung von Basalinsulin während morgendlicher Nüchternphasen

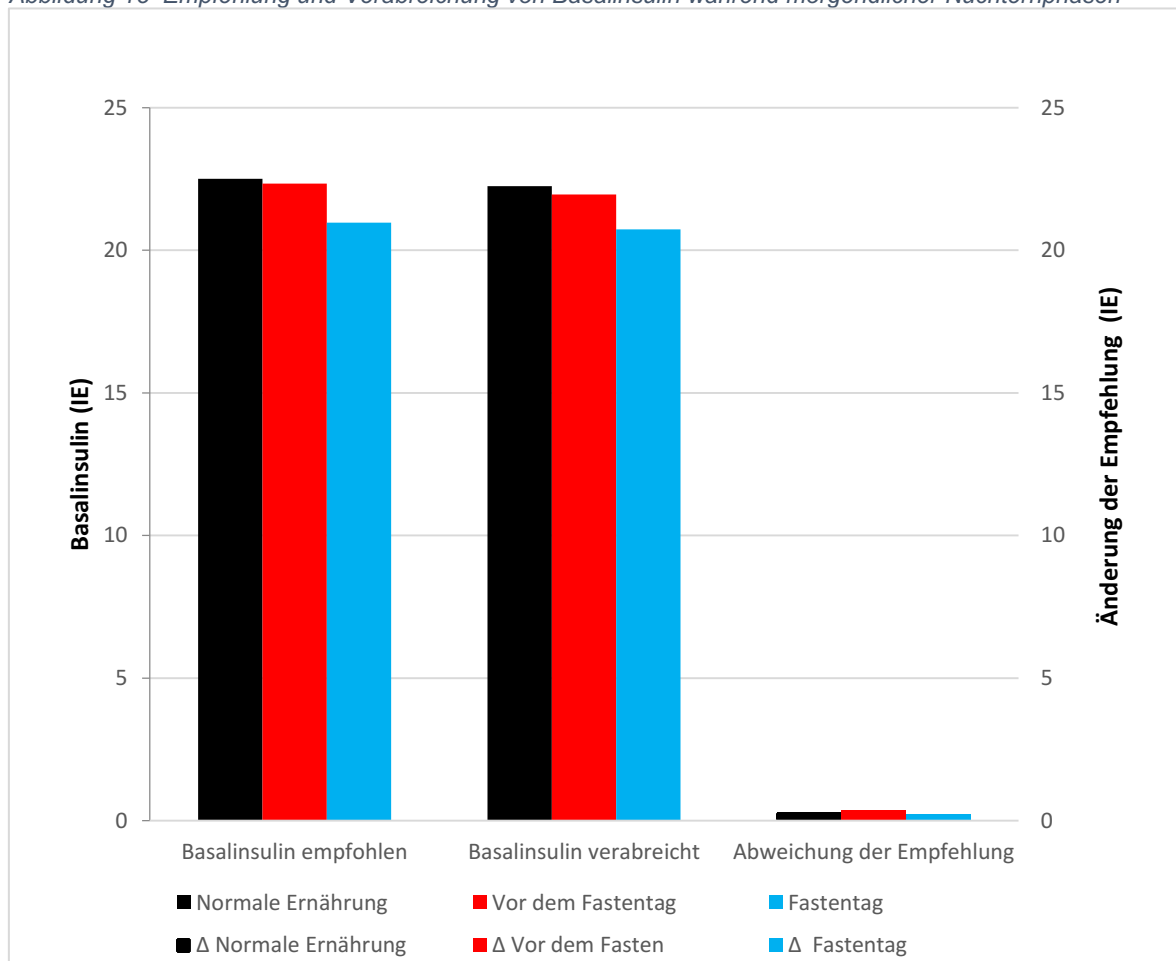
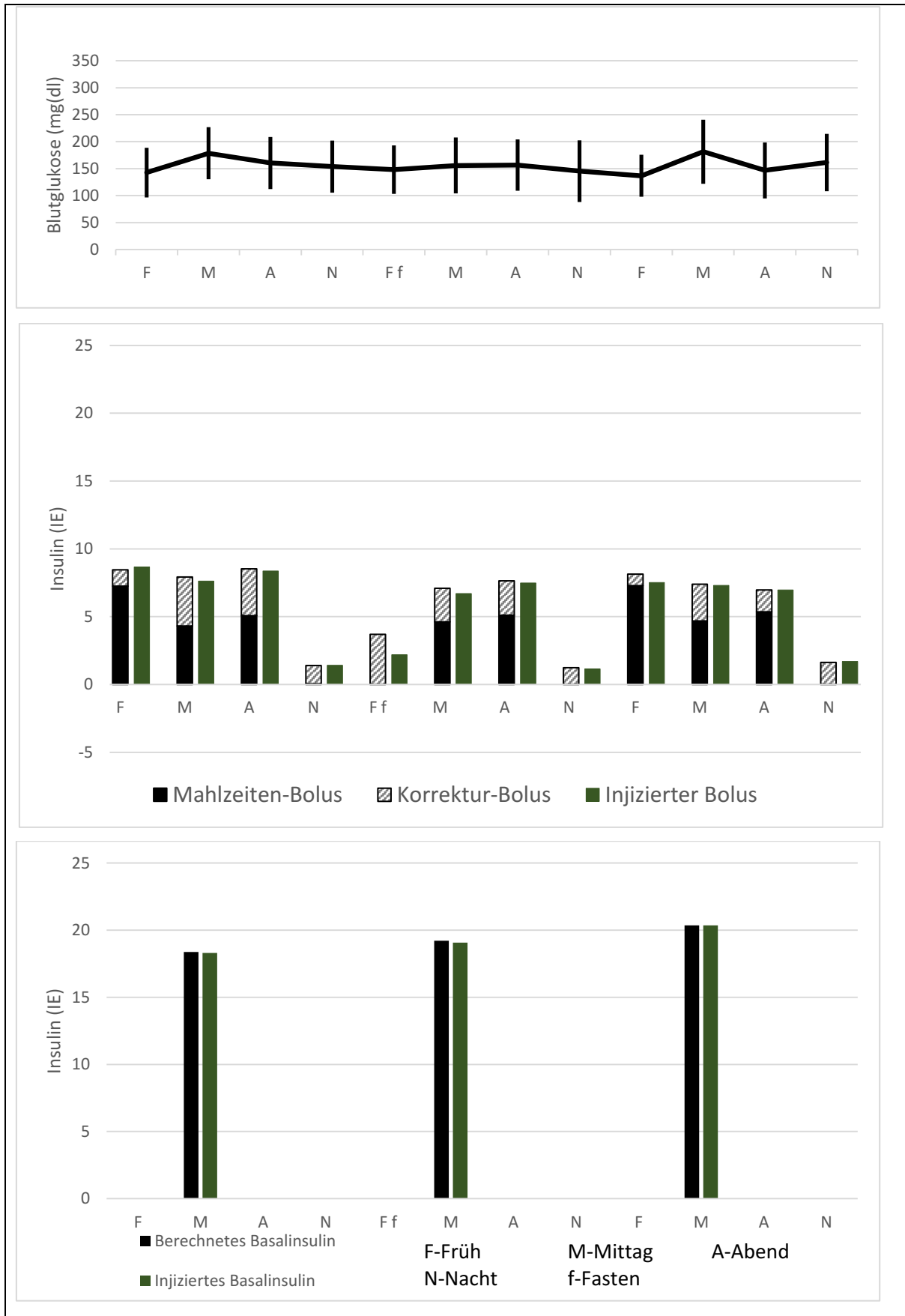


Abbildung 16 zeigt zusammenfassend den Glukoseverlauf, die Bolusinsulingaben inklusive Aufschlüsselung sowie die vorgeschlagene und injizierte Basalinsulinmenge am Tag vor der morgendliche Nüchternperiode, am Tag der Episode sowie am Tag danach. Man sieht, dass der Glukoseverlauf über die Zeit stabil ist und Basalinsulin in unveränderter Dosierung über die Tage injizierte wurde.

Abbildung 16 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrektur und verabreichtem Insulin während morgendlicher Nüchternphasen (n=52)



Gruppe Nüchternepisode Morgen und Mittagszeit

Tabelle 8 zeigt die Blutglukosewerte und Insulindosen für die Gruppe der 37 PatientInnen, die eine Nüchternepisode hatten, die Morgen- und Mittagszeit umfasste.

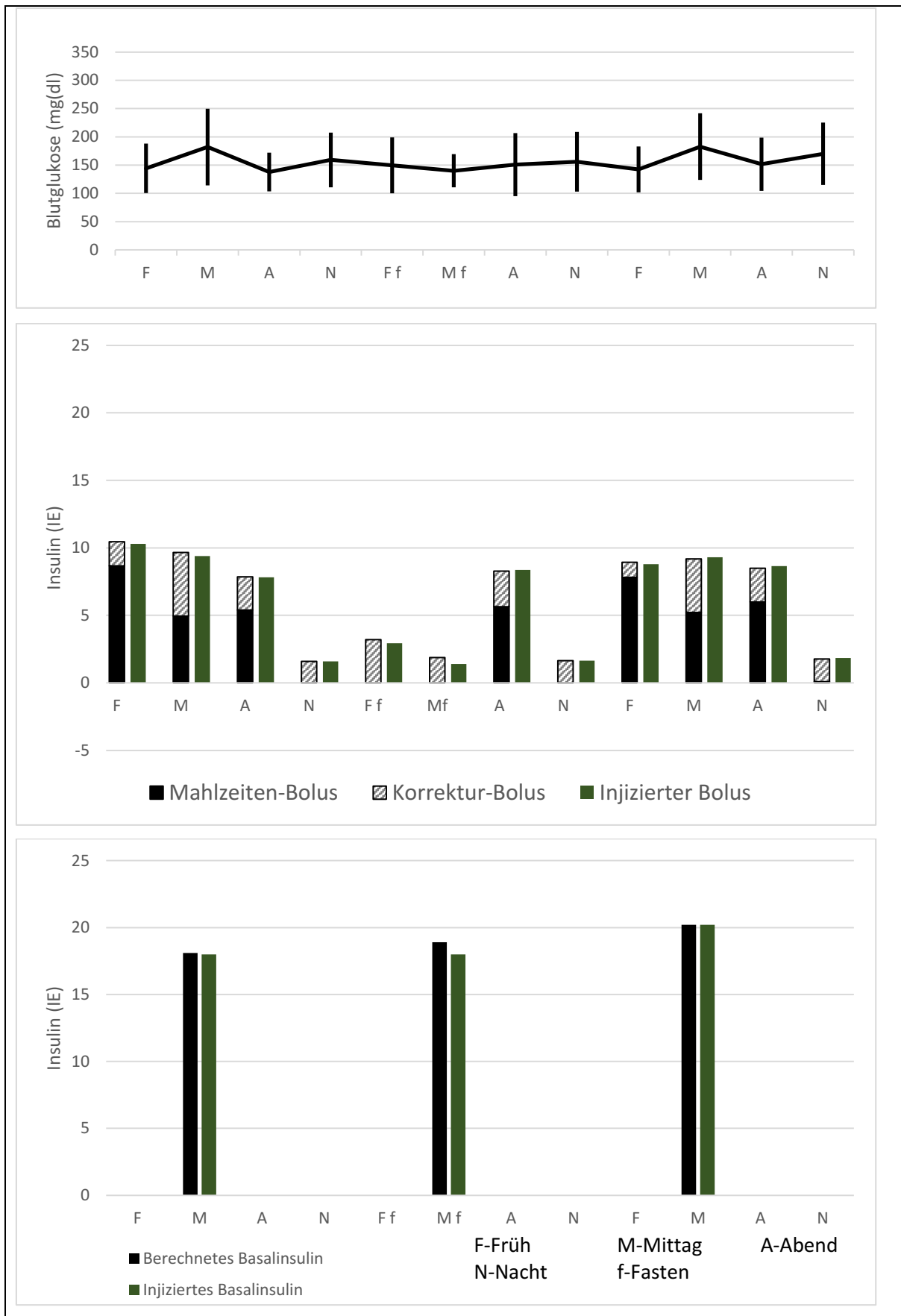
Tabelle 8 Blutglukosewerte und Insulindosen der PatientInnen während morgen- und mittäglicher Nüchterphase (n=37)

		Blutglukose (mg/dl)	Bolusinsuli n (IE)	Basalinsuli n (IE)	Insulintages- dosis (IE)
Tag vor Nüchter- periode	Früh	144,2 ± 43,5	10,4 ± 5,4		40,3 ± 12,5
	Mittag	181,9 ± 67,5	9,7 ± 5,2	18,0 ± 7,6	
	Nachmittag	137,6 ± 33,5	7,9 ± 4,2		
	Nacht	159,1 ± 48,4	1,6 ± 1,5		
Tag der Nüchter- periode	Früh (Fasten)	149,6 ± 49,8	3,3 ± 3,1		32,2 ± 9,7
	Mittag	140 ± 26,9	1,7 ± 2,3	18,0 ± 9,1	
	Nachmittag	150,8 ± 51,3	8,4 ± 5,1		
	Nacht	155,8 ± 53	1,7 ± 1,8		
Tag nach Nüchter- periode	Früh	142,2 ± 37,9	8,9 ± 5		46,1 ± 10,1
	Mittag	182,7 ± 58,9	9,2 ± 4,3	19,8 ± 8,7	
	Nachmittag	151,6 ± 46,1	8,3 ± 5		
	Nacht	170,0 ± 52	2,0 ± 1,6		

Die Werte sind als Mittelwerte angegeben.

Abbildung 17 zeigt zusammenfassend den Glukoseverlauf, die Bolusinsulingaben inklusive Aufschlüsselung (vorgeschlagene Insulindosis, Korrekturinsulin, injizierte Bolusinsulindosis) sowie die vorgeschlagenen und injizierte Basalinsulinmenge am Tag vor der Nüchternepisode, am Tag der Episode sowie am Tag danach. Auch bei den 37 Episoden sieht man, dass der Blutglukoseverlauf über die Zeit stabil ist, und das Basalinsulin in unveränderter Dosierung über die Tage injiziert wurde.

Abbildung 17 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrekturinsulin und verabreichter Insulindosis während morgendlicher und mittäglicher Nüchternphase (n=37)



Gruppe Nüchternepisode durchgehend über drei Zeitpunkte (morgens, mittags und abends)

Tabelle 9 zeigt die Blutglukosewerte und Insulindaten für die Gruppe der 11 Patienten, die eine Nüchternepisode während des stationären Aufenthaltes hatten, die über den ganzen Tag andauerte.

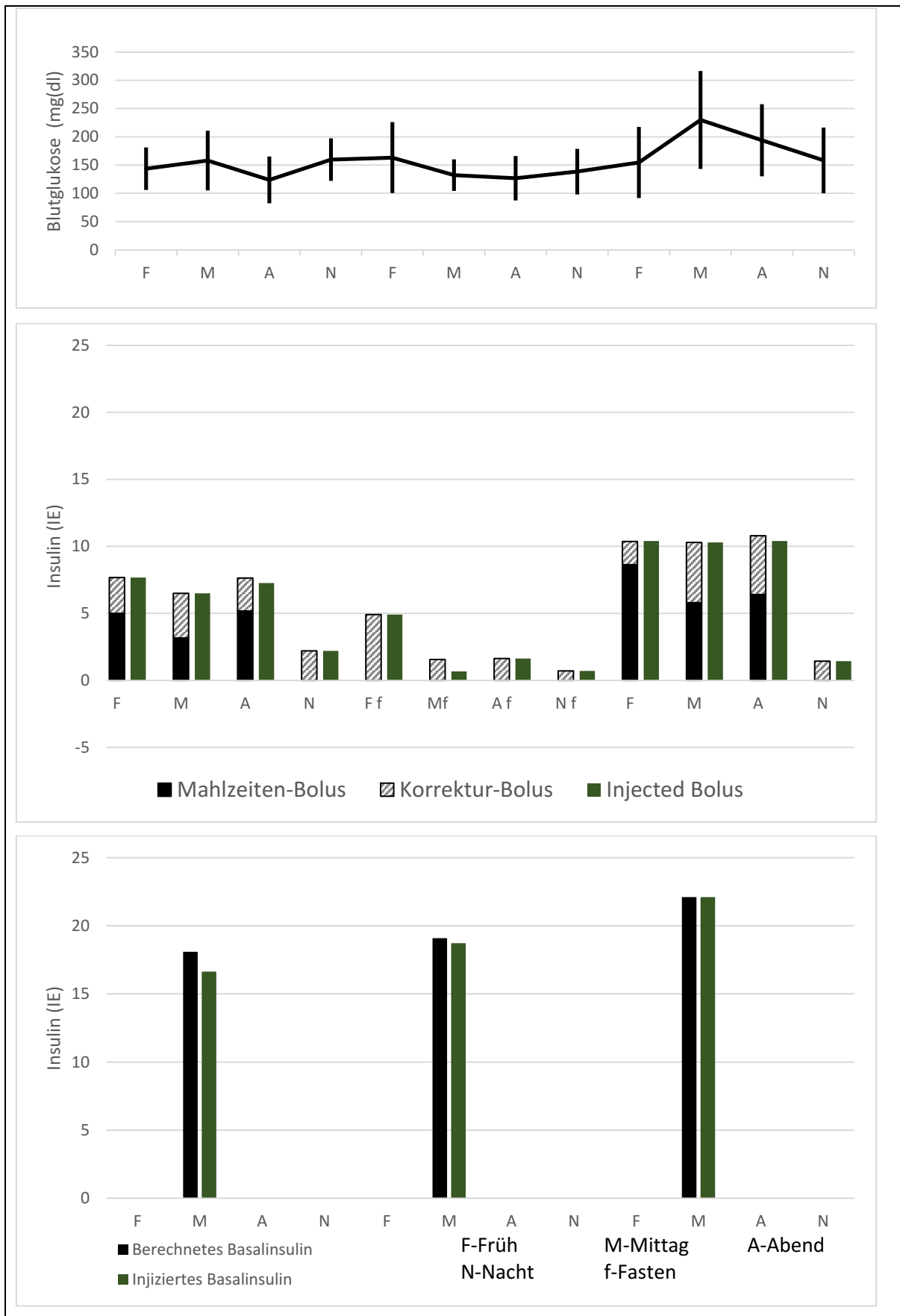
Tabelle 9 Blutglukosewerte und Insulindosen der 11 PatientInnen welche eine Nüchternepisode vom Morgen bis zum Abend hatten

		Blutglukose (mg/dl)	Bolusinsulin (IE)	Basalinsulin (IE)	Insulintages-dosis (IE)
Tag vor Nüchterneperiode	Früh	143,6 ± 37,5	8,8 ± 5,2		33,6 ± 9,9
	Mittag	158 ± 52,7	6,5 ± 6,5	16,6 ±	
	Nachmittag	123,6 ± 41,4	7,3 ± 5,9		
	Nacht	159,7 ± 37,6	2,2 ± 1,5		
Tag der Nüchterneperiode	Früh (Fasten)	163,1 ± 62,7	3,1 ± 3,8		26,5 ± 6,5
	Mittag	132,2 ± 27,8	0,6 ± 1,9	18,7 ±	
	Nachmittag	126,7 ± 39,4	1,6 ± 2,6		
	Nacht	138,4 ± 40,2	0,7 ± 1		
Tag nach Nüchterneperiode	Früh	154,7 ± 63	10,3 ± 7		54,9 ± 18,3
	Mittag	229,9 ± 86,5	10,3 ± 5,3	22,1 ±	
	Nachmittag	194 ± 63,9	10,4 ± 7		
	Nacht	158,3 ± 58,2	1,4 ± 1,5		

Die Werte sind als Mittelwerte angegeben.

Abbildung 21 zeigt zusammenfassend den Blutglukoseverlauf, die Bolusinsulingaben inklusive der detaillierten Aufschlüsselung (Vorgeschlagen, Korrektur, injiziert) sowie die vorgeschlagenen und injizierte Basalinsulinmenge am Tag vor der Nüchternepisode, am Tag der Episode sowie am Tag danach. Auch bei diesen 11 Episoden sieht man, dass der Blutglukoseverlauf über die Zeit stabil ist, und das Basalinsulin in unveränderter Dosierung über die Tage injiziert wurde.

Abbildung 18 Blutglukosewerte, Insulinempfehlungen inklusive Korrekturinsulin und verabreichte Insulindosis bei Nüchternperiode vom Morgen bis zum Abend (n=11)



8. Diskussion

Ziel dieser Analyse war es bei PatientInnen mit Diabetes mellitus unter Basis-Bolus-Insulintherapie die Auswirkungen von Nüchternepisoden auf die glykämische Kontrolle während eines stationären Aufenthaltes zu untersuchen. Bei beinahe jedem 2. Patienten/Patientin der insgesamt 191 untersuchten PatientInnen war zumindest eine solche Episode dokumentiert. Im Vergleich zu Perioden normaler Ernährung befanden sich in den Phasen der Nüchternheit eine ähnliche Anzahl von Glukosewerten im Zielbereich. Ebenso traten auch unter diesen Episoden von Nahrungsverzicht keine vermehrten Hypoglykämien bei bestehender Insulintherapie auf. Den Dosisempfehlungen für Basal- und Bolusinsulingaben wurde sowohl während als auch vor und nach den Nüchternphasen vom Krankenhauspersonal Folge geleistet, sodass auf ein sicheres und effektives Management der glykämischen Kontrolle unter Basis- Bolus-Insulintherapie mittels GlucoTab® während Nüchternepisoden des stationären Aufenthaltes geschlossen werden kann.

Nicht nur waren 91 von 191 PatientInnen betroffen, auch die Gesamtanzahl der Nüchternepisoden, die teilweise über 24 h andauerten, unterstreicht die Relevanz für den klinischen Versorgungsalltag. Die 131 Nüchternepisoden während des Gesamtbeobachtungszeitraumes von 975 Tagen zeigen auch, dass einzelne PatientInnen wiederholt von Nüchternphasen im Rahmen ihrer Behandlung betroffen waren. Im stationären Bereich gibt es zahlreiche Empfehlungen für das perioperative Glukosemanagement, die auch teilweise passagere intravenöse Insulingaben vorsehen. Diese Untersuchungen evaluierten auch die Effektivität dieser Vorgehensweisen. Im Gegensatz dazu gibt es nur wenige Empfehlungen für das Vorgehen für Nüchternphasen im Falle nicht-operativer Phasen der stationären Behandlung. Trotz der auch nun in unserer Untersuchung dokumentierten Häufigkeit dieser Phasen, gibt es bis dato keine Daten, die auch die Effektivität und Sicherheit dieser empfohlenen Vorgehensweise zeigten. Im Rahmen des GlucoTab® gesteuerten Behandlungsprozess werden zu 4 Zeitpunkten täglich Glukosewerte erhoben, die Mahlzeiteinnahmen dokumentiert und vorgesehene und dem Glukosewert entsprechende Insulininjektionen vorgenommen. Die dadurch vorhandene hohe Datenqualität ermöglicht auch retrospektiv valide Aussagen zur Effektivität der Glukosekontrolle während

Nüchternphasen zu treffen. Die vorliegende Untersuchung kann daher einen ersten wichtigen Schritt der näheren Charakterisierung dieser alltäglichen klinischen Behandlungssituation liefern.

Die Insulindosisfindung während des stationären Aufenthaltes bei PatientInnen mit Diabetes mellitus kann herausfordernd sein. Stresssituationen, ausgelöst durch Operationen, Infektionen oder Schmerz, können eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bedingen. Zudem beeinflussen Medikamente wie Steroide, Immunsuppressiva, Vasopressoren oder künstliche Ernährung den Glukosehaushalt. Viele dieser Veränderungen treten nicht abrupt auf, und lassen sich daher durch kontinuierliche Anpassung der Insulindosis beherrschen. Das Ausfallen einer Mahlzeit kann aber akut zu einer Veränderung des Insulinbedarfs führen und bedarf daher einer besonderen Berücksichtigung in Bezug auf die Therapieplanung. Wie die Auswertung der Gründe für die 131 Nüchternepisoden in dieser Untersuchung zeigt, sind diese sehr mannigfaltig und verteilen sich, wie in Tabelle 4 gezeigt wurde, relativ gleichmäßig auf invasive Eingriffe, wie Angiographien, diagnostische Untersuchungen, wie bildgebende Verfahren, und Phasen in denen die Grunderkrankung eine Nahrungszufuhr nicht möglich macht. Neben den verschiedensten Gründen für diese Nüchternepisoden in der klinischen Praxis, stellt auch die unterschiedliche Dauer der Episoden, wie sie in Abbildung 5 und gruppiert in Abbildung 13 gezeigt wird, eine Herausforderung für das Glukosemanagement im Klinikalltag dar. Wenn auch mit 79 Episoden 60% aller 131 Nüchternepisoden sich auf eine Nüchternepisode für die Dauer nur einer Mahlzeit beziehen, so benötigen doch in 40% der Fälle PatientInnen ein Management, das eine stabile Glukoseführung über eine länger andauernde Nüchternepisode gewährleistet. Mag die Dauer einer Nüchternepisode für eine einfache diagnostische Maßnahme noch abschätzbar sein und so in die Überlegungen für ein sinnvolles Glukosemanagement einfließen, so kann in einer Vielzahl der Fälle die Dauer des Fastenzustandes prospektiv nicht sicher abgeschätzt werden. So waren beispielsweise in 20 Fällen zwar diagnostische Eingriffe, die eine Nüchternepisode erforderlich machten, geplant, wurden aber letztendlich nicht durchgeführt. PatientInnen warten in solchen Situation auf die Untersuchung und bleiben dafür für unbestimmte Zeit solange nüchtern, bis die Absage der Untersuchung eintrifft. Erst nach dieser im Vorhinein nicht planbaren Dauer der Nüchternphase kann die Nahrungszufuhr wieder aufgenommen werden.

Gerade der Bestimmung einer adäquaten Basalinsulindosis kommt in diesen Situationen besondere Bedeutung zu. Aufgrund der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Basalinsulinen, die teilweise eine Wirkdauer von über 24h aufweisen, ist die prospektive Festlegung einer angemessenen Dosis am Vortag notwendig. Wie unter anderem in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt wird, zeigte sich in der Analyse des Insulindosierungsprozesses, dass die durch GlucoTab® vorgeschlagene Basalinsulindosis in einem sehr hohen Ausmaß vom medizinischen Personal übernommen wurde und die mittleren Dosisabweichungen in einem sehr niedrigen Bereich lagen. Neben der hohen Compliance zur vorgeschlagenen Basalinsulinmenge konnte auch für die Bolusinsulingaben eine hohe Akzeptanz durch das medizinische Personal dokumentiert werden. Wie in Tabelle 6 gezeigt wird, lag die Rate der Abweichungen vom Bolusinsulinvorschlag am Tag der Nüchternepisoden bei 4 Prozent und war damit vergleichbar niedrig zu den Abweichungen zu Tagen mit normaler Ernährung. Auch die mittlere Dosisabweichung des Bolusinsulins war vergleichbar niedrig mit der an Tagen normaler Ernährung. Insgesamt kann dadurch nicht nur auf eine hohe Akzeptanz der Dosisvorschläge, sondern auch auf eine vergleichbare Benutzung des Systems an Tagen von normaler Ernährung und Tagen mit Nüchternepisoden geschlossen werden.

Neben der Vergleichbarkeit der mittleren Blutglukosewerte an Tagen mit und ohne Nüchternepisoden, zeigt auch die Analyse der Blutglukosewerte in betreffenden Zielbereichen eine stabile und zufriedenstellende Glukosekontrolle an. An Tagen mit Nüchternepisoden lagen knapp die Hälfte der Werte im Zielbereich von 70–140 mg/dl und über 70% der Werte lagen im Zielbereich von 70-180mg/dl. Im Vergleich zu den Tagen mit normaler Ernährung lagen die Glukosewerte in zumindest vergleichbarem Ausmaß in diesen Zielbereichen. Die alleinige Auswertung der mittleren Glukosewerte und deren Auftreten im Zielbereich erlaubt ohne die Betrachtung der Hypoglykämierate allerdings keine Aussage, ob neben einem effektiven auch ein sicheres Glukosemanagement an Tagen mit Nüchternepisoden gewährleistet ist. In der Analyse der milden hypoglykämischen Ereignisse konnte gezeigt werden, dass insgesamt die Hypoglykämierate mit einer Häufigkeit kleiner 2 Prozent sehr niedrig war. Zudem war an Tagen mit Nüchternepisoden die Hypoglykämierate im Vergleich zu Tagen mit normaler Ernährung tendenziell

niedriger. Dies ist insofern beruhigend, weil dadurch eine mögliche Überdosierung von Insulin an Tagen mit Nüchternphasen ausgeschlossen werden kann und daher vor allem auf eine adäquate Dosierung des Basalinsulin durch das System rückgeschlossen werden kann.

Auf Grundlage der adäquaten Basalinsulingabe gewährleistet die Mahlzeiten bezogene Injektion des Bolusinsulin die Flexibilität während der Nüchternphasen. Wie in den Abbildungen 19, 20, und 21 für die häufigsten Konstellationen von Nüchternepisoden gezeigt wird, kann in allen Fällen unabhängig von der Dauer der Episode eine stabile Glukoseeinstellung unter unveränderter Fortsetzung der Basalinsulingabe erzielt werden. An den verschiedenen Zeitpunkten, an denen die Mahlzeiten ausgelassen wurden kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Bolusinsulinmenge. Die weiterhin verabreichte Menge von Insulin erklärt sich durch den Bedarf an Korrekturinsulin, der Mahlzeiten unabhängig weiterhin notwendig ist. Wie in den Abbildungen zu sehen ist, passt sich bei längeren Nüchternepisoden die mittlere Korrekturmenge mit Bolusinsulin an die niedrigeren Glukosespiegel an, was auf eine adäquate Dosissteuerung des Korrekturinsulins durch den Algorithmus schließen lässt. Das Fehlen einer erhöhten Hypoglykämierate während dieser Phasen, wie es auf Intensivstationen bei Pausieren der Ernährungstherapie ohne Anpassung der Insulinrate fallweise vorkommt, bestärkt sowohl die Flexibilität als auch die Effektivität und Sicherheit der algorithmus-gesteuerten Basis-Bolus-Therapie während dieser Phasen. Auch in der auf die Nüchternphase folgenden Periode kommt es zu keiner Entgleisung der glykämischen Kontrolle, was für eine rechtzeitige und adäquate Wiederaufnahme der Insulindosierung durch den Algorithmus spricht. Die unverändert fortgesetzte Basalinsulingabe am Tag der Nüchternepisode trägt wohl einen großen Teil dazu bei.

Auch wenn die genaue Datenstruktur eine retrospektive Analyse in Bezug auf die Effektivität und Sicherheit während Nüchternphasen im Vergleich zu Phasen normaler Ernährung liefert, so kann die vorliegende Untersuchung nur einen Vergleich mit einer Basis-Bolus-Insulintherapie per se zur Verfügung stellen. Ein Vergleich zu anderen Therapieregimen zur Steuerung der glykämischen Kontrolle während Nüchternphasen, z.B. Therapieverfahren, die nur Basalinsulin beinhalten, auf nicht Insulin-basierten Therapiekonzepten basieren oder Kombinationstherapien beinhalten, können anhand des vorliegenden Datensatzes

nicht analysiert werden und stellen somit eine mögliche Limitation in der Einordnung und Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit dar.

Vergleichsstudien zu anderen Therapieregimen wären diesbezüglich nicht nur wünschenswert, sondern sind anhand des dokumentierten täglichen Erfordernisses in der Routineversorgung dringend notwendig. Gegenwärtig liegt nur eine Studie vor, die in einem randomisiert kontrollierten Studiensetting das vorbereitende präoperative Glukosemanagement untersuchte. Rosenblatt et al. untersuchten in Ihrer Studie unterschiedliche Dosierungen von Insulin Glargin zum Erreichen der bestmöglichen präoperativen Glukosekontrolle, in dem sie entweder 80% der üblichen Glargin-Dosierung am Vortag injizierten, ein individuelles Schema, das Faktoren, wie aktuelle Blutglukosewerte integrierte zur Dosierung heranzogen, oder die Gabe in die Hände der behandelnden Ärzte legten. Generell konnte keine bessere Einstellung gemessen an der präoperativen Nüchternglukose mittels individuellen Schemas oder Ärztebehandlung im Vergleich zur 80% Strategie dokumentiert werden. Nur bei der Gruppe von PatientInnen die gleichzeitig ein Bolusinsulin appliziert bekamen, lag der Anteil der PatientInnen, die eine Nüchternglukose >250 mg/dl hatten, mittels individuellem Schema niedriger als in den anderen beiden Gruppen. Möglicherweise deuten die Ergebnisse dieser Subgruppe aber auch daraufhin, dass eine Basis-Bolus-Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen, isolierten Basalinsulingabe bessere präinterventionelle Ergebnisse erzielen kann. (44)

Eine weitere Limitation der vorliegenden retrospektiven Analyse ist, dass nur klassische Mahlzeiten, die im Krankenhaus zu den üblichen Zeiten am Morgen, zu Mittag und am frühen Nachmittag serviert werden, systematisch und strukturiert durch das medizinische Personal im System erfasst werden. Zwischenmahlzeiten, die von PatientInnen selbst organisiert oder von Angehörigen zur Verfügung gestellt werden und konsumiert werden, werden nicht systematisch dokumentiert. Dies bezieht sich aber sowohl auf die Tage mit Nüchternepisoden als auch auf Tage von normaler Ernährung, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser mögliche zusätzliche Einfluss auf die glykämische Kontrolle wahrscheinlich gleichmäßig auf beide Phasen verteilt.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass mittels Basis-Bolus-Insulintherapie, die mittels GlucoTab® gesteuert wurde, eine sichere

und effektive Glukosekontrolle während Nüchternepisoden bei hospitalisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 erzielt werden konnte. Der Prozentsatz der Glukosewerte in definierten Zielbereichen zeigte einen vergleichbar hohen Anteil, die Hypoglykämieraten waren vergleichbar niedrig. Dies konnte sowohl bei PatientInnenen mit kurzen, isolierten als auch länger anhaltenden Nüchternepisoden gezeigt werden. Die Dosisvorschläge für Basal- als auch Bolusinsulin wurden vom medizinischen Personal sowohl während Phasen normaler Ernährung als auch während Nüchternperioden in vergleichbar hohem Ausmaß akzeptiert, so dass der Einsatz des Systems als gut etablierte Entscheidungshilfe angesehen werden kann.

9. Literaturverzeichnis

1. Engelhardt D. Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte: Grundzüge - Texte - Bibliographie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-06578-5>.
2. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 Suppl 2:37–40.
3. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S13-S27.
4. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
5. Brindley DN, Rolland Y. Possible Connections between Stress, Diabetes, Obesity, Hypertension and Altered Lipoprotein Metabolism that may Result in Atherosclerosis. *Clin. Sci.* 1989; 77(5):453–61.
6. Reisig V, Reitmeir P, Döring A, Rathmann W, Mielck A. Social inequalities and outcomes in type 2 diabetes in the German region of Augsburg. A cross-sectional survey. *Int J Public Health* 2007; 52(3):158–65.
7. Mielck A, Reisig V, Rathmann W. Health inequalities among persons with type 2 diabetes: the example of intermittent claudication. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1:S137-43.
8. Icks A, Rathmann W, Haastert B, Mielck A, Holle R, Löwel H et al. Versorgungsqualität und Ausmass von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten. Der KORA-Survey 2000. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(3):73–8.
9. Spinass GA, Fischli S. Endokrinologie und Stoffwechsel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
10. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4):537–44.

11. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet* 2006; 368(9548):1673–9.
12. Herold G. *Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.; 2014.
13. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metab Clin Exp* 2011; 60(1):1–23.
14. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1374–83.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393–403.
16. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16):1117–24.
17. van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JAS, Champagne CM et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(2):287–331.
18. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S73-S85.
19. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1759–65.

20. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1):275–86.
21. Astrup A, Rössner S, van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2009; 374(9701):1606–16.
22. Siegel E. Diabetes mellitus Pocketcard Set. [Grünwald, Kr München]: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2015.
23. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(4):420–33.
24. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27(2):553–91.
25. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32(6):1119–31.
26. Edelson GW, Fachnie JD, Whitehouse FW. Perioperative management of diabetes. *Henry Ford Hosp Med J* 1990; 38(4):262–5.
27. Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 159(20):2405–11.
28. Rehman H-U, Mohammed K. Perioperative management of diabetic patients. *Curr Surg* 2003; 60(6):607–11.
29. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4):1045–52.
30. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S144-S151.

31. Jackson MJ, Patvardhan C, Wallace F, Martin A, Yusuff H, Briggs G et al. Perioperative management of diabetes in elective patients: a region-wide audit. *Br J Anaesth* 2016; 116(4):501–6.
32. Fasching P, Huber J, Clodi M, Abrahamian H, Ludvik B. Position statement: surgery and diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 Suppl 2:179–83.
33. Cornelius BW. Patients With Type 2 Diabetes: Anesthetic Management in the Ambulatory Setting. Part 1: Pathophysiology and Associated Disease States. *Anesth Prog* 2016; 63(4):208–15.
34. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care* 2013; 36(8):2169–74.
35. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* 2015; 38(9):1665–72.
36. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu W-C. Intensity of peri-operative glycaemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102(1):8–15.
37. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S38-S50.
38. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD007315.
39. Zaman JA, Shah N, Levenson GE, Greenberg JA, Funk LM. The effects of optimal perioperative glucose control on morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2017; 31(3):1407–13.
40. Leung V, Ragbir-Toolsie K. Perioperative Management of Patients with Diabetes. *Health Serv Insights* 2017; 10:1178632917735075.

41. Levy N, Penfold N, Mythen M. Perioperative management of diabetes and the emerging role of anaesthetists as perioperative physicians. *Br J Anaesth* 2016; 116(4):443–7.
42. Gaëlle C, Sophie J, Emmanuel C, Carole I, Anne-Marie L, Bogdan N-C et al. Perioperative management of adult diabetic patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018.
43. Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, Levy N, Lipp A, Nathanson MH et al. Perioperative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2015; 70(12):1427–40.
44. Rosenblatt SI, Dukatz T, Jahn R, Ramsdell C, Sakharova A, Henry M et al. Insulin glargine dosing before next-day surgery: comparing three strategies. *J Clin Anesth* 2012; 24(8):610–7.
45. Neubauer KM, Schaupp L, Plank J, Augustin T, Mautner SI, Tschapeller B et al. Failure to control hyperglycemia in noncritically ill diabetes patients despite standard glycemic management in a hospital setting. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(2):402–9.
46. Mader JK, Neubauer KM, Schaupp L, Augustin T, Beck P, Spat S et al. Efficacy, usability and sequence of operations of a workflow-integrated algorithm for basal-bolus insulin therapy in hospitalized type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2):137–46.
47. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359–67.
48. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(5):1007–21.
49. Donsa K, Beck P, Plank J, Schaupp L, Mader JK, Truskaller T et al. A toolbox to improve algorithms for insulin-dosing decision support. *Appl Clin Inform* 2014; 5(2):548–56.

50. decide Clinical Software GmbH. GlucoTab® Technologie.

Mit freundlicher Genehmigung von decide Clinical Software GmbH

51. Donsa K, Beck P, Holl B, Mader JK, Schaupp L, Plank J et al. Impact of errors in paper-based and computerized diabetes management with decision support for hospitalized patients with type 2 diabetes. A post-hoc analysis of a before and after study. *Int J Med Inform* 2016; 90:58–67.

52. Spat S, Holl B, Petritsch G, Schaupp L, Beck P, Pieber TR. Automatic system testing of a decision support system for insulin dosing using Google Android. *Stud Health Technol Inform* 2013; 186:187–91.

53. Neubauer KM, Mader JK, Holl B, Aberer F, Donsa K, Augustin T et al. Standardized Glycemic Management with a Computerized Workflow and Decision Support System for Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes on Different Wards. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(10):685–92.