

Diplomarbeit

**Häufigkeit von diabetischen Ketoazidosen bei Diabetes
mellitus unter Therapie mit SGLT2-Hemmern -
Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Katharina Scheikl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Gerlies Treiber, MSc

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Julia Mader

Graz, am 13.06.2024

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, am 13.06.2024

Katharina Scheikl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Personen bedanken, welche mich im Laufe des Studiums sowie bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich mich bei meinen beiden Betreuerinnen Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Gerlies Treiber, MSc und Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Julia Mader für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ein weiterer Dank gilt Tina Pöttler, vor allem für die Hilfe in organisatorischen Angelegenheiten, sowie Mag.^a phil. Petra Martina Baumann, Bakk.phil. MA für die Unterstützung bei der Datenstrukturierung.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Gertraud und Franz, welche mich in allen Lebenslagen unterstützen und ohne die auch das Studium nicht möglich gewesen wäre. Außerdem möchte ich mich bei meinem Bruder Christian sowie meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich haben und dadurch eine wichtige Stütze in meinem Leben sind. Ein weiteres großes Dankeschön gilt meinem Freund Sebastian, dem es durch aufmunternde und optimistische Worte stets gelingt, keine Situation unmöglich erscheinen zu lassen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine schwerwiegende akute Stoffwechsellage, die vorwiegend bei Diabetes mellitus Typ 1 (T1D), aber auch in rund einem Drittel der Fälle bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) auftritt. (1) „Sick days“, wie Infektionen, Operationen und/oder die Einnahme bestimmter Medikamente erhöhen das Risiko für eine DKA. Ziel dieser Untersuchung war es, die Anzahl der DKA mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie (Sodium-glucose linked transporter 2) bei Personen mit Diabetes mellitus zu erheben und Risikofaktoren zu erkennen. Außerdem soll das Bewusstsein für diese lebensbedrohliche Komplikation erhöht werden.

Methodik: Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, monozentrische Studie am LKH Universitätsklinikum Graz, Univ. Klinik für Innere Medizin. Aus den elektronischen Krankenakten (MEDOCS) wurden alle Fälle mit DKA zwischen 2012 und 2022 ausgewertet.

Ergebnisse: Im erhobenen Zeitraum kam es zu 169 Fällen mit DKA bei insgesamt 146 Personen (72 Frauen). Davon waren 92 DKAs (54,4%) in den Jahren 2020-2022. In 36 Fällen (21,3%) kam es zur DKA im Rahmen der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus, wovon 21 (58,3%) Ereignisse in den Jahren 2020-2022 stattgefunden haben. In 27 Fällen (16,0%, 26 Personen) kam es zur DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie, davon waren 19 Fälle (70,4%) zwischen 2020-2022. Es kam zu 158 Hospitalisierungen (93,5%), wovon 51% auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Personen mit SGLT2-Hemmer-Therapie war mit $16,4 \pm 18,3$ Tagen länger als bei Personen ohne diese Therapie ($8,0 \pm 8,2$ Tage, $p=0,008$). Es konnte außerdem eine signifikant niedrigere Blutglukose bei Personen unter SGLT2-Hemmer-Therapie zum Zeitpunkt der DKA festgestellt werden ($p<0,001$). 60 Fälle der DKAs fanden im Rahmen von Infektionen statt. Insgesamt verstarben fünf Personen aus dem Kollektiv: eine Person mit DKA verstarb in der Notaufnahme, vier Personen im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes.

Schlussfolgerung: Es ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz von DKAs in den Jahren 2020-2022 zu erkennen. Eine Therapie mit SGLT2-Hemmern ist neben Infektionen und inadäquater Insulintherapie ein Risikofaktor für eine DKA bei Personen mit vorbestehendem Diabetes mellitus. Eine vermehrte Schulung von Menschen mit Diabetes mellitus und medizinischem Personal, sowie die frühzeitige Identifikation von Personen mit hohem Risiko ist angezeigt, um die Inzidenz von DKAs zu reduzieren.

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis is an acute life-threatening disease that occurs predominantly in type 1 diabetes (T1D), but in up to one third in type 2 diabetes (T2D). (1) “Sick days”, such as infections, operations or certain medications increase the risk for diabetic ketoacidosis. The aim of this study is to evaluate the incidences of diabetic ketoacidosis (DKA) in people with and without SGLT2-inhibitors and the assessment of additional risk factors for DKA. The overall goal of this thesis is to increase the awareness of this important and potentially life-threatening side effect of SGLT2-inhibitors in individuals with diabetes.

Methods: In this retrospective, mono-centric study all cases with DKA at the university hospital in Graz (Department of Internal Medicine) between 2012 and 2022 were analysed. The data were extracted from the electronic patient records.

Results: We identified 169 cases with DKA in 146 people (72 women). 92 (54.4%) of these occurred between 2020-2022. In 36 (21.3%) cases the DKA was an initial manifestation of diabetes mellitus, from which 21 (58.3%) occurred between 2020-2022. 27 cases (16.0%) occurred in people on SGLT2-inhibitor therapy, of which 19 cases (70.4%) occurred between 2020-2022. 158 cases (93.5%) were admitted to hospital, out of which 51% required treatment at the intensive care unit (ICU). People on SGLT2-inhibitor therapy had a longer duration of hospital stay than people not on this treatment (16.4 ± 18.3 vs. 8.0 ± 8.2 days; $p=0.008$). It could also be determined that people on SGLT2-inhibitor therapy had significantly lower blood glucose levels at the time of DKA ($p<0.001$). 60 cases of DKA had a concomitant infection. A total of five people of the investigated population died: one person died in the emergency room and four people died during hospital stay.

Conclusions: This study showed a significant increase in DKA between 2020-2022. People treated with SGLT2-inhibitors, infections or inadequate insulin therapy with diabetes mellitus are at risk of developing a DKA. Detailed education of people with diabetes and medical staff and early identification of high-risk individuals is necessary to reduce the incidence of DKA.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen und Anteil der eigenen Beteiligung daran

K. Scheikl, T. Pöttler, C. M. Harer, L. M. Schmitt, R. Mecani, J. K. Mader, G. Treiber.

Deutliche Zunahme von diabetischen Ketoazidosen bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus.

51. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft. *Wien Klin Wochenschr* **135** (Suppl 7), 751–784 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02285-2>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen und Anteil der eigenen Beteiligung daran	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	IX
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Einleitung	1
Diabetes mellitus	2
Diagnostik.....	2
Prädiabetes.....	3
Klassifikation.....	3
1.1.1 Diabetes mellitus Typ 1	3
1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2.....	5
1.1.3 Gestationsdiabetes	6
1.1.4 Andere spezifische Diabetesformen	6
Akute Stoffwechsellentgleisungen	6
1.1.5 Diabetische Ketoazidose.....	7
1.1.6 Hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom	12
Chronische Spätfolgen.....	14
1.1.7 Diabetische Nephropathie.....	14
1.1.8 Diabetische Retinopathie	15
1.1.9 Diabetische Neuropathie.....	15
Therapie des Diabetes mellitus.....	16
1.1.10 Therapieziele	16
1.1.11 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1	16
1.1.12 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	17
Material und Methoden	27
Studiendesign	27
Datenerhebung und statistische Analyse	27
Ethikvotum sowie Nutzen-Risiko-Evaluierung.....	28
Ein- und Ausschlusskriterien.....	28

Primäre und sekundäre Endpunkte	29
Ergebnisse.....	30
Epidemiologie.....	30
Insulintherapie	35
Antidiabetika	36
Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und Komorbiditäten	38
Zuweisungs- und Krankenhaushauptdiagnose	40
Hospitalisierung und Krankenhausaufenthaltsdauer	42
DKA während der Hospitalisierung	43
DKA im Rahmen einer Infektion	44
Laborparameter.....	45
Diskussion	48
Literaturverzeichnis	52

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index [kg/m ²]
BOT	Basal-unterstützte orale Therapie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DKA	Diabetische Ketoazidose
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
euDKA	Euglykämische diabetische Ketoazidose
EZR	Extrazellulärraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin
HHS	Hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
JBDS	Joint British Diabetes Societies
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MOT	Mischinsulin-unterstützte orale Therapie
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAE	Pulmonalarterienembolie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
SGLT2	Sodium-glucose linked transporter 2
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismen der DKA und HHS [adaptiert nach: (32)]	7
Abbildung 2: Therapie der DKA bei Erwachsenen [adaptiert nach den Leitlinien der ADA (32)/JBDS (44)]	12
Abbildung 3: Therapie der DKA [adaptiert nach den Leitlinien der ADA (32)/JBDS (44)]	12
Abbildung 4: Therapie des T2D bei kardiovaskulärer Erkrankung, Herzinsuffizienz, hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronischer Niereninsuffizienz [adaptiert nach: (55)].....	25
Abbildung 5: Therapie des T2D, wenn keine chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankung oder Herzinsuffizienz vorliegen [adaptiert nach: (55)]	26
Abbildung 6: Deutliche Zunahme an diabetischen Ketoazidosen innerhalb des Untersuchungszeitraumes.....	31
Abbildung 7: Anzahl an DKAs pro Person	31
Abbildung 8: Diabetestypen in Abhängigkeit von der Therapie mit und ohne SGLT2-Hemmern	32
Abbildung 9: Art der Insulintherapie, aufgeteilt nach den Diabetestypen	35
Abbildung 10: Antidiabetika	36
Abbildung 11: Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit der SGLT2-Hemmer-Therapie.....	43
Abbildung 12: DKA im Rahmen einer Infektion	44
Abbildung 13: Glukose zum Zeitpunkt der DKA	46
Abbildung 14: HbA1c-Werte bei Personen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie.....	46
Abbildung 15: C-Peptid bei Personen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien einer DKA [adaptiert nach (32)]	10
Tabelle 2: HbA1c-Zielwerte bei Personen mit Diabetes mellitus [adaptiert nach:(54, 55)]	16
Tabelle 3: Charakteristika der Patient:innen [Mittelwert \pm Standardabweichung]	33
Tabelle 4: Charakteristika der Patient:innen [Mittelwert \pm Standardabweichung]	34
Tabelle 5: Insulintherapie	35
Tabelle 6: Therapien der verschiedenen Diabetesformen	37
Tabelle 7: Vorbestehende mikrovaskuläre Komplikationen	38
Tabelle 8: Vorbestehende makrovaskuläre Komplikationen.....	38
Tabelle 9: Relevante Komorbiditäten (n=146).....	39
Tabelle 10: Zuweisungsdiagnosen.....	40
Tabelle 11: Krankenhaushauptdiagnosen.....	41
Tabelle 12: Aufnahme der Patient:innen	42
Tabelle 13: Laborparameter [Mittelwert \pm Standardabweichung]	45

Einleitung

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine lebensbedrohliche Stoffwechsellage, die durch absoluten oder relativen Insulinmangel entstehen kann. Absoluter Insulinmangel, wie es z.B. bei Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) der Fall ist, ist gekennzeichnet durch ein komplettes Fehlen von Insulin. Ein relativer Insulinmangel resultiert beispielsweise aus einer Insulinresistenz, wenn das Insulin zwar vorhanden ist, aber seine Wirkung nicht vollständig entfalten kann. Die DKA ist durch Hyperglykämie, metabolische Azidose und einer Ketonämie bzw. Ketonurie gekennzeichnet. Am häufigsten kommt es zu dieser Entgleisung im Rahmen der Erstmanifestation eines T1D sowie bei inadäquater Insulindosis. Daneben kann es auch bei akuten Infektionen oder im perioperativen Setting, durch den Anstieg von gegenregulatorischen Hormonen und den dadurch entstehenden erhöhten Insulinbedarf, dazu kommen. Die DKA tritt zwar vorwiegend bei T1D auf, wird aber immer öfter (ca. ein Drittel der Fälle) bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) diagnostiziert. (1, 2)

SGLT2-Hemmer (Sodium-glucose linked transporter 2), eine Klasse unter den oralen Antidiabetika (OAD), werden durch ihren gewichtsreduzierenden, sowie ihre kardio- und nephroprotektiven Effekte immer häufiger verschrieben. Abgesehen von dem Einsatz bei T2D, findet sich auch ein off-label-use bei T1D sowie immer häufiger die Anwendung bei Menschen mit anderen Krankheitsbildern wie beispielsweise Herz- oder Niereninsuffizienz mit oder ohne zusätzlich bestehenden Diabetes mellitus. Neben ihrer positiven Wirkung auf das Körpergewicht sowie Herz- und Nierenfunktion, gehen SGLT2-Hemmer durch ihren Wirkmechanismus mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer DKA bei Personen mit Diabetes mellitus einher. (3)

Ziel dieser Studie ist es, die Häufigkeit von DKAs bei Diabetes mellitus bei Personen mit sowie ohne SGLT2-Hemmer-Therapie zwischen 2012 und 2022 am LKH Universitätsklinikum Graz, Univ. Klinik für Innere Medizin zu vergleichen. Das Risiko für diese akute Stoffwechsellage soll durch diese Untersuchung besser beurteilt werden können. Außerdem sollen mögliche Risikofaktoren und Patient:innen-Charakteristika erkannt werden.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch einen erhöhten Blutglukosespiegel gekennzeichnet sind. Chronisch erhöhte Blutglukose kann in weiterer Folge zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen.

Laut der International Diabetes Federation (IDF) lebten weltweit im Jahr 2021 rund 536,6 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus (diagnostiziert und nicht diagnostiziert). Man geht davon aus, dass im Jahr 2045 laut Hochrechnungen bei 783,2 Millionen Menschen ein Diabetes mellitus bestehen wird. Außerdem wurde in Studien gezeigt, dass bei Personen durchschnittlich 5-6 Jahre asymptomatisch ein Prädiabetes bzw. ein T2D besteht, bevor eine Diagnose gestellt wird. Dabei konnte eine dänische Studie belegen, dass 35% der Personen bei Diagnosestellung bereits mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen oder beides aufweisen. (4)

Diagnostik

Zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus stehen mehrere Parameter zur Verfügung: Nüchtern- sowie Nicht-Nüchtern-Glukose, Glukosewerte des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) oder der HbA1c-Wert. (5) Unter „nüchtern“ versteht man, dass mindestens acht Stunden lang keine Nahrung aufgenommen wurde. (6) Der HbA1c-Wert beschreibt den durchschnittlichen Wert der Blutglukose in den letzten zwei bis drei Monaten. (7)

Von einem manifesten Diabetes mellitus spricht man bei einer Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dl an zwei Tagen, bei einer Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 200 mg/dl an zwei Tagen oder einer einmaligen Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 200 mg/dl mit Symptomen. Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik ist der oGTT. Beim oGTT sollen sich die Personen mindestens drei Tage vor dem Test kohlenhydratreich ernähren und 10-16 Stunden vorher keinen Alkohol sowie keine Nahrung zu sich nehmen. Die Messung erfolgt dann morgens, bei der 75g Glukose in Wasser gelöst getrunken werden. Ein Blutglukose-Wert ≥ 200 mg/dl nach zwei Stunden im oGTT spricht für einen Diabetes mellitus. Des Weiteren weist ein HbA1c-Wert ≥ 48 mmol/mol (6,5%) auf einen Diabetes mellitus hin. (5)

Prädiabetes

Als Prädiabetes wird das Stadium zwischen einer normalen Glukoseregulation und Diabetes mellitus bezeichnet. Werte, die für einen Prädiabetes sprechen, sind eine Nüchternblutglukose zwischen 100 bis 125 mg/dl (abnorme Nüchternblutglukose, impaired fasting glucose, IFG) oder ein 2-h-Wert im oGTT zwischen 140 bis 199 mg/dl (gestörte Glukosetoleranz, impaired glucose tolerance, IGT). (5, 8, 9) Ist der HbA1c-Wert ≥ 39 mmol/mol (5,7 %) und < 48 mmol/mol (6,5%), so ist eine weiterführende Diagnostik mittels oGTT oder Bestimmung der Nüchternblutglukose notwendig. (5) Bis zu 50% aller Personen mit IFG oder IGT entwickeln innerhalb von fünf Jahren einen Diabetes mellitus. (9) Um das Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus zu reduzieren, wird eine Lebensstilmodifikation mit Sport und Gewichtsreduktion empfohlen. (10)

Klassifikation

Laut der American Diabetes Association (ADA) kann Diabetes mellitus in vier Gruppen unterteilt werden: T1D, T2D, Gestationsdiabetes sowie andere spezifische Diabetesformen. (6)

1.1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Bei T1D handelt es sich um eine chronische Erkrankung, bei der es durch Zerstörung der β -Zellen des Pankreas zum Insulinmangel und in weiterer Folge zur Hyperglykämie kommt. Die Inzidenz des T1D nimmt weltweit jährlich um 2-3% zu. Dabei geht man davon aus, dass vor allem Umweltfaktoren, wie die Ernährung, Vitamin-D-Mangel oder die frühe Exposition gegenüber Viren dazu beitragen, wobei die Ätiologie nicht vollständig geklärt ist. (11)

T1D gilt als eine der häufigsten chronischen endokrinologischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Allerdings tritt in bis zu 50% der Fälle die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auf. (11, 12) Des Weiteren spielt eine genetische Anlage bei Diabetes mellitus eine Rolle. So haben Personen mit bestimmten Varianten in den Molekülen der humanen Leukozytenantigene (HLA DR 3 und DR 4) eine genetische Prädisposition für die Entwicklung eines Diabetes mellitus. (13)

Der Nachweis eines niedrigen C-Peptidwertes ist ein Hinweis für eine reduzierte Betazellfunktion, welche zu einem Insulinmangel führt. Wichtig bei der Diagnostik sind außerdem die Bestimmung von T1D-spezifischen Autoantikörpern sowie Alter und BMI

(Body Mass Index, kg/m^2) beim Auftreten der Symptomatik. So weisen über 90% der Menschen mit T1D bei Diagnosestellung positive Autoantikörper auf. (11)

T1D kann in autoimmun und idiopathisch eingeteilt werden, wobei es bei der autoimmunen Form zur Zerstörung der β -Zellen kommt und Autoantikörper nachweisbar sind. Im Labor können Antikörper gegen die Glutamat Decarboxylase (GADA), Antikörper gegen die Tyrosinphosphatase (IA-2A), Antikörper gegen den Zink-Transporter-8 (ZnT8A), Inselzellantikörper (ICA) oder Insulin-Antikörper (IAA) gemessen werden. In einer prospektiven Kohortenstudie mit Kindern, die ein erhöhtes genetisches Risiko für T1D aufwiesen, konnte außerdem gezeigt werden, dass eher die Anzahl als die Art dieser spezifischen Antikörper an der Entwicklung eines Diabetes mellitus eine Rolle spielt. (14)

Die Immunreaktion kann beispielsweise durch eine virale Infektion getriggert werden, die zur Freisetzung von IFN α (Interferon α) führt. Das IFN α wiederum regt die β -Zellen zur Expression von MHCII-Molekülen an. Werden nun Antigene gemeinsam mit MHCII-Molekülen von β -Zellen des Pankreas präsentiert, können diese von T-Lymphozyten erkannt und bekämpft werden. (15) Bei der idiopathischen Form, die nur auf einen geringen Teil aller Menschen mit T1D zutrifft, gibt es keinen Hinweis auf Autoimmunität, aber es kommt zur Zerstörung der β -Zellen. Somit haben diese Personen auch ein erhöhtes Risiko für eine Ketoazidose. (16)

Die sogenannte „Honeymoon-Phase“ ist gekennzeichnet durch eine Remission bzw. einen geringeren Insulinbedarf, die meist nach der Diagnosestellung auftritt und von unterschiedlicher Dauer ist. Sie beruht darauf, dass die noch vorhandenen β -Zellen die Fähigkeit zur Insulinproduktion wiedererlangen. Durch die Zunahme der Zerstörung von β -Zellen wird allerdings innerhalb kurzer Zeit eine Insulintherapie benötigt. (17)

Kinder mit T1D präsentieren sich meist mit Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Ein Drittel der Erstmanifestationen im Kindesalter tritt im Rahmen einer Ketoazidose auf. Bei Erwachsenen treten oft initial nur unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Leistungsverlust auf. (11) Personen mit T1D weisen im Durchschnitt eine zehn Jahre kürzere Lebenserwartung auf. (18)

1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2

T2D liegt bei rund 90% aller Menschen mit Diabetes mellitus weltweit vor, wobei die Inzidenz insbesondere bei Personen unter 40 Jahren ansteigt. Dies geht mit der Zunahme von Adipositas, sowie der hochkalorischen Ernährung einher. T2D gilt als komplexe, metabolische Erkrankung, die aus einer positiven Energiebilanz resultiert. (19, 20) Zu den Risikofaktoren eines T2D zählen u.a. Übergewicht, Adipositas, verminderte körperliche Aktivität, der zunehmende Konsum von verarbeitetem Fleisch und gesüßten Getränken sowie eine genetische Prädisposition. (21) Adipositas wird definiert durch einen BMI ≥ 30 kg/m² und kann mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz sowie T2D einhergehen. (22, 23) Das Fettgewebe fungiert als endokrines Organ, das Adipokine freisetzt. Dabei unterscheidet man pro- und antiinflammatorische Adipokine. (24) Studien konnten zeigen, dass bei Personen mit Adipositas, die eine Insulinresistenz aufweisen, erhöhte inflammatorische Marker sowie erhöhter oxidativer Stress vorliegen. (22)

Bei T2D liegt eine Insulinresistenz sowie eine β -Zelldysfunktion vor. (25) Insulinresistenz bedeutet, dass das Insulin eine geringere Wirkung auf das Zielgewebe – in erster Linie Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe – hat. (26) Die Insulinresistenz führt zu einer gesteigerten Glukoseproduktion in der Leber und einer verminderten Aufnahme im Muskel, der Leber sowie im Fettgewebe. (20) Um eine Normoglykämie aufrechtzuerhalten, erhöhen die β -Zellen des Pankreas die Insulinproduktion. Zur Entstehung des T2D kommt es dann, wenn diese Kompensation nicht mehr aufrechterhalten werden kann und eine verminderte Insulinproduktion der einzelnen β -Zellen oder eine verminderte Menge der β -Zellen vorliegt. Glukotoxizität und Lipotoxizität sind zwei Mechanismen, die mit der β -Zelldysfunktion in Zusammenhang stehen. Bei der Glukotoxizität kommt es durch die chronische Hyperglykämie zur Erschöpfung der β -Zellen, wodurch die Insulinproduktion sinkt. Bei der Lipotoxizität kommt es durch einen erhöhten Fettsäurespiegel im Blut zu einer Verminderung der Fähigkeit der β -Zellen, Insulin zu produzieren. (25)

Durch eine gute glykämische Kontrolle (u.a. durch kalorienarme Ernährung, Sport und Gewichtsabnahme) kann die Insulinsensitivität verbessert werden und die Funktion der β -Zellen teilweise wiederhergestellt werden. (19)

1.1.3 Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes ist definiert als Glukosetoleranzstörung, die erstmalig in der Schwangerschaft auftritt. (27) Die Prävalenz des Gestationsdiabetes ist steigend und betrifft weltweit bis zu 25% aller Schwangerschaften. (28) Betroffene Frauen haben ein erhöhtes Risiko für diverse Komplikationen während bzw. nach der Schwangerschaft, wie beispielsweise Frühgeburten, neonatale Hypoglykämie oder Säuglinge mit einem hohen Geburtsgewicht (large for gestational age, LGA). (29) Außerdem weisen Frauen mit Gestationsdiabetes ein erhöhtes Risiko auf, später einen T2D zu entwickeln. (28) Bei erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, wie beispielsweise Prädiabetes oder vergangener Gestationsdiabetes, soll eine Testung darauf bereits im ersten Trimester erfolgen. Bei allen anderen Frauen erfolgt die Testung mittels oGTT in der 24.-28. Schwangerschaftswoche. (30)

1.1.4 Andere spezifische Diabetesformen

In diese Kategorie fallen genetisch-bedingte Diabetestypen wie MODY (Maturity-onset diabetes of the young), Diabetesformen, die durch Medikamente getriggert wurden (z.B. durch Glukokortikoide oder Antipsychotika) oder Diabetes durch endokrinologische Erkrankungen (z.B. Akromegalie, Cushing-Syndrom). Ebenfalls zu dieser Kategorie gehören Pankreaserkrankungen, die zu Diabetes mellitus führen (pankreopriver Diabetes), wie beispielsweise die zystische Fibrose, bei der durch Fibrose des Pankreas die Insulinfreisetzung eingeschränkt ist. Außerdem kann es postoperativ, bei (Teil-)Entfernung des Pankreas, bei Pankreaskarzinomen oder -infektionen, zur Entstehung eines Diabetes mellitus kommen. (31)

Akute Stoffwechsellentgleisungen

Das hyperosmolare hyperglykämische Syndrom (HHS) sowie die diabetische Ketoazidose (DKA) gelten als die beiden schwersten akuten Stoffwechsellentgleisungen des Diabetes mellitus. (32) In der folgenden Abbildung (Abbildung 1, Seite 7) ist die Pathophysiologie der DKA sowie des HHS dargestellt.

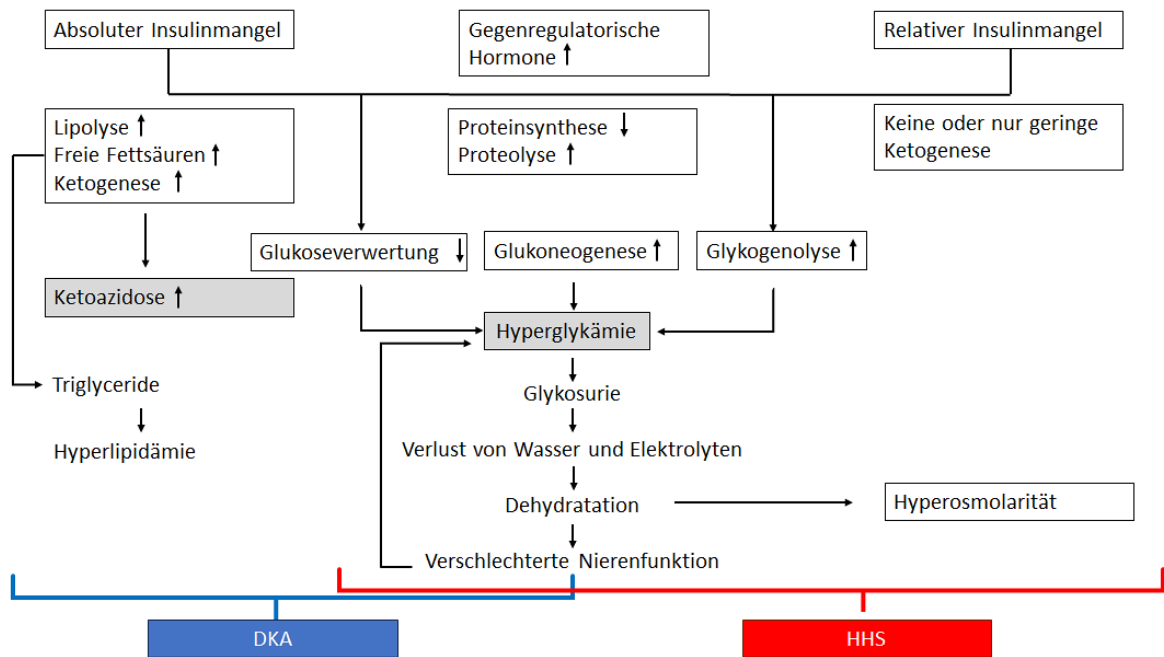


Abbildung 1: Pathomechanismen der DKA und HHS [adaptiert nach: (32)]

1.1.5 Diabetische Ketoazidose

Die DKA ist eine akute, lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung bei Diabetes mellitus und ist gekennzeichnet durch Hyperglykämie, Ketonämie/Ketonurie und metabolischer Azidose. Sie kann sowohl bei T1D als auch bei T2D auftreten. Am häufigsten findet man DKA bei Kindern und Teenagern sowie Erwachsenen mit T1D. Sie gilt als führende Todesursache bei Personen mit Diabetes mellitus. 16% aller diabetesbezogenen Todesfälle sind auf DKA zurückzuführen. (2)

1.1.5.1 Ätiologie

Die DKA kann beispielsweise durch einen Insulinmangel bei der Erstmanifestation eines T1D entstehen. (33) Ist ein Diabetes mellitus bereits diagnostiziert, so sind Infektionen die führende Ursache – in erster Linie Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Sepsis oder Abszesse. Ein weiterer wichtiger Punkt ist eine unzureichende Insulinzufuhr durch mangelnde Therapieadhärenz (Auslassen der Insulintherapie oder Unterdosierung). Außerdem kann es durch Katheterstellenprobleme bei einer Therapie mit Insulinpumpe ebenfalls zu einer mangelnden Insulinzufuhr kommen. Auch schwerwiegende akute Krankheitsbilder, wie beispielsweise eine Pulmonalarterienembolie (PAE), Myokardinfarkte, Pankreatitiden, Traumata, Schock etc. können die Entstehung einer DKA fördern. (33, 34) Man geht davon aus, dass das Risiko einer DKA bei Erkrankungen durch die verminderte Aufnahme von Kohlenhydraten und der daraus resultierenden Ketogenese

erhöht ist. (35) Nicht zu vergessen sind bestimmte Medikamente, die zur Hyperglykämie führen können. Dazu gehören beispielsweise Thiaziddiuretika, Kortikosteroide, Sympathomimetika oder bestimmte atypische Antipsychotika. SGLT2-Hemmer stehen ebenfalls im Zusammenhang mit der Entwicklung einer DKA. (34) Außerdem kann ein Alkohol- oder Drogenabusus (v.a. Kokain) bei bestehendem Diabetes mellitus das Entstehen einer DKA fördern. (33)

1.1.5.2 Pathophysiologie

Die DKA entsteht durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel. Dieser Insulinmangel führt zu einem Anstieg von gegenregulatorischen Hormonen (Adrenalin, Glukagon, Cortisol und Wachstumshormonen), die den Körper in einen katabolen Zustand versetzen. (1, 36) Aufgrund des Insulinmangels kann Glukose nicht (ausreichend) in die Zellen transportiert werden, was die Zellen in einen Hungerzustand versetzt. Da Insulin zudem die Lipolyse hemmt, kommt es bei einem Insulinmangel zur gesteigerten Lipolyse und folglich zu einem Anstieg freier Fettsäuren (FFA) im Blut. Auf der anderen Seite kommt es durch den Anstieg von gegenregulatorischen Hormonen zur Hyperglykämie durch Glykogenolyse und Glukoneogenese. Der Anstieg dieser gegenregulatorischen Hormone kann durch Stresssituationen gefördert werden, wie beispielsweise Infektionen, Traumata, Verbrennungen, Operationen oder Myokardinfarkt. Über die Freisetzung von Zytokinen steigen diese Hormone an und führen zu Lipolyse und Proteolyse. Der Anstieg dieser freien Fettsäuren im Blut führt zur Bildung von Ketonkörpern (β -Hydroxybutyrat, Azeton, Azetoazetat) in hepatischen Mitochondrien. (1, 2, 37) Das Azeton ist für den charakteristischen Geruch der Atemluft bei DKA verantwortlich. (2)

1.1.5.2.1 Diurese und Elektrolytstörungen

Durch die Hyperglykämie kommt es zur osmotischen Diurese, welche in Flüssigkeitsdefiziten und Elektrolyt-Störungen resultiert. Der Volumenverlust führt auch zu einem verminderten renalen Plasmafluss und einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate (GFR). (34, 38)

Die Hypovolämie führt zu einer generalisierten Hypoperfusion und verstärkt die Azidose über die Produktion von Laktat. Die Hypoperfusion sorgt dafür, dass es in peripheren Geweben zu Sauerstoffmangel kommt, weshalb die Energiegewinnung vermehrt anaerob erfolgen muss. Dadurch wird die Laktatproduktion erhöht und die Entstehung einer Azidose

gefördert. Die Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone wird ebenfalls durch Hypovolämie gefördert. (1) Dies resultiert in einem weiteren Anstieg der Hyperglykämie. Des Weiteren wird die Hyperglykämie durch vermehrte Glukagonproduktion verstärkt, da Insulin einen inhibierenden Effekt auf die Produktion von Glukagon hat, was bei Insulinmangel in einer erhöhten Glukagonproduktion des Pankreas resultiert. (34)

Elektrolytstörungen, insbesondere Kalium, sind typisch für eine DKA. Insulin sorgt für den Kaliumtransport in die Zellen. Folglich wird bei Insulinmangel vermehrt Kalium nach extrazellulär transportiert (initiale Hyperkaliämie). (38, 39) Kommt es durch die Ketonkörper-Produktion zu einem Abfall des pH-Wertes, reagieren Bikarbonat-Ionen als Puffer. Bei einem weiteren Absinken des pH-Wertes und somit einem Fortschreiten der Azidose sinkt die Bikarbonat-Ionen-Konzentration weiter. Da nun der Extrazellulärraum (EZR) hyperton ist, strömt Wasser aus den Zellen und führt zu einem weiteren Shift von Kalium-Ionen nach extrazellulär. (1) Bei einer DKA ist die gemessene Kaliumkonzentration im Serum aufgrund der genannten Mechanismen (Insulinmangel, Azidose) erhöht. Allerdings ist das Kalium im Körper generell aufgrund des Kaliumverlustes über die Nieren erniedrigt (=Hypokaliämie). (40) Der Kaliumverlust über die Nieren resultiert aus der Aldosteronfreisetzung, die durch die osmotische Diurese und dem daraus resultierenden Volumenverlust entsteht. Aldosteron sorgt nämlich für eine Kaliumausscheidung und Natriumreabsorption. Bedingt durch die osmotische Wirkung der Hyperglykämie sowie den relativen Verlust an Natrium und extrazellulärem freien Wasser kommt es bei einer DKA meist zur Hyponatriämie. (1)

1.1.5.2.2 Proinflammatorisches und prothrombotisches Zustandsbild

T2D geht häufig mit einem chronischen Entzündungszustand einher, da die Hyperglykämie zur Freisetzung von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen führt, wie z.B. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) oder Interleukin-1 β (IL-1 β). Eine Erhöhung dieser Zytokine, welche u.a. für die Aktivierung der Immunzellen und damit für die Immunantwort zuständig sind, sowie Akute-Phase-Proteinen hat eine Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel, da sie den Fett- sowie Kohlenhydratstoffwechsel regulieren und bei einer Erhöhung die Insulinsensitivität beeinträchtigen. Außerdem konnte in diversen Studien ein antiinflammatorischer Effekt von Insulin gezeigt werden, was bei Insulinmangel in einem proinflammatorischen Zustand resultiert. (41, 42)

Durch die DKA kommt es zum weiteren Anstieg proinflammatorischer Zytokine. Der Anstieg dieser Zytokine fördert die Lipolyse in Adipozyten und sorgt für den Transport freier Fettsäuren zur Leber, was wiederum zur Ketogenese beiträgt. Außerdem sorgen die freien Fettsäuren für eine Endothel-Dysfunktion, da sie die NO-Produktion (Stickstoffmonoxid) endothelialer Zellen hemmen. (1) Des Weiteren ist die Stickstoffmonoxid-Freisetzung auch durch den Insulinmangel eingeschränkt. Die daraus resultierende Endothel-Dysfunktion kann zur Entstehung einer Atherosklerose beitragen. (41)

Schlussendlich kommt es durch diese proinflammatorische Aktivierung zu erhöhtem oxidativem Stress sowie durch den Anstieg an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) zu einem prothrombotischen Zustandsbild. (1, 38)

1.1.5.3 Diagnose und klinische Präsentation einer DKA

Typischerweise entwickelt sich eine DKA innerhalb von 24 Stunden. Dabei leiden die Betroffenen meist an Polyurie, Polydipsie und Dehydratation. Außerdem präsentieren sich über 60% der Patient:innen mit gastrointestinalen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen. In schwereren Stadien kann ein Coma diabeticum vorliegen. (1, 43) Weitere wichtige klinische Zeichen sind eine Kussmaul-Atmung sowie eine Tachykardie. (38) Die Kussmaul-Atmung hat zum Ziel, die metabolische Azidose durch die Verringerung der CO_2 -Konzentration zu kompensieren. Der fruchtige Geruch der Atemluft entsteht durch die hohe Plasma-Konzentration an Azeton. (40) Die Diagnostik der DKA basiert auf der Trias Hyperglykämie, metabolische Azidose sowie Ketose. (44, 45)

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien einer DKA [adaptiert nach (32)]

Schweregrad	Mild	Moderat	Schwer
pH-Wert	7,25 - 7,30	7,24 - 7,00	< 7,00
Bikarbonat [mmol/l]	15-18	10-15	< 10
Anionenlücke [mmol/l]	> 10	> 12	> 12
mentaler Zustand	wach	wach/schläfrig	Stupor/Koma

Anmerkungen. Der Ketonkörpernachweis ist bei DKA im Serum und/oder im Harn positiv, unabhängig vom Schweregrad der DKA. Der Blutglukosespiegel ist bei allen Schweregraden der DKA meist >250 mg/dl.

Im Labor sollten die Blutglukose, der Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Elektrolyte (Kalium, Natrium, Chlorid, Phosphat) inkl. Anionenlücke, die Osmolalität, Serumketone sowie Ketone im Harn bestimmt werden. Außerdem wichtig ist eine arterielle Blutgasanalyse. (32, 36, 40)

1.1.5.4 Therapie der DKA

Die Therapie der DKA umfasst vier Säulen (siehe Abbildung 2). Wichtig bei der Therapie der DKA ist die Flüssigkeitssubstitution, beispielsweise mit kristalloiden Lösungen. Eine 0,9% Kochsalzlösung ist bei Erwachsenen weniger empfehlenswert, da sie wegen der unphysiologischeren Elektrolyt-Konstellation, durch eine hyperchlorämische Azidose, die metabolische Azidose verschlechtern könnte. Die Menge der Flüssigkeit ist abhängig vom Schweregrad der DKA bzw. des Volumendefizits (ca. 100 ml H_2O /kg Körpergewicht). Ein weiterer wichtiger Punkt in der Therapie ist eine Kaliumsubstitution. Um eine Verschlechterung der Hypokaliämie durch Insulingabe zu verhindern, sollte bei Konzentrationen $<3,3$ mmol/l das Kalium vor dem Insulin substituiert werden. Die kausale Therapie der DKA besteht dann in der meistens intravenösen Gabe von Insulin, um einerseits die Blutglukose kontrolliert zu senken, aber andererseits auch die Ketogenese zu unterdrücken. Da das Insulin benötigt wird, um die Ketoazidose auszugleichen, soll bei niedrigen Glukosewerten <200 mg/dl oder auch bei euDKA (euglykämische DKA) zusätzlich eine Glukoselösung (10% Glukose 125 ml/h) verabreicht werden, um keine Hypoglykämie zu verursachen. Eine Beschreibung zur euDKA ist im Kapitel 1.1.12.2.6.5 zu finden. Bei der Therapie der DKA muss eine engmaschige Überwachung der Glukosewerte, zunächst stündlich, erfolgen. Die Überwachung der Elektrolyte und des pH-Wertes sollte anfangs zwei-stündlich erfolgen. Eine Umstellung auf subkutane Insulinverabreichung soll erst nach Azidoseausgleich durchgeführt werden. (36, 44)

Komplikationen, die im Rahmen der Therapie auftreten können, sind eine Hypoglykämie sowie eine Hypokaliämie. Außerdem kann es bei übermäßiger Flüssigkeitssubstitution und damit Senkung der Plasmaosmolarität und/oder zu rascher Glukoseabsenkung oder Elektrolytverschiebungen zu einem Gehirnödem kommen. (32)

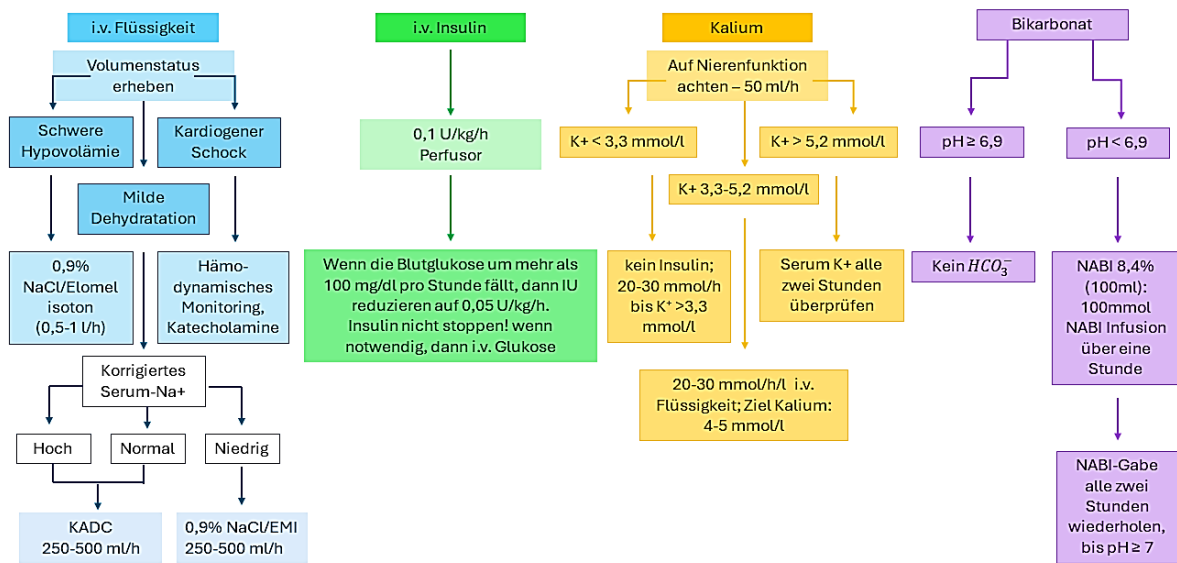


Abbildung 2: Therapie der DKA bei Erwachsenen [adaptiert nach den Leitlinien der ADA (32)/JBDS (44)]

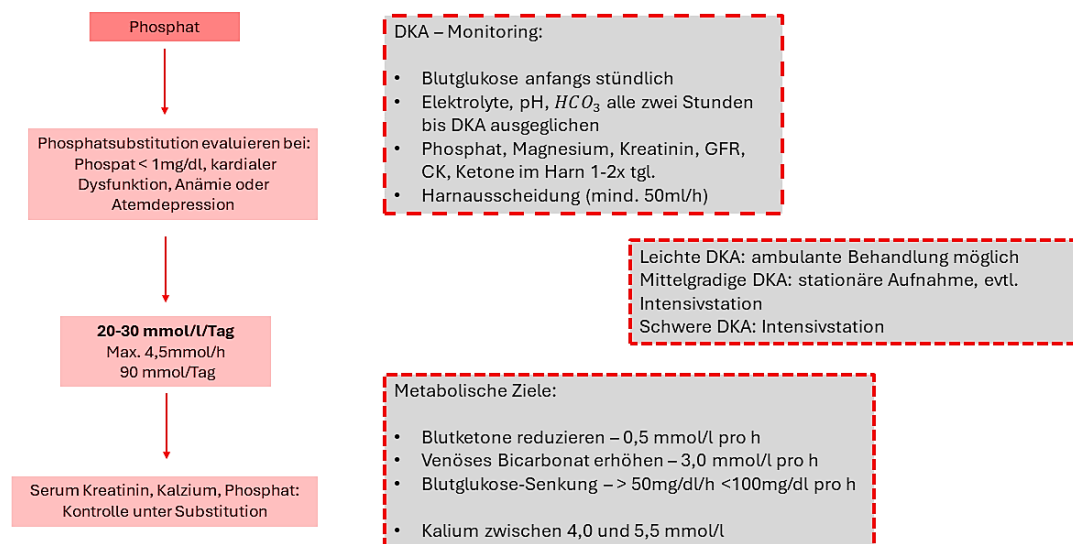


Abbildung 3: Therapie der DKA [adaptiert nach den Leitlinien der ADA (32)/JBDS (44)]

1.1.6 Hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom

Das HHS ist eine schwerwiegende Komplikation, welche vorwiegend bei Personen mit T2D auftritt. Es ist gekennzeichnet durch eine hyperglykämische Stoffwechsellage mit Glukosurie und fehlender bis leichter DKA. (46, 47)

1.1.6.1 Ätiologie

Das Risiko für ein HHS ist bei Menschen mit gut eingestelltem Diabetes mellitus sehr gering. In 50-60% der Fälle liegt dem HHS eine Infektion zu Grunde, bei der es zu

Flüssigkeitsverlust und zur Freisetzung endogener Katecholamine kommt. In erster Linie sind es Infektionen des Respirations-, Urogenital- oder Gastrointestinaltraktes. Des Weiteren kann es durch bestimmte Medikamente, wie beispielsweise β -Blocker, Thiaziddiuretika, Steroide und gewisse atypische Antipsychotika zu dieser schwerwiegenden Entgleisung kommen. Außerdem können bestimmte Erkrankungen bzw. Ereignisse, wie beispielsweise ein Myokardinfarkt oder ein Insult, zur Freisetzung von gegenregulatorischen Hormonen führen, die dann in Blutglukosespiegelerhöhung und osmotischer Diurese sowie Dehydratation und in weiterer Folge in HHS enden. (46)

1.1.6.2 Pathogenese

Die Pathogenese ist bei DKA und HHS ähnlich. Bei HHS kommt es wie bei der DKA zu einem Mangel an Insulin. Der Mangel an Insulin führt zu einem Anstieg der gegenregulatorischen Hormone. (46) Dies führt zur Hyperglykämie. Eine Ketoazidose kann allerdings durch das bestehende Restinsulin verhindert werden, da das Restinsulin die Lipolyse inhibiert und die Ketogenese verhindert. Die Dehydratation entsteht durch die osmotische Diurese. Des Weiteren sind auch eine verminderte Flüssigkeitszufuhr sowie Diuretika beteiligt. (34)

1.1.6.3 Symptomatik

Ein HHS entwickelt sich meist über einige Tage und präsentiert sich meist mit allgemeiner Schwäche, Polyurie und Polydipsie. (32) Bei einem HHS kann es durch verminderten zerebralen Blutfluss auch zu neurologischen Symptomen, wie beispielsweise Delir, fokal neurologischem Defizit oder Koma kommen. (46) In 20% der Fälle ist eine gastrointestinale Erkrankung die Ursache des HHS. (34)

1.1.6.4 Diagnostik

Das HHS kennzeichnet sich durch eine Serumglukosekonzentration über 600 mg/dl und eine Hyperosmolalität >320 mosmol/kg. Der pH- Wert liegt dabei über 7,3 und Bikarbonate sind >18 mmol/l. Ketone im Harn sind schwach positiv bis negativ. (32) Die Therapie des HHS ist grundsätzlich wie bei der DKA durchzuführen. (36)

Chronische Spätfolgen

Die vaskulären Folgeschäden eines Diabetes mellitus können in mikro- und makrovaskuläre Komplikationen eingeteilt werden. Treten mehrere dieser Komplikationen gemeinsam auf, kann von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden. Das Gefäßsystem besteht aus verschiedensten Zellarten, u.a. Endothelzellen, Fibroblasten und Perizyten. Mechanismen, die zu den Gefäßschäden beitragen, sind eine Endothelzell-Dysfunktion, Verlust von Perizyten, Atherosklerose sowie eine Ausdünnung der Kapillarmembran. Eine Störung im Glukose- und Fettstoffwechsel führt bei Diabetes mellitus zu einer Imbalance der Homöostase, die wiederum durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) zu einem Gefäßschaden führen kann. Dieser Gefäßschaden wird einerseits durch die Sympathikus-bedingte Vasokonstriktion, sowie andererseits durch die vermehrte Aktivität des RAAS gefördert. (48)

Zu den Spätfolgen eines Diabetes mellitus gehören unter anderem mikrovaskuläre Komplikationen, wie die Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Außerdem können das Herz und andere Organe von mikrovaskulären Schäden betroffen sein. Makrovaskuläre Folgen betreffen vor allem das Herz, das Gehirn sowie das periphere Gefäßsystem. (11) Ein Screening auf diabetische Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie sowie makrovaskuläre Komplikationen soll bei T1D ab einer Diabetesdauer von zwei bis fünf Jahren bzw. ab einem Alter von elf Jahren erfolgen und danach jährlich durchgeführt werden. (49)

1.1.7 Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie wird anhand einer reduzierten eGFR und/oder einer erhöhten Albuminausscheidung oder dem Vorliegen von anderen Ursachen der Nierenschädigung diagnostiziert. Die KDIGO Leitlinien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) teilen die diabetische Nierenerkrankung anhand der eGFR und der Albuminurie in fünf Stadien ein, wobei man im Stadium 5 von einem Nierenversagen spricht. (50) Da eine diabetische Nierenerkrankung auch ohne Albuminurie vorhanden sein kann, ist die eGFR ebenfalls ein wichtiger Parameter, um sowohl eine Hyperfiltration als auch eine reduzierte Nierenfunktion zu erkennen. (49)

Eine antihypertensive Therapie trägt zur Prävention der diabetischen Nephropathie bei. So konnte eine Placebo-kontrollierte Studie zeigen, dass ACE-Inhibitoren (Angiotensin Converting Enzyme) die Mortalität bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung

verbessern. (51) Außerdem weisen SGLT2-Hemmer und GLP1-Rezeptor-Agonisten (Glucagon-like Peptide 1) eine positive Wirkung bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung auf und können die Progression verlangsamen. (49)

1.1.8 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetes mellitus und ist vor allem durch eine späte Diagnose und Therapie bedingt. Durch die Hyperglykämie kommt es zu oxidativem Stress, der über verschiedenste Mechanismen entsteht und in einem proinflammatorischen Zustand bzw. einer Dysfunktion der Retina bis hin zur Blindheit resultiert. (48) Neben einer langen Diabetesdauer tragen auch eine Hypertonie sowie eine schlechte Diabeteseinstellung zur Entstehung einer diabetischen Retinopathie bei. Differenziert wird eine nicht-proliferative Retinopathie, die mit Mikroaneurysmen, Netzhautblutungen und Mikroinfarkten einhergehen kann, von einer proliferativen Retinopathie, bei der Neovaskularisationen an der Retina oder dem Glaskörper auftreten können. (49)

1.1.9 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie manifestiert sich meist als distale Polyneuropathie, bei der die Hände und Unterschenkel betroffen sind. Als Konsequenz einer diabetischen Neuropathie kann es zum diabetischen Fußsyndrom bzw. zu nicht-traumatischen Amputationen kommen, die maßgeblich die Lebensqualität beeinträchtigen. (52, 53) Die Hyperglykämie und Dyslipidämie führen über diverse Mechanismen, u.a. durch die Produktion von ROS (reaktive Sauerstoffspezies), zu einem inflammatorischen Zustandsbild. Außerdem trägt eine fehlerhafte Insulin-Signaltransduktion zur Neuropathie bei. Meist treten bei der diabetischen Neuropathie Taubheits-, Kribbelgefühle oder Schmerzen auf. Zur Behandlung der diabetischen Neuropathie eignen sich Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren. Außerdem können Antikonvulsiva oder Antidepressiva eingesetzt werden. (53)

Abgesehen von der diabetischen Neuropathie als Ursache des diabetischen Fußes, kann es auch im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) dazu kommen. Ein Screening sollte bei Personen mit Diabetes mellitus jährlich erfolgen. (50)

Therapie des Diabetes mellitus

1.1.10 Therapieziele

Das vorrangige Ziel einer Diabetestherapie ist es, das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie die Mortalitätsrate zu senken. (17) Außerdem soll die Lebensqualität nicht wesentlich durch die Therapie eingeschränkt werden. Abhängig von verschiedensten Faktoren, gelten unterschiedliche HbA1c-Werte, die mittels Diabetestherapie erreicht werden sollen.

Tabelle 2: HbA1c-Zielwerte bei Personen mit Diabetes mellitus [adaptiert nach:(54, 55)]

HbA1c-Wert	Zielgruppe
<48 mmol/mol (6,5%)	Bei Personen mit Diabetes mellitus, die keine relevanten Komorbiditäten und eine kurze Diabetesdauer aufweisen, ist ein HbA1c-Wert unter 48 mmol/mol (6,5%) anzustreben.
<53 mmol/mol (7%)	Dieser Wert ist für die meisten nicht-schwangeren Personen mit Diabetes mellitus geeignet.
<64 mmol/mol (8%)	Ein HbA1c-Wert < 64 mmol/mol (8%) wird als ausreichend erachtet, wenn die Lebenserwartung eingeschränkt ist oder multiple Komplikationen vorliegen.

1.1.11 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Bei Personen mit T1D ist eine Insulintherapie notwendig, um lebensgefährliche Komplikationen, wie eine DKA, zu vermeiden. (17)

Eine optimale Insulintherapie soll einer physiologischen Insulinfreisetzung und damit dem physiologischen Blutglukosespiegel möglichst ähnlich sein. (11) Besonders wichtig für eine erfolgreiche Therapie ist auch eine Diabetesschulung, bei der Menschen mit Diabetes mellitus durch ein interdisziplinäres Team im Selbstmanagement ihrer Therapie gestärkt werden. Dadurch soll gelingen, dass Therapieziele erreicht und Diabetes mellitus möglichst gut in den Alltag integriert werden kann. (56)

Es gibt verschiedene Arten von Insulinen, die sich in ihrer Wirkdauer und dem Zeitpunkt des Wirkeintrittes unterscheiden.

Basalinsulin: Bei gesunden Personen wird eine bestimmte Menge an Insulin von den β -Zellen freigesetzt, um den Glukosespiegel im nüchternen Zustand stabil zu halten. Die Schwierigkeit bei Personen mit T1D besteht darin, diese Menge an Insulin so zu ersetzen, dass der Körper einerseits nicht durch einen Überschuss des Hormons hypoglykämisch wird, andererseits es durch einen Insulinmangel nicht zur Hyperglykämie und Ketogenese kommt. (18) Als Basalinsuline können NPH-Insulin (Neutral Protamin Hagedorn), langwirksame und ultralangwirksame Insulinanaloga verwendet werden. (57) Langwirksame Insulinanaloga weisen ein geringeres Risiko für nächtliche Hypoglykämien als NPH-Insulin auf. (58)

Bolusinsulin: Diese Form des Insulins ist wichtig, um den Blutglukosespiegel während und nach einer Mahlzeit zu regulieren. Dafür können Normalinsulin, kurzwirksame und ultrakurzwirksame Insulinanaloga eingesetzt werden. Durch den früheren Wirkeintritt von kurzwirksamen und ultrakurzwirksamen Insulinanaloga und ihre kürzere Wirkdauer, eignen sie sich gut als prandiale Insulintherapie (=PIT). Außerdem verringern sie postprandiale Hyperglykämien. (57, 59)

Bei Personen mit T1D wird heute meist eine funktionelle Insulintherapie angewandt, die eine Kombination aus Basal- und Bolusinsulin darstellt. Verabreicht wird das Insulin entweder durch eine Insulinpumpe oder mittels Pen bzw. Spritze subkutan. Eine Insulintherapie muss durch regelmäßige Kontrollen der Blutglukose überwacht werden. (18) Unter Therapie soll die Zeit im Zielbereich (70-180 mg/dl) > 70% mittels kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) angestrebt werden. (57)

1.1.12 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

1.1.12.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Ein wichtiger Parameter in der Therapie des T2D ist eine Lebensstilmodifikation mit Ernährungsanpassung und Gewichtsabnahme. Personen mit T2D und Übergewicht oder Adipositas profitieren bereits bei einem Gewichtsverlust von 3-7%. In der Look-AHEAD Studie, die eine Gruppe von Personen mit T2D und Adipositas bzw. Übergewicht mit einer Kontrollgruppe verglich, konnte gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre Outcome ab einer Gewichtsabnahme > 10% verbessert werden kann. (23) Außerdem wirken sich 150 Minuten

körperliche Aktivität pro Woche positiv bei Personen mit Prädiabetes aus und es konnte gezeigt werden, dass sich die Insulinsensitivität verbessert. (60)

Die Ernährung bei Diabetes mellitus soll an individuelle Vorlieben angepasst werden. Dabei ist es insbesondere bei Insulin-abhängigen Formen wichtig, den Zusammenhang zwischen Kohlenhydratzufuhr und Insulin zu erklären. Es wird eine ausgewogene, ballaststoffreiche Kost empfohlen, die aus maximal 45-55% Kohlenhydratanteil täglich besteht. Je nach Alter und Nierenfunktion wird der Proteinanteil auf 10-20% pro Tag beschränkt. So soll bei älteren Personen (> 65 Jahre) die Eiweißzufuhr 15-20% betragen, um eine Malnutrition zu verhindern. Der Anteil an Fetten soll maximal 35% betragen. (61)

1.1.12.2 Antidiabetika

1.1.12.2.1 Metformin

Ist eine Lebensstilmodifikation bei T2D nicht ausreichend, gilt eine Monotherapie mit Metformin meist als Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen und keine chronische Nierenerkrankung bzw. kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Metformin weist kein Hypoglykämierisiko auf und ist gewichtsneutral. (55, 62) Es wirkt durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber und bewirkt eine Steigerung der Insulinsensitivität. (55, 63) Des Weiteren wirkt Metformin appetitsenkend. Metformin darf nicht angewendet werden, wenn die eGFR <30 ml/min/1,73 m² ist. Weitere Kontraindikationen sind beispielsweise eine Malnutrition, akute Pankreatitis oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz. (55, 62) Bei Überdosierung von Metformin kann es zur Laktatazidose kommen, die je nach Konstellation eine Mortalitätsrate von bis zu 50% aufweisen kann. Daher ist es wichtig, Menschen mit T2D aufzuklären, die Risiken zu erläutern sowie Kontraindikationen zu beachten. (64) Außerdem kann es unter Metformin zu gastrointestinalen Nebenwirkungen oder durch Malabsorption zu einem Vitamin B12-Mangel kommen. (55, 62, 63) Wenn der HbA1c-Wert über dem individuellen Zielbereich bleibt, wird Metformin mit einer weiteren Substanz kombiniert. Die Wahl der zweiten Substanz ist abhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, bei einem erhöhten kardiovaskulären Risiko oder einer chronischen Nierenerkrankung sollte gleich mit einer Kombinationstherapie aus einem SGLT2-Hemmer oder GLP1-Agonist und Metformin begonnen werden. (55)

1.1.12.2.2 GLP-1-Rezeptor Agonisten

GLP-1 ist ein Inkretin-Hormon, das vorwiegend von Zellen des Pankreas und des Darms sezerniert wird. Die Sekretion wird vor allem durch Nahrungsaufnahme getriggert. GLP-1 erreicht den blutglukosesenkenden Effekt in erster Linie durch Stimulation der Insulinfreisetzung sowie durch Hemmung der Glukagonsekretion. Da diese Effekte mit dem Blutglukosespiegel in Zusammenhang stehen, weist diese Substanzklasse ein geringes Risiko für Hypoglykämien auf. Je nach Substanz, erfolgt die Verabreichung von GLP-1-Rezeptor Agonisten mittels Injektion täglich (z.B. Liraglutid) oder einmal wöchentlich (z.B. Dulaglutid, Semaglutid). Bei Semaglutid gibt es auch die Möglichkeit zur oralen Verabreichung. GLP-1-Rezeptor Agonisten wirken kardioprotektiv. So konnte beispielsweise die LEADER-Studie (“Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results”) zeigen, dass Liraglutid einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit T2D hat. In diese Studie wurden über 9000 Personen inkludiert, die über 3,8 Jahre beobachtet wurden. Es konnte eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Komplikationen um 13% festgestellt werden. (65) Als Nebenwirkungen der GLP-1-Agonisten können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie eine erhöhte Herzfrequenz auftreten. (66)

1.1.12.2.3 DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren) gehören, wie die GLP-1 Agonisten, in die Klasse der Inkretin-Mimetika, indem sie das DDP-4-Enzym hemmen, das GLP-1 abbaut, wodurch die Wirkung von GLP-1 verlängert wird. Dadurch steigern sie die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel, weshalb sie ein niedriges Hypoglykämierisiko aufweisen. DPP-4-Inhibitoren (z.B. Sitagliptin, Saxagliptin) zeigen keinen Einfluss auf das Gewicht. Außerdem werden sie meist in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika eingesetzt. (55, 66)

1.1.12.2.4 Pioglitazon

Thiazolidindione wirken Insulin-sensitivierend. Aus dieser Substanzklasse ist derzeit nur das Pioglitazon verfügbar. Pioglitazon geht mit einer Gewichtszunahme sowie Flüssigkeitsretention einher, weshalb es bei Herzinsuffizienz kontraindiziert ist. Eine weitere Kontraindikation ist der Einsatz bei älteren Personen, da das Risiko für nicht-osteoporotische Knochenbrüche unter Pioglitazon erhöht ist. (55, 66)

1.1.12.2.5 Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe sorgen für eine Depolarisierung der β -Zellmembran und fördern dadurch die Insulinsekretion. Sie zeigen eine sehr gute Glukose-senkende Wirkung, weisen aber ein hohes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme auf. Kurzwirksame Sulfonylharnstoffe (z.B. Gliclazid), die ein geringeres Hypoglykämie-Risiko haben, können bei älteren Personen, die eine Kontraindikation für Metformin aufweisen, eingesetzt werden. (55, 66)

1.1.12.2.6 SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Hemmer gehören in die Gruppe der oralen Antidiabetika. Sie zeichnen sich durch ihren Wirkmechanismus am Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT) aus, der für einen Großteil (90%) der Glukoserückresorption in der Niere verantwortlich ist. (67, 68) Bei Überschreiten eines bestimmten Blutglukosespiegels, ca. 180 mg/dl, kommt es zur Glukosurie. Bei Diabetes mellitus ist dieser Schwellenwert erhöht, weshalb die Hyperglykämie bestehen bleibt. (68) Das bedeutet, dass die Nieren wesentlich an der Aufrechterhaltung eines normoglykämischen Blutglukosespiegels beteiligt sind. (69) Bei Personen mit Diabetes mellitus konnte eine verstärkte Expression von SGLT-Proteinen beobachtet werden, was zur erhöhten Glukosereabsorption und somit einer Hyperglykämie beiträgt. (68)

Während der Natrium-Glukose-Cotransporter 1 (SGLT1) neben der Niere u.a. auch im Dünndarm zu finden ist, liegt der SGLT2 nur im proximalen Tubulus der Niere. Beide zeigen eine gleich starke Affinität zu Glukose, mit dem Unterschied, dass der SGLT1 ein Molekül Glukose mit zwei Molekülen Natrium transportiert und der SGLT2 hingegen ein Molekül Glukose mit einem Molekül Natrium. (67) SGLT2-Hemmer sorgen für eine insulinunabhängige Reduktion der Blutglukose durch Steigerung der Glukosurie. (55) Durch die Ausscheidung der Glukose mit dem Harn senken sie die Insulinausschüttung der β -Zellen, was die Ketonkörper-Produktion erhöht. Außerdem wird die Produktion der Ketonkörper durch die Freisetzung von Glukagon erhöht. (70) Des Weiteren konnte ein positiver Effekt der SGLT2-Hemmer bei chronischer Niereninsuffizienz sowie kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden. (71) Derzeit werden in Österreich die SGLT2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin eingesetzt. (55)

1.1.12.2.6.1 Kardio- und nephroprotektive Effekte der SGLT2-Hemmer

Es wurden diverse Studien durchgeführt, um die kardio- und nephroprotektiven Effekte von SGLT2-Hemmern zu untersuchen.

Bei der EMPA-REG OUTCOME- Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die in 42 Ländern durchgeführt wurde. Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Empagliflozin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Personen mit T2D zu analysieren. Neben des Glukose-senkenden Effektes, kann mit Empagliflozin auch ein Gewichtsverlust sowie eine Senkung des Blutdruckes erreicht werden. Unter den Menschen mit T2D und hohem kardiovaskulären Risiko, die Empagliflozin erhielten, konnte eine signifikant geringere Todesrate an kardiovaskulären Erkrankungen (relative Risikoreduktion 38%), eine generell niedrigere Todesrate und eine geringere Anzahl an Hospitalisierungen durch Herzinsuffizienz, verglichen mit der Placebo-Gruppe, festgestellt werden. Genitale Infektionen traten häufiger in der Empagliflozin-Gruppe auf (Häufigkeit von 6,4% in der Empagliflozin-Gruppe; 1,8% in der Placebo-Gruppe). Bei allen anderen Nebenwirkungen (z.B. thromboembolische Ereignisse, DKA) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (72)

Bei der CANVAS-Studie handelt es sich auch um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, die in 30 Ländern durchgeführt wurde. Die Teilnehmer:innen erhielten entweder Canagliflozin oder ein Placebo-Präparat. Ziel war es, die kardiovaskuläre Sicherheit sowie den Effekt auf die Albuminurie durch Canagliflozin zu erkennen. In der Canagliflozin-Gruppe traten signifikant weniger Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen, signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auf. Außerdem traten eine Progression der Albuminurie sowie Todesfälle in Zusammenhang mit nephrologischen Erkrankungen seltener in der Canagliflozin-Gruppe auf. (73) Auch in der CREDENCE-Studie konnten positive Effekte von Canagliflozin auf die Nierenfunktion bestätigt werden. (74)

Eine weitere Studie, die die nephroprotektiven Effekte der SGLT2-Hemmer untersucht hat, war die DAPA-CKD-Studie. In der DAPA-CKD-Studie wurde der Effekt von Dapagliflozin auf chronische Niereninsuffizienz, mit und ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus, untersucht. Es konnte eine signifikant niedrigere Rate an Todesfällen durch nephrologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen unter Dapagliflozin, verglichen mit der Placebo-Gruppe, festgestellt werden. Des Weiteren trat eine Nierenerkrankung im Endstadium sowie ein Abfall der eGFR um $\geq 50\%$ signifikant seltener in der Dapagliflozin-Gruppe auf. (75)

1.1.12.2.6.2 Zulassung

Neben ihrem Einsatz bei T2D, sind die SGLT2-Hemmer Empagliflozin und Dapagliflozin in der Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF) zugelassen. (76) Auf Basis der DELIVER-Studie sowie der EMPEROR-Preserved-Studie wurden sie dann auch in der Behandlung der Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF) sowie erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF) zugelassen. (77) Dapagliflozin ist, basierend auf der DAPA-CKD-Studie, für den Einsatz bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. (78)

Bei den SGLT2-Hemmern findet sich außerdem ein steigender off-label-use bei Menschen mit T1D. Die Anwendung zusätzlich zur Insulintherapie führte bei Personen mit T1D zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle, Gewichtsverlust und einer höheren Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR). (71) Allerdings wurde in diversen Studien über den Anstieg des Risikos einer DKA berichtet. So konnte eine Metaanalyse von randomisiert-kontrollierten Studien eine 2,5-fache Risikoerhöhung unter SGLT2-Hemmer-Therapie verglichen mit einem Vergleichsmedikament oder Placebo feststellen. (79) Deshalb ist eine Schulung der Menschen mit T1D sowie des zuständigen medizinischen Personals notwendig, um das Risiko einer DKA zu verringern. (71)

1.1.12.2.6.3 Nebenwirkungen der SGLT2-Hemmer

Durch die Erhöhung der Glukoseausscheidung mit dem Urin können SGLT2-Hemmer das Risiko für genitale Infektionen sowie Blasenentzündungen erhöhen. Bis zu 10% der SGLT2-Hemmer therapierten Personen sind von Genitalmykosen betroffen. Da SGLT2-Hemmer die osmotische Diurese erhöhen, kann es zu einer Reduktion des Blutdruckes kommen. Dieser positive Effekt kann insbesondere bei älteren Personen zu stark ausgeprägt sein, sodass es zu Hypotension, Verwirrtheit und Dehydratation kommt. (80) Das Hypoglykämierisiko wird durch SGLT2-Hemmer nicht wesentlich erhöht, allerdings kann sich die benötigte Insulindosis bei Kombinationstherapie verringern. Die CANVAS-Studie konnte ein erhöhtes Frakturrisiko unter Canagliflozin feststellen. Diese Erkenntnis konnte von anderen Studien (z.B. CREDENCE-Studie) allerdings nicht bestätigt werden. Außerdem kann es unter SGLT2-Hemmer-Therapie zur DKA kommen. (81)

1.1.12.2.6.4 DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie

Wie bereits erwähnt, kann eine SGLT2-Hemmer-Therapie die Entstehung einer DKA, bei T2D sowie T1D, fördern. (3) Die Beschreibung der Pathophysiologie der DKA ist im Kapitel 1.1.5.2 zu finden.

Im Jahr 2015 wurde von der US Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung erstellt, dass SGLT2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für DKA einhergehen können. Diverse Studien kamen zu demselben Ergebnis. So konnten vier große Studien (CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, CANVAS) zeigen, dass eine DKA unter SGLT2-Hemmern 2,58-mal häufiger vorkommt als unter dem Placebo-Präparat. Die Population, die mittels SGLT2-Hemmern therapiert wird, ist in diesen Studien vermutlich gut repräsentiert. Schließlich weisen die Teilnehmer:innen dieser Studien meist eine lange Diabetesdauer und ein kardiovaskuläres Risiko oder eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. (70)

Um das Risiko einer DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie zu reduzieren, sollten bestimmte Regeln beachtet werden (Sick-Day-Rules):

- SGLT2-Hemmer sollten mindestens 24 Stunden vor einer elektiven Operation abgesetzt werden. Sie sollten auch bei extremen Stresssituationen (z.B. schwere Traumata) abgesetzt werden. Außerdem sollte die Therapie mit SGLT2-Hemmern auch bei einer akuten schweren Erkrankung unterbrochen werden. (82)
- Ein exzessiver Alkoholkonsum sowie eine Diät mit sehr niedriger Kalorienaufnahme sollten unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern vermieden werden. (82)
- Unter SGLT2-Hemmern kann es zur Verringerung der benötigten Insulindosis kommen. Es ist darauf zu achten, dass es zu keinem Insulinmangel kommt, der eine DKA auslösen könnte. (82)
- Personen unter SGLT2-Hemmer-Therapie sollten über Symptome einer DKA aufgeklärt sein und bei Erbrechen oder Bauchschmerzen die Ketone im Blut und Harn messen. Außerdem sollten sie über die Möglichkeit einer euDKA aufgeklärt sein. (82)
- Weitere Medikamente, die bei akuter Erkrankung pausiert werden sollten, sind Metformin, Diuretika, NSARs (Nicht steroidale Antirheumatika), ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten (AT = Angiotensin) sowie GLP1-Analoga. (82)

1.1.12.2.6.5 Euglykämische DKA

Eine DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie birgt das Risiko einer Fehldiagnose bzw. einer verspäteten Diagnose, da sich die DKA euglykäm oder mit nur leicht erhöhten Glukosewerten präsentieren kann. (70) Euglykämie bedeutet ein Blutglukosespiegel < 200 mg/dl und wird vorwiegend bei T1D diagnostiziert, kann aber auch bei T2D auftreten. (83) Die Entstehung einer euDKA beruht auf einem Hungerzustand der Zellen, der zu einer Ketose führt, während eine Normoglykämie aufrechterhalten wird. Der Hungerzustand entsteht durch die Glukosurie und dem Volumenverlust, was das Glukagon/Insulin-Verhältnis erhöht und in einer Ketose und Dehydratation resultiert. Da SGLT2-Hemmer auch die Glukagonfreisetzung des Pankreas erhöhen und die Ausscheidung der Ketonkörper über die Nieren hemmen, wird das Verhältnis Glukagon/Insulin weiter gesteigert. Aufgrund der zu geringen Insulinkonzentration und der Glukosurie wird die Entstehung einer euDKA gefördert. Weitere Risikofaktoren einer euDKA, neben einer SGLT2-Hemmer-Therapie, sind beispielsweise Alkoholabusus, Pankreatitis, Schwangerschaft und Infektionen. 2,6-3,2% aller DKA-Fälle sind euglykäm. (84)

1.1.12.3 Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Bei Kontraindikationen gegenüber Antidiabetika oder wenn der gewünschte HbA1c-Wert durch Lebensstilmodifikation und Antidiabetika nicht erreicht wird, kann eine Insulintherapie bei T2D eingesetzt werden. Eine additive Insulintherapie kann den Blutglukosespiegel verbessern, erhöht allerdings das Hypoglykämierisiko. Außerdem kann es unter Insulintherapie zur Gewichtszunahme kommen. Um mit einer additiven Insulintherapie zu starten, eignet sich beispielsweise die „Basalinsulin-unterstützte orale Therapie“ (BOT). Hierbei handelt es sich um eine Therapie mit einem langwirksamen Insulin sowie oralen Antidiabetika. Außerdem kann ein GLP-1 Analogon mit Insulin kombiniert werden. Des Weiteren gibt es neben der BOT die Möglichkeit einer MOT („Mischinsulin-unterstützte orale Therapie“), bei der ein Mischinsulin eingesetzt wird. Die Art der Insulintherapie, welche eingesetzt wird, ist abhängig von der Frequenz der Mahlzeiten sowie individuellen Blutglukoseschwankungen. Kann durch das Basalinsulin der Zielwert nicht erreicht werden, gibt es die Möglichkeit einer zusätzlichen prandialen Insulingabe. Neben den bereits genannten Methoden gibt es auch die Möglichkeit einer konventionellen Insulintherapie oder funktionellen Insulintherapie (bzw. Insulinpumpentherapie). Bei der konventionellen Insulintherapie sind die Insulindosis sowie

die Menge und Abfolge der Mahlzeiten vorgegeben. Die funktionelle Insulintherapie hingegen kennzeichnet sich durch eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr und den Glukosewerten. Hierbei werden das Basalinsulin und prandiales Insulin getrennt verabreicht. (85)

In den beiden folgenden Abbildungen (Abbildung 4 und Abbildung 5) ist die Therapie des T2D grafisch dargestellt.

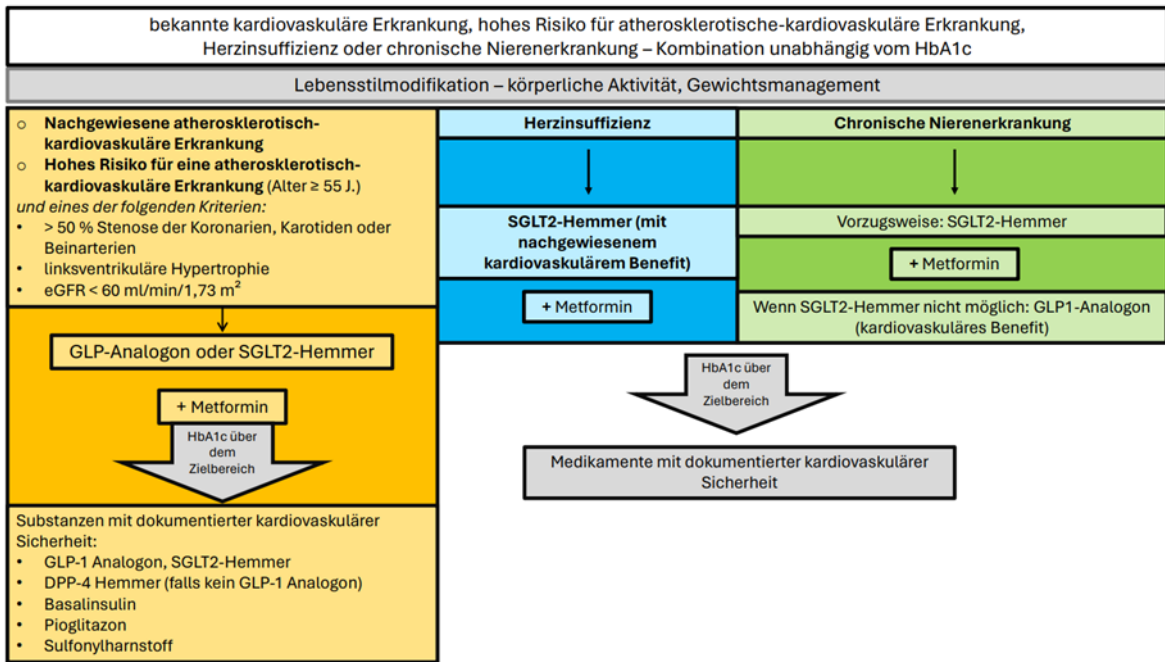


Abbildung 4: Therapie des T2D bei kardiovaskulärer Erkrankung, Herzinsuffizienz, hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronischer Niereninsuffizienz [adaptiert nach: (55)]

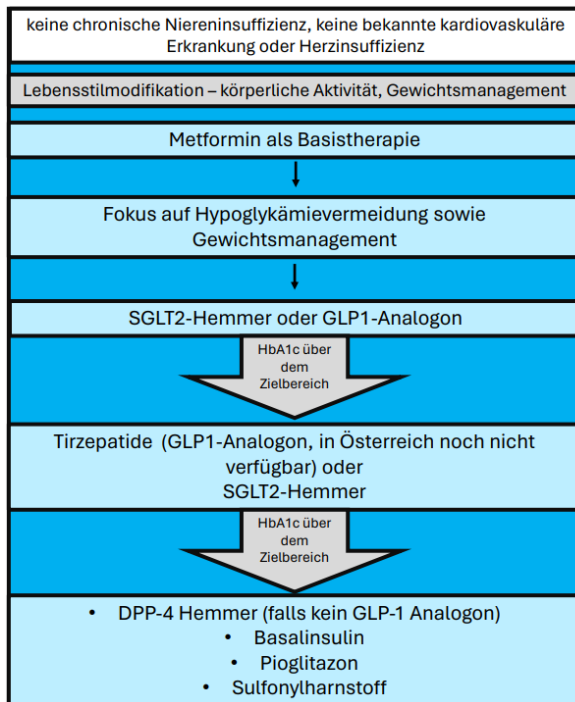


Abbildung 5: Therapie des T2D, wenn keine chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankung oder Herzinsuffizienz vorliegen [adaptiert nach: (55)]

Material und Methoden

Studiendesign

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie am LKH Universitätsklinikum Graz wurde die Häufigkeit von DKAs bei Personen mit Diabetes mellitus unter SGLT2-Hemmer-Therapie untersucht. Die Population besteht aus Patient:innen, die an der Notaufnahme, der internistischen Bettenstationen oder den Intensivstationen der Universitätsklinik für Innere Medizin aufgrund von Ketoazidosen behandelt wurden. Es wurde dazu der Zeitraum von Jänner 2012 bis Dezember 2022 analysiert. Die Datenerhebung erfolgte durch Datenanalyse aus der elektronischen Krankenakte (MEDOCS). Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, war eine Einwilligung der Patient:innen nicht notwendig.

Datenerhebung und statistische Analyse

Die Datenerhebung erfolgte mit Microsoft Excel 365. Die Daten wurden in 2 Datenblättern erfasst und anhand der Therapie mit bzw. ohne SGLT2-Hemmern aufgeteilt. Die statistische Analyse wurde schließlich mit dem Programm „IBM SPSS 29“ durchgeführt. Um die verschiedensten Parameter korrekt zu berechnen, wurden vier Dokumente in SPSS angelegt:

- Alle DKAs aller Personen (169 Fälle bei 146 Personen): eine Zeile pro DKA
- Daraus gefiltert: nur Personen mit multiplen DKAs (X Fälle bei X Personen): eine Zeile pro DKA
- Baseline-Daten bei der ersten DKA jeder Person (u.a. Alter, BMI, HbA1c): eine Zeile pro Person und erster DKA
- Mittelwert personenbezogener Daten über alle DKAs (u.a. Alter, BMI, HbA1c): eine Zeile pro Person

Um Unterschiede bezüglich des Alters, der Körpergröße, des Körpergewichtes, BMI und Diabetesdauer hinsichtlich der verschiedenen Diabetestypen zu überprüfen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Dabei wurden drei Diabetestypen verglichen.

Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden t-Tests bei unabhängigen Stichproben, bei Nicht-Normalverteilung der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet. T-Tests bei unabhängigen Stichproben wurden folglich angewendet, um Unterschiede bezüglich eGFR

und HbA1c-Wert zwischen den Gruppen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie zu untersuchen.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewendet, um Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI, Diabetesdauer, C-Peptid-Wert, Kreatinin, Glukose sowie die Aufenthaltsdauer zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen. Eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde vorgenommen und das Signifikanzniveau mit $p < 0,05/16$ oder $p < 0,0031$ festgelegt.

Ethikvotum sowie Nutzen-Risiko-Evaluierung

Die Studie wurde am 17. Oktober 2022 bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und am 22.12.2022 genehmigt (EK-Nummer: 35-059 ex 22/23).

Aufgrund einer unzureichenden Datenlage soll mit Hilfe dieser Studie das Risiko der diabetischen Ketoazidose durch SGLT2-Hemmer-Therapie besser beurteilt werden können. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, waren die Patient:innen zu keinem Zeitpunkt einem Risiko durch eine untersuchungsbedingte Intervention ausgesetzt. Das größte Risiko für die Studienpopulation ist eine Verletzung des Datenschutzes. Der Datenschutz wurde durch Nutzung von Teilnehmer:innen-Nummern gewährleistet. Außerdem erfolgte die Erhebung der Daten an passwortgeschützten Computern an der Universitätsklinik für Innere Medizin (Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie). Da durch die Studie die Risikokonstellationen und Schweregrade dieser Stoffwechsellage dargestellt werden können, ist der Nutzen langfristig höher einzuschätzen als das Risiko.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie schloss jene Personen ein, die aufgrund einer diabetischen Ketoazidose am LKH Universitätsklinikum Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin (internistische Notaufnahme, Bettenstationen oder Intensivstationen) behandelt wurden. Dabei werden die Personen je nach Medikation – mit oder ohne SGLT2-Hemmer – in zwei Gruppen eingeteilt. Außerdem werden nur diejenigen Personen eingeschlossen, die an Diabetes mellitus leiden und älter als 18 Jahre sind. Ausschlusskriterien sind andere Arten der metabolischen Azidosen.

Primäre und sekundäre Endpunkte

Die Hauptzielgrößen der Studie sind Personen, die aufgrund von diabetischen Ketoazidosen unter SGLT2-Hemmer-Therapie an der Universitätsklinik für Innere Medizin (internistische Notaufnahme, Bettenstationen oder Intensivstationen) behandelt wurden.

Sekundäre Endpunkte:

- Personen, die wegen einer diabetischen Ketoazidose an der Univ. Klinik für Innere Medizin behandelt wurden,
- vorbestehende Insulintherapie,
- orale Antidiabetika/GLP1-Rezeptor Agonisten,
- Diabetestyp,
- akute Infektion,
- Glukokortikoidtherapie,
- akute Interventionen,
- Anzahl der Patient:innen, die hospitalisiert wurden,
- Anzahl der Patient:innen, die an der Intensivstation behandelt werden mussten,
- Vorstellung in der Diabetesambulanz,
- Todesfälle,
- vorangegangene Ketoazidosen,
- mikro- und makrovaskuläre Komplikationen,
- Zuweisungs- und Krankenhaushauptdiagnose,
- Komorbiditäten,
- C-Peptid,
- HbA1c-Wert,
- Kreatinin,
- GFR,
- Größe, Gewicht und BMI

Ergebnisse

Epidemiologie

Im analysierten Zeitraum (01/2012 bis 12/2022) kam es zu 169 Fällen mit DKA, wovon 27 Fälle (16%) unter SGLT2-Hemmer-Therapie auftraten. Insgesamt waren 146 Personen betroffen, wovon 72 Frauen (49%) waren. Es kann also von einer Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern gesprochen werden. Unter den 146 Personen waren 95 Personen mit T1D (65,5%), 43 mit T2D (29,7%) und sieben Personen (4,8%) mit anderen Diabetesformen. Bei einer Person konnte kein Diabetestyp festgestellt werden, da diese Person bereits in der Notaufnahme im Rahmen der DKA verstorben ist. Außerdem kam es zu vier weiteren Todesfällen im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes. Zwei dieser fünf Todesfälle traten unter SGLT2-Hemmer-Therapie auf.

Es konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz an DKA festgestellt werden. Insbesondere in den Jahren 2020 bis 2022 ist diese Zunahme deutlich erkennbar. So fanden 92 der 169 DKA (54,4%) in den Jahren 2020 bis 2022 statt. Von diesen 92 DKA waren 60 mit T1D, 26 mit T2D und sechs bei anderen Diabetesformen. Außerdem fanden 19 der 27 Fälle (70,4%) mit SGLT2-Hemmern von 2020 bis 2022 statt. Darunter vier bei T1D, 13 bei T2D und zwei bei anderen Diabetesformen. In der folgenden Grafik ist die Zunahme der Inzidenz an DKA dargestellt.

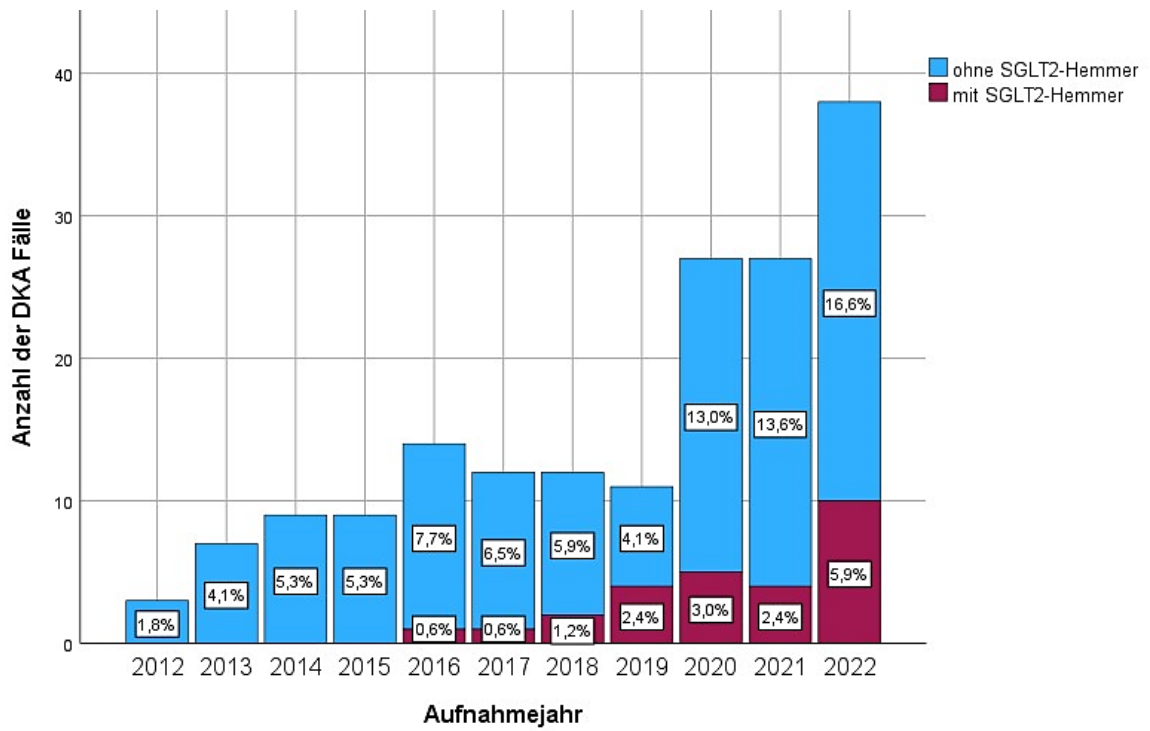


Abbildung 6: Deutliche Zunahme an diabetischen Ketoazidosen innerhalb des Untersuchungszeitraumes

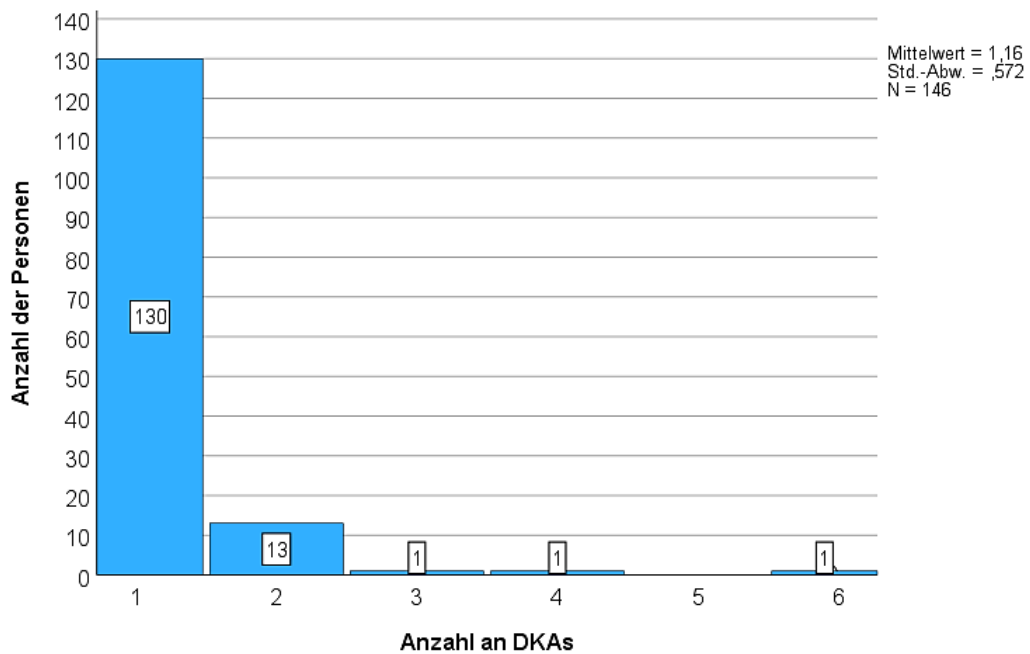


Abbildung 7: Anzahl an DKAs pro Person

In der Abbildung 7 ist die Anzahl der DKAs pro Person dargestellt. Bei 130 Personen kam es jeweils einmal zu einer DKA. Bei 13 Personen konnte im analysierten Zeitraum zweimal eine DKA festgestellt werden. Das Maximum waren sechs Fälle von DKA bei einer Person innerhalb der untersuchten zehn Jahre.

In der folgenden Grafik sind die Diabetestypen, in Abhängigkeit von der Therapie mit SGLT2-Hemmern, dargestellt.

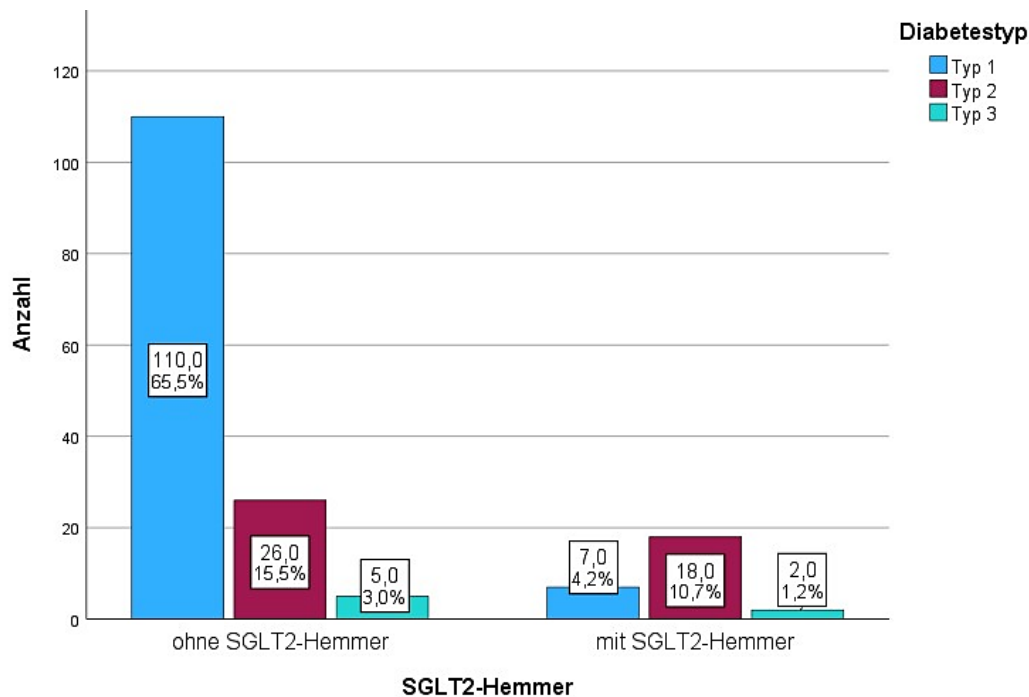


Abbildung 8: Diabetestypen in Abhängigkeit von der Therapie mit und ohne SGLT2-Hemmern

Unter den 27 Fällen mit SGLT2-Hemmer-Therapie traten sieben bei T1D (25,9%), 18 bei T2D (66,7%) und zwei bei anderen Diabetesformen (7,4%) auf.

Unter den 142 Ereignissen ohne SGLT2-Hemmer-Therapie traten 110 bei T1D (77,5%) und 26 bei T2D (18,3%) auf. Die restlichen fünf Ereignisse (3,5%) traten bei anderen Diabetesformen auf.

In der folgenden Tabelle sind die Charakteristika der Patient:innen, aufgeteilt nach den verschiedenen Diabetestypen, dargestellt. Eine DKA im Rahmen der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus trat in 36 Fällen (24,5%) auf. Davon waren 24 bei T1D (66,7%), acht bei T2D (22,2%) und drei (8,3%) bei anderen Diabetesformen.

Tabelle 3: Charakteristika der Patient:innen [Mittelwert \pm Standardabweichung]

	Diabetestyp		
	1 (n= 95)	2 (n= 43)	3 (n= 7)
Alter [Jahre]	39,4 \pm 16,4 (95) ¹	63,6 \pm 12,1 (43)	50,7 \pm 11,1 (7)
Gewicht [kg]	69,9 \pm 16,9 (74)	84,2 \pm 17,0 (31)	82,4 \pm 14,3 (5)
Größe [cm]	170,3 \pm 11,3 (78)	169,2 \pm 9,5 (30)	176,4 \pm 3,0 (5)
BMI [kg/m ²]	24,1 \pm 5,4 (74)	28,8 \pm 5,8 (28)	26,5 \pm 5,1 (5)
Diabetesdauer [Jahre]	9,6 \pm 10,3 (79)	11,9 \pm 10,3 (31)	6,8 \pm 11,3 (5)

¹Anzahl der gültigen Werte in Klammer

Die verschiedenen Diabetestypen unterscheiden sich signifikant im Alter ($p < 0,001$), dem Gewicht ($p < 0,001$) und dem BMI ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Körpergröße ($p = 0,345$) und der Diabetesdauer ($p = 0,232$) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Diabetestypen festgestellt werden. Die Personen mit T1D sind, wie zu erwarten, durchschnittlich jünger, haben ein niedrigeres Körpergewicht und weisen folglich einen niedrigeren BMI auf.

Tabelle 4: Charakteristika der Patient:innen [Mittelwert \pm Standardabweichung]

	SGLT2-Hemmer	
	ohne SGLT2-Hemmer (n=120)	mit SGLT2-Hemmer (n=26)
Alter [Jahre]	44,9 \pm 18,1 (120) ¹	58,3 \pm 16,5 (26)
Gewicht [kg]	72,6 \pm 17,6 (90)	82,8 \pm 17,5 (20)
Größe [cm]	170,6 \pm 10,4 (94)	169,1 \pm 12,1 (19)
BMI [kg/m ²]	24,6 \pm 5,6 (88)	29,1 \pm 5,8 (19)
Diabetesdauer [Jahre]	9,2 \pm 10,4 (99)	14,9 \pm 8,0 (17)

¹Anzahl der gültigen Werte in Klammer

Betrachtet man die Charakteristika der Patient:innen in Abhängigkeit von der SGLT2-Hemmer-Therapie, so unterscheiden sich die Personen mit einer SGLT2-Hemmer-Therapie nicht signifikant im Gewicht ($p=0,013$), der Körpergröße ($p=0,764$) und der Diabetesdauer ($p=0,004$) von jenen, ohne SGLT2-Hemmer-Therapie. Hinsichtlich des Alters ($p<0,001$) und des BMI ($p=0,001$) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Das durchschnittlich jüngere Alter, das niedrigere Körpergewicht bzw. der niedrigere BMI und die kürzere Diabetesdauer in der Gruppe ohne SGLT2-Hemmer ist auf den großen Anteil von Personen mit T1D (74,8%) in dieser Gruppe zurückzuführen.

Insulintherapie

Tabelle 5: Insulintherapie

	N	%
keine Insulintherapie	59	34,9%
Insulintherapie	109	64,5%
keine Angabe	1	0,6%

Im Folgenden sind nun die verschiedenen Formen der Insulintherapie, unter der die DKA-Fälle stattfanden, beschrieben. In 21 Fällen (19,3 %) lag eine inadäquate Insulintherapie vor, bei der das Insulin unregelmäßig oder nicht verabreicht wurde.

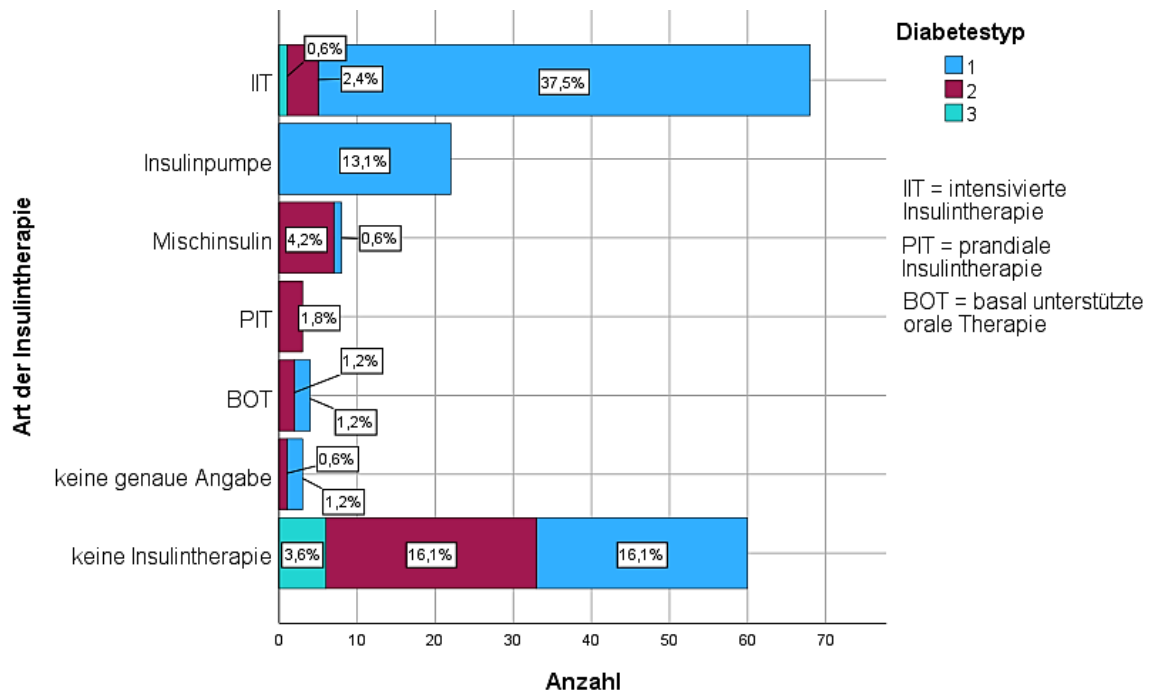


Abbildung 9: Art der Insulintherapie, aufgeteilt nach den Diabetesstypen

In der Abbildung 9 ist die Art der Insulintherapie dargestellt. Hierbei ist zu erkennen, dass Personen mit T1D meist eine intensivierete Insulintherapie aufweisen. Relativ viele Personen (n=59) hatten keine vorbestehende Diabetestherapie, was vor allem daran liegt, dass eine DKA im Rahmen der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus in 36 Fällen aufgetreten war.

Antidiabetika

Wie bereits erwähnt, trat eine DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie in 27 Fällen (26 Personen) auf. In 130 Fällen lag keine vorbestehende Antidiabetika-Therapie vor. In der Abbildung 10 sind die verschiedenen Kombinationen der Antidiabetika beschrieben.

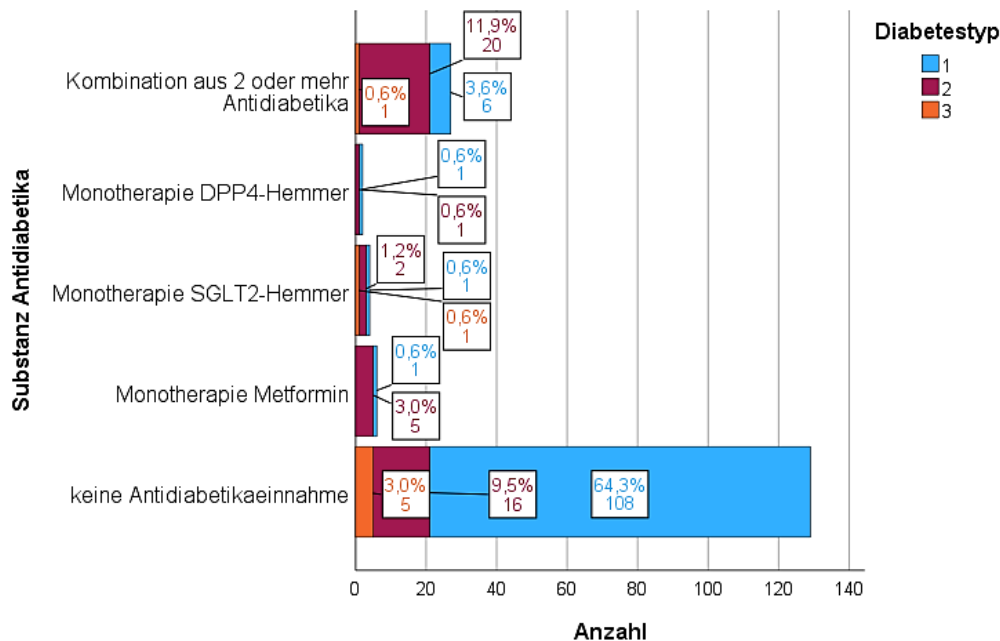


Abbildung 10: Antidiabetika

Von jenen DKAs, die unter zwei oder mehr Antidiabetika stattgefunden haben (n=27), sind 23 mit einem SGLT2-Hemmer assoziiert. Die restlichen 4 Ereignisse, die unter SGLT2-Hemmern auftraten, fanden unter einer Monotherapie mit SGLT2-Hemmern statt. Die häufigste Kombination unter den Antidiabetika war SGLT2-Hemmer, Metformin und DPP4-Inhibitor (n=9). Die zweithäufigste Kombination war Empagliflozin und Metformin (n=5).

Bei den Ereignissen, die im Rahmen eines T1D auftraten (n=117), fanden 108 (92,3%) Ereignisse ohne Antidiabetika-Therapie statt. Bei jenen, die im Rahmen eines T2D (n=44) auftraten, wiesen 16 (36,4%) keine Antidiabetika-Einnahme auf. Bei den DKA-Fällen, die mit anderen Diabetestypen assoziiert waren (n=7), hatten 5 (71,4%) keine vorbestehende Antidiabetika-Therapie. In Tabelle 6 ist eine Übersicht der verschiedenen Therapieformen bei den jeweiligen Diabetestypen dargestellt.

Tabelle 6: Therapien der verschiedenen Diabetesformen

		Diabetestyp		
		1	2	3
		Anzahl	Anzahl	Anzahl
Art der Insulintherapie	BOT ¹	2	2	0
	PIT ²	0	3	0
	Mischinsulin	1	7	0
	Insulinpumpe	22	0	0
	keine Insulintherapie	27	27	6
	keine genaue Angabe	2	1	0
	IIT ³	63	4	1
	Substanz Antidiabetika	keine	108	16
	Monotherapie Metformin	1	5	0
	Monotherapie SGLT2-Hemmer	1	2	1
	Monotherapie DPP4-Hemmer	1	1	0
	Kombination aus 2 oder mehr Antidiabetika	6	20	1

¹ basal-unterstützte orale Therapie

² prandiale Insulintherapie

³ intensivierete Insulintherapie

Bei den 27 Personen mit SGLT2-Hemmer-Therapie wurde dieser in 22 Fällen (81,5%) abgesetzt. Bei vier Personen (14,8%) wurde die Therapie beibehalten und bei einer Person konnte nicht festgestellt werden, ob die Therapie verändert wurde oder nicht, da die Weiterbehandlung in einem anderen Krankenhaus erfolgte.

Bei 17 Personen (77,3%) blieb der SGLT2-Hemmer abgesetzt, bei drei Personen (13,6%) wurde die Therapie mit dem SGLT2-Hemmer wieder eingeleitet. Bei einer weiteren Person, bei der der SGLT2-Hemmer abgesetzt wurde, erfolgte die Weiterbehandlung in einem anderen Krankenhaus und eine Person verstarb im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes.

Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und Komorbiditäten

Tabelle 7: Vorbestehende mikrovaskuläre Komplikationen

	N	%
keine	106	72,6
Nephropathie	14	9,6
Retinopathie	10	6,8
Neuropathie	2	1,4
Diabetisches Fußsyndrom	1	0,7
mehr als eine mikrovaskuläre Komplikation	13	8,9
Gesamt	146	100

Tabelle 8: Vorbestehende makrovaskuläre Komplikationen

	N	%
keine	115	78,8
Myokardinfarkt	1	0,7
Insult	4	2,7
PAVK ¹	2	1,4
KHK ²	10	6,8
mehr als eine makrovaskuläre Komplikation	14	9,6
Gesamt	146	100

¹ Periphere arterielle Verschlusskrankheit

² Koronare Herzkrankheit

Tabelle 9: Relevante Komorbiditäten (n=146)

		ohne SGLT2- Hemmer (n=120)	mit SGLT2- Hemmer (n=26)	Gesamt
keine	N	26	2	28
	%	92,9%	6,9%	
Alkohol/Nikotin	N	31	12	43
	%	72,1%	27,9%	
Endokrinologisch	N	37	13	50
	%	74,0%	26,0%	
Psychisch/Neurologisch	N	20	5	25
	%	80,0%	20,0%	
Kardiovaskulär	N	33	18	51
	%	64,7%	35,3%	
Immunologisch	N	8	1	9
	%	88,9%	11,1%	
Knochensystem	N	7	0	7
	%	100%	0%	
Hämatologisch, onkologisch	N	4	4	8
	%	50,0%	50,0%	
Medikamenten-/Drogenabusus	N	7	1	8
	%	87,5%	12,5%	
Leber, Galle, Pankreas	N	12	6	18
	%	66,7%	33,3%	
Auge/HNO	N	5	0	5
	%	100%	0%	
Dermatologisch	N	7	0	7
	%	100%	0%	
Lunge	N	4	4	8
	%	50,0%	50,0%	
Gastrointestinal	N	6	3	9
	%	66,7%	33,3%	
Renal	N	5	2	7
	%	71,4%	28,6%	

In Tabelle 9 sind die Komorbiditäten der Patient:innen, je nach Therapie mit oder ohne SGLT2-Hemmer, dargestellt. Wichtig hierbei ist, dass einige Personen mehrere Komorbiditäten aufweisen. Bei 28 Personen lagen keine relevanten Komorbiditäten vor und bei insgesamt 43 Personen konnte ein Alkohol- oder Nikotingebrauch festgestellt werden. Ein Medikamenten- oder Drogenabusus konnte bei acht Personen aus der Krankengeschichte erhoben werden.

Psychische Komorbiditäten:

In der Gruppe mit SGLT2-Hemmern lag bei zwei Personen eine Depression vor, bei einer Person ein Delir. In der Gruppe ohne SGLT2-Hemmer konnte in 26 Fällen (18,3%) eine psychische Erkrankung bzw. Auffälligkeit aus den Krankenakten erhoben werden (darunter: Personen mit psychischen Auffälligkeiten in der Anamnese, Depression, Schizophrenie, Angststörung, Essstörung, Impulskontrollstörung, Psychosen etc.).

Zuweisungs- und Krankenhaushauptdiagnose

Tabelle 10: Zuweisungsdiagnosen

	N	%
Hyperglykämie	57	33,7
Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	35	20,7
Atembeschwerden	14	8,3
AZ-Verschlechterung ¹	14	8,3
bereits stationärer Aufenthalt/Termin	11	6,5
komatöses Zustandsbild, Synkope, Krampfanfall	10	5,9
Fieber/Infekt	8	4,7
Intoxikation/Entzug	6	3,6
Übernahme auf ICU von extern	4	2,4
andere	4	2,4
Brustschmerzen	3	1,8
Kopfschmerzen	2	1,2
Hypoglykämie	1	0,6
Gesamt	169	100

¹AZ-Verschlechterung: Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ist ein unspezifisches Leitsymptom, das häufig in der Notaufnahme auftritt.

Tabelle 11: Krankenhaushauptdiagnosen

	N	%
diabetische Ketoazidose ohne weitere Hauptdiagnose	109	64,5
Gastrointestinale Infektion	7	4,1
akute Niereninsuffizienz	7	4,1
Pneumonie	5	3,0
Polytoxikomanie	4	2,4
Coma diabeticum	4	2,4
Insulinpumpendysfunktion	4	2,4
Elektrolytentgleisung	3	1,8
Pankreatitis	3	1,8
schwere Anämie	2	1,2
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	2	1,2
Pseudoperitonitis diabetica	2	1,2
pankreopriver Diabetes	2	1,2
Covid-Infektion	1	0,6
akutes diabetisches Fußsyndrom	1	0,6
Kammerflimmern, Asystolie, Exitus letalis	1	0,6
Divertikelperforation	1	0,6
Pankreaskarzinom	1	0,6
Liposarkom, Pleurakarzinose	1	0,6
Morbus Ormond	1	0,6
Hyperkaliämie und Cholezystitis	1	0,6
Pankreatitis, akutes Nierenversagen und kardiale Dekompensation	1	0,6
Pneumonie, Harnwegsinfekt und Exsikkose	1	0,6
Sepsis	1	0,6
akute Pankreatitis und Sepsis	1	0,6
Koma, Pneumonie und Sepsis	1	0,6
Fehlend	2	1,2
Gesamt	169	100

Hospitalisierung und Krankenhausaufenthaltsdauer

Insgesamt kam es bei den 169 Fällen zu 158 (93,5%) Hospitalisierungen. Von diesen 158 mussten 80 (50,6%) auf einer Intensivstation behandelt werden. 97 Personen (57,4%) wurden in der Diabetesambulanz vorgestellt bzw. wurde ein Konsil eingeholt.

Tabelle 12: Aufnahme der Patient:innen

	N	%
Intensivstation	80	47,3
Normalstation	68	40,2
KHE ¹	5	3,0
BHB ²	2	1,2
Covid-Station	1	0,6
Palliativstation	1	0,6
LKH Voitsberg	1	0,6
nicht stationär	11	6,5
Gesamt	169	100,0

¹ Krankenhaus der Elisabethinen

² Krankenhaus der Barmherzigen Brüder

Die Krankenhausaufenthaltsdauer in der Gruppe mit SGLT2-Hemmer-Therapie ($16,4 \pm 18,3$ Tage) unterscheidet sich nicht signifikant von jener ohne SGLT2-Hemmer-Therapie ($8,0 \pm 8,2$ Tage) ($p=0,008$). Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied der Krankenhausaufenthaltsdauer festgestellt werden konnte, ist anhand der Boxplots (Abbildung 11) zu erkennen, dass Personen unter SGLT2-Hemmer-Therapie eine durchschnittlich höhere Krankenhausaufenthaltsdauer aufweisen.

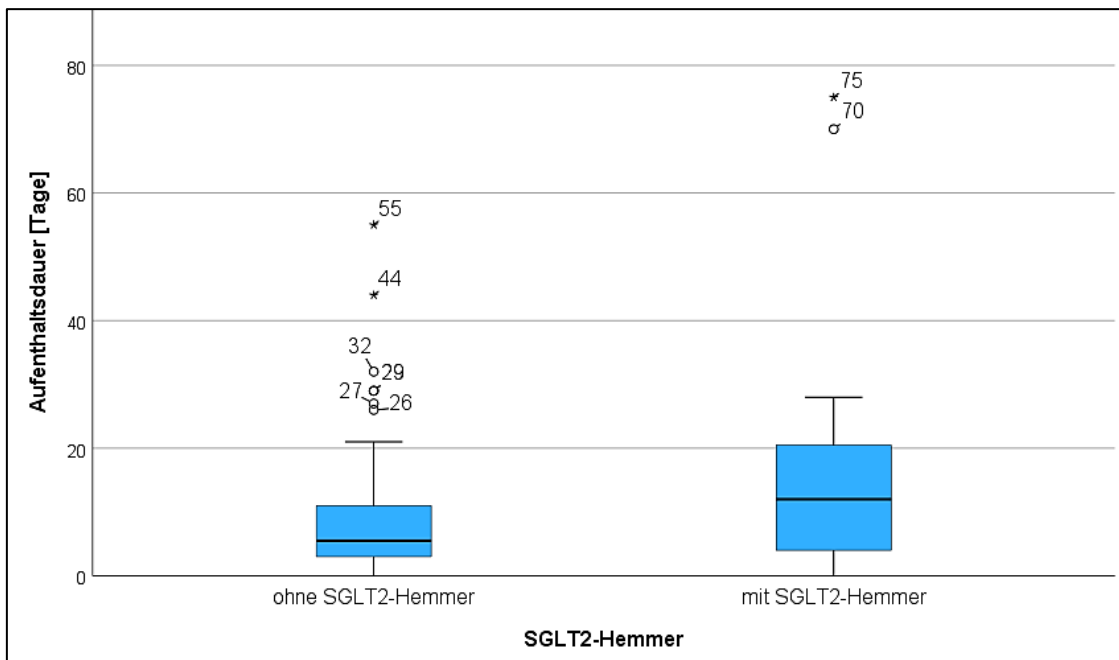


Abbildung 11: Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit der SGLT2-Hemmer-Therapie

DKA während der Hospitalisierung

Von 169 DKA-Fällen fanden zehn (5,9%) während einer Hospitalisierung statt. Bei diesen zehn Personen (sechs Frauen) hatten sieben Personen eine SGLT2-Hemmer-Therapie und drei keine SGLT2-Hemmer-Therapie. Bei allen sieben Personen wurde der SGLT2-Hemmer initial abgesetzt und bei einer Person wieder am Ende des Krankenhausaufenthaltes eingeleitet.

Sechs Personen hatten einen T2D, drei einen T1D und eine Person eine andere Diabetesform. Bei sechs dieser zehn Personen konnte eine Diabetesdauer erhoben werden, die $15,3 \pm 5,3$ Jahre betrug. Bei sieben Personen bestand eine Insulintherapie und acht Personen hatten eine Kombination aus zwei oder mehr Antidiabetika.

Drei Fälle von DKA traten postoperativ auf, zwei Fälle im Rahmen von Infektionen, drei in Zusammenhang mit einer malignen Erkrankung (zwei Fälle bei Pankreaskarzinom, ein Fall bei Liposarkom), eine DKA aufgrund falscher Diagnose (die Patientin wurde als T2D behandelt, es bestand jedoch eigentlich ein T1D) und eine DKA trat während einer schweren depressiven Episode auf. Sechs Personen mussten auf einer Intensivstation behandelt

werden. Es kam zu einem Todesfall bei einer DKA während der Hospitalisierung. Diese Patientin wies ein Liposarkom mit Pleurakarzinose auf.

DKA im Rahmen einer Infektion

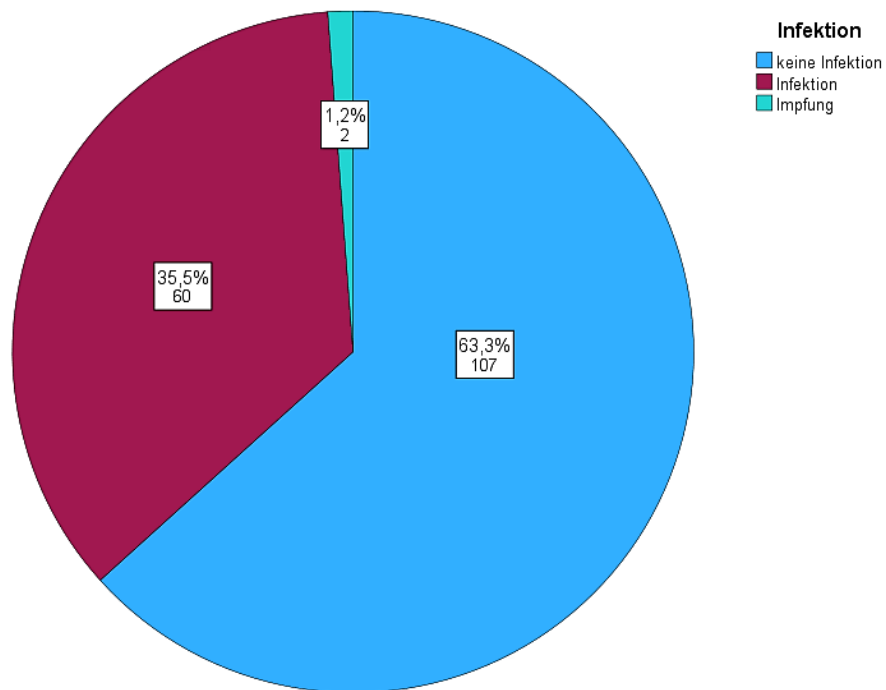


Abbildung 12: DKA im Rahmen einer Infektion

In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass 60 Fälle von DKA (35,5%) im Rahmen einer Infektion stattgefunden hatten. Wie bereits beschrieben, sind Infektionen eine häufige Ursache der DKA (siehe Kapitel 1.1.5.1). (1)

Laborparameter

Tabelle 13: Laborparameter [Mittelwert \pm Standardabweichung]

	ohne SGLT2-Hemmer (n=120)	mit SGLT2-Hemmer (n=26)
HbA1c [mmol/mol]	98 \pm 32 (97) ¹	87 \pm 29 (22)
C-Peptid [ng/ml]	0,4 \pm 0,6 (73)	0,9 \pm 1,4 (20)
Kreatinin [mg/dl]	1,5 \pm 1,0 (120)	1,3 \pm 0,8 (26)
eGFR [ml/min]	63,1 \pm 28,6 (120)	69,1 \pm 33,2 (26)
Glukose bei DKA [mg/dl]	532 \pm 216 (119)	328 \pm 222 (24)

¹Anzahl der gültigen Werte in Klammer

Die Blutglukose bei DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie war signifikant niedriger als bei Personen ohne SGLT2-Hemmer-Therapie ($p < 0,001$). Bei HbA1c-Wert ($p = 0,133$), C-Peptid ($p = 0,104$), Kreatinin ($p = 0,030$) und der eGFR ($p = 0,347$) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie festgestellt werden. Personen ohne SGLT2-Hemmer-Therapie wiesen im Durchschnitt einen höheren HbA1c-Wert, ein niedrigeres C-Peptid, höheres Kreatinin und eine niedrigere eGFR auf.

Eine euDKA ist definiert durch einen Blutglukose-Wert < 200 mg/dl. (83) Acht Personen (29,6%) unter SGLT2-Hemmer-Therapie präsentierten sich mit einer euDKA (drei mit T1D, vier mit T2D). Bei jenen ohne SGLT2-Hemmer-Therapie kam es in sechs Fällen (4,2%) zu einer euDKA.

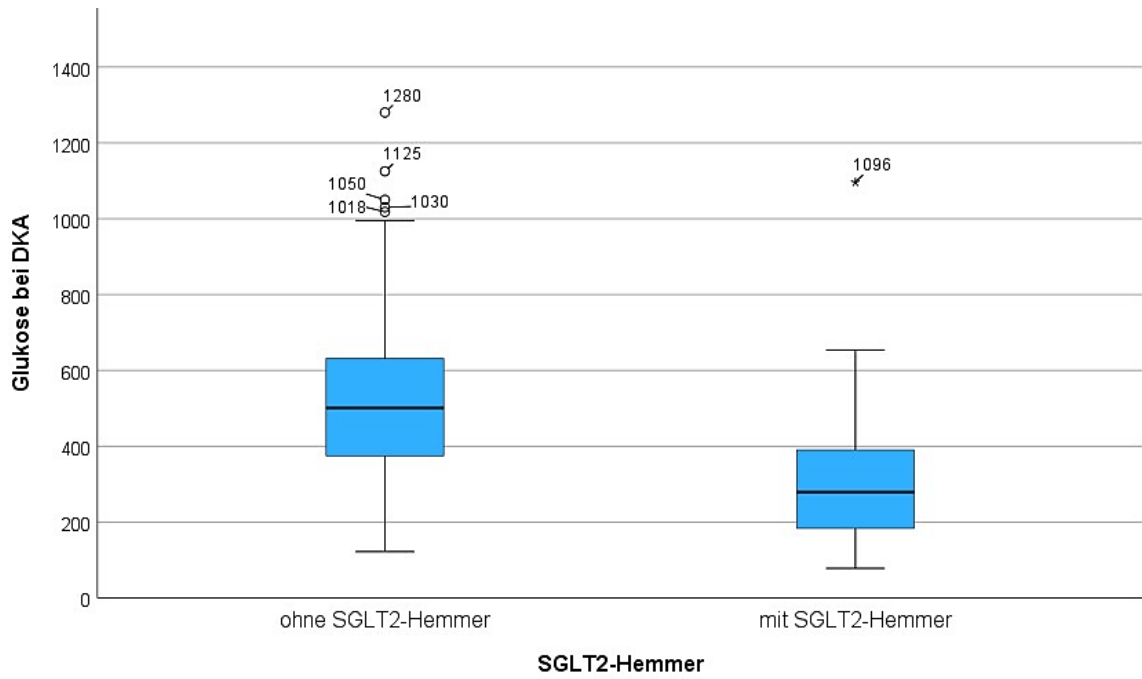


Abbildung 13: Glukose zum Zeitpunkt der DKA

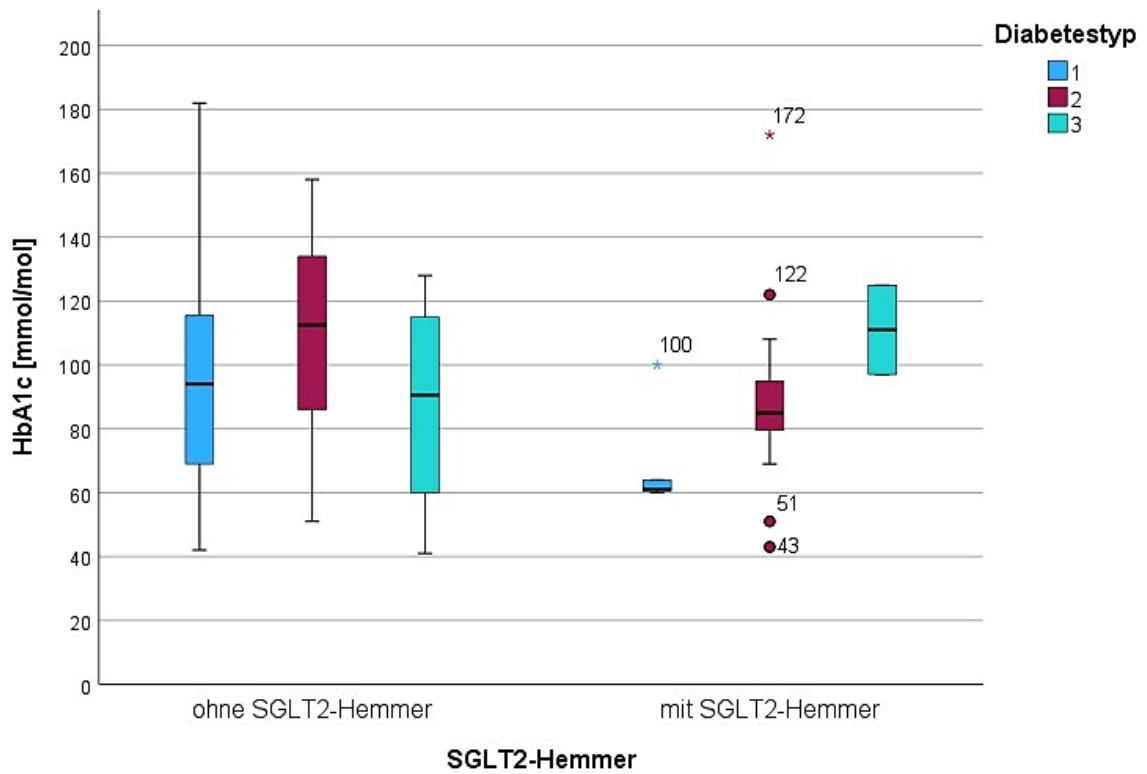


Abbildung 14: HbA1c-Werte bei Personen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie

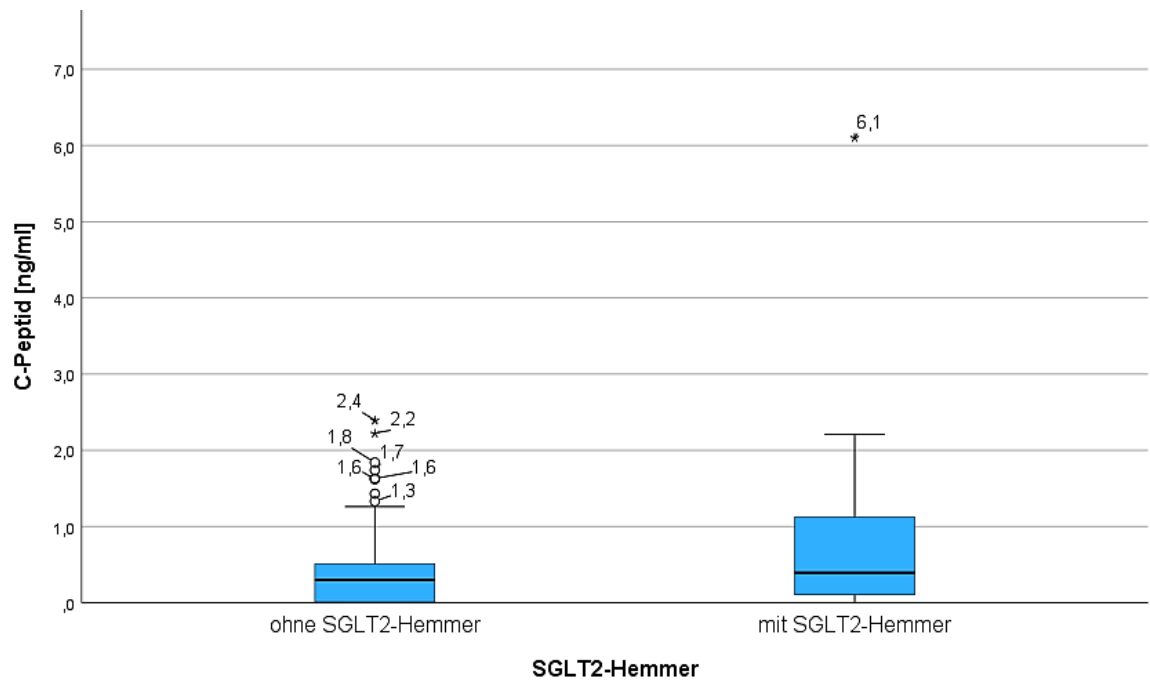


Abbildung 15: C-Peptid bei Personen mit und ohne SGLT2-Hemmer-Therapie

Diskussion

Die DKA ist eine lebensbedrohliche Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus, die vor allem durch Infektionen, Insulinmangel (auch im Rahmen einer Erstmanifestation eines Diabetes mellitus) oder bestimmte Medikamente getriggert wird. (2) Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit von DKA unter SGLT2-Hemmer-Therapie zu analysieren. In dieser retrospektiven Studie wurden 169 Fälle (146 Personen) von DKA innerhalb des Untersuchungszeitraumes (2012 bis 2022) analysiert. In 27 Fällen (16%) kam es unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie zur DKA. Es konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz, insbesondere in den Jahren 2020-2022, gezeigt werden. Es ist davon auszugehen, dass in diesem Zeitraum weniger Diabeteschulungen sowie Kontrolltermine stattgefunden haben.

Bei 30% der analysierten Personen (44 von 146 Personen), bei denen eine DKA diagnostiziert wurde, bestand ein T2D.

Auch im Nature Reviews Disease Primers wurde 2020 berichtet, dass ein Drittel aller hospitalisierten Fälle von DKA bei Erwachsenen bei vorbestehendem T2D auftraten. (1)

Im Hinblick auf die Laborparameter ist zu erkennen, dass Personen unter SGLT2-Hemmer-Therapie einen niedrigeren HbA1c-Wert aufweisen als Personen diese Therapie: $69,1 \pm 17,3$ mmol/mol vs. $95,9 \pm 30,9$ mmol/mol (T1D), $89,5 \pm 30,1$ mmol/mol vs. $108,4 \pm 33,2$ mmol/mol (T2D), $111,0 \pm 19,8$ mmol/mol vs. $87,5 \pm 36,9$ mmol/mol (T3D). Dies ist möglicherweise auf eine tendenziell bessere glykämische Kontrolle dieser Personen zurückzuführen. Andererseits ist der höhere HbA1c-Wert in der Gruppe ohne SGLT2-Hemmer-Therapie auch durch die relativ hohe Anzahl an Erstmanifestationen (36 von 120 Personen; 30%) bedingt. Der niedrigere C-Peptid-Wert in der Gruppe ohne SGLT2-Hemmer-Therapie ist auf den größeren Anteil an T1D zurückzuführen.

Außerdem konnte eine signifikant niedrigere Blutglukose bei Personen unter SGLT2-Hemmern festgestellt werden. Darunter war nahezu ein Drittel euglykäm.

Blau et al. hingegen konnten mit einer Analyse des FAERS (FDA Adverse Effect Reporting System) feststellen, dass sich 71% der Fälle von DKA unter SGLT2-Hemmern euglykäm präsentierten. (86) Die Normoglykämie bzw. geringgradige Hyperglykämie kann zu einem anderen klinischen Erscheinungsbild (z.B. fehlende Polyurie und Polydipsie) und folglich einer späten Diagnose mit schlechterem Outcome führen. (87) Es ist wichtig, dass Personen

mit Diabetes mellitus über die Möglichkeit einer (euglykämischen) DKA aufgeklärt sind und bei Verdacht auf DKA auch die Ketone im Blut und Harn gemessen werden. (82) Eine Ketonmessung ist bei Symptomen einer DKA, wie Übelkeit oder Erbrechen, sowie bei Änderungen in der Ernährung, Infektionen, Operationen etc. empfohlen und sollte durchgeführt werden, bis keine Symptomatik mehr besteht bzw. der Körper nicht mehr in einem Ausnahmezustand (z.B. Operation, Infektion) ist. Außerdem muss darauf geachtet werden, den SGLT2-Hemmer in diesen Situationen zu pausieren (Sick-Day-Rules). (71)

Des Weiteren werden SGLT2-Hemmer auch off-label bei T1D eingesetzt. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass die benötigte Insulindosis nicht unterschritten wird, um das Risiko einer DKA zu verringern. (82) Für den Einsatz eines SGLT2-Hemmers bei T1D ist außerdem wichtig zu wissen, dass Personen mit einer Insulinpumpe ein erhöhtes Risiko einer DKA aufweisen. Hier spielen vor allem Katheterstellenprobleme eine ursächliche Rolle. Des Weiteren sollten SGLT2-Hemmer nicht bei Personen eingesetzt werden, die ihr Insulin unregelmäßig verabreichen, DKA-Episoden in der Vergangenheit hatten oder immer wieder eine deutliche Hyperglykämie aufweisen. Allerdings wäre durch Änderung des Lebensstils bzw. Verbesserung des Managements des Diabetes mellitus der Einsatz eines SGLT2-Hemmers möglich. (71)

Von zehn DKAs, die während eines Krankenhausaufenthaltes stattgefunden haben, waren sieben mit einer SGLT2-Hemmer-Therapie assoziiert. Hierbei spielen die bereits erwähnten sogenannten Sick-Day-Rules eine wichtige Rolle, da mehrere dieser DKAs postoperativ bzw. im Rahmen einer Infektion aufgetreten sind. Die Sick-Day-Rules sollen dazu dienen, das Risiko einer DKA zu verringern. Eine Beschreibung der Sick-Day-Rules ist im Kapitel 1.1.12.2.6.4 zu finden. Im Gesamten waren Infektionen in dieser Studie mit 60 Fällen (35,5%) assoziiert.

In 17,2% der Fälle mit DKA spielten psychische Komorbiditäten bzw. Auffälligkeiten eine Rolle.

Es ist bekannt, dass es zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen, wie Depression oder Schizophrenie, einen Zusammenhang gibt. Menschen mit Diabetes mellitus weisen ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer Depression auf. Der Begriff „Diabetes Distress“ bezieht sich auf psychische Symptome, die mit einem Diabetes mellitus

einhergehen können, wenn Betroffene mit der Therapie oder der Integration der Erkrankung in den Alltag überfordert sind. Durch psychische Komorbiditäten wird die Kontrolle des Stoffwechsels negativ beeinflusst, weshalb allen Personen mit Diabetes mellitus eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden sollte. (88)

Personen mit einer SGLT2-Hemmer-Therapie wiesen außerdem eine durchschnittlich höhere Krankenhausaufenthaltsdauer (in Tagen) auf: $11,0 \pm 7,4$ vs. $6,4 \pm 4,7$ (T1D), $15,5 \pm 16,4$ vs. $16,2 \pm 14,3$ (T2D) und $47,5 \pm 38,9$ vs. $8,6 \pm 4,8$ (T3D). Die tatsächliche Krankenhausaufenthaltsdauer ist etwas höher einzuschätzen als die angegebene, da bei Personen mit Aufenthalt in anderen Krankenhäusern die Dauer des stationären Aufenthaltes nicht immer erhoben werden konnte. Es mussten 93,5% der Personen mit DKA hospitalisiert werden und die Hälfte dieser auf der Intensivstation behandelt werden. Ein Grund für die längere Hospitalisierungsdauer könnte eine zögerliche Insulindosierung im Rahmen der DKA-Therapie bei niedrigeren Blutglukose-Werten sein.

Diesbezüglich empfehlen die Leitlinien der JBDS eine zusätzliche intravenöse Glukosegabe (10% Glukose, Start 125ml/h) bei einem Blutglukose-Wert $<250\text{mg/dl}$, um eine adäquate Insulindosierung zur Unterdrückung der Ketogenese zu ermöglichen. Ein zusätzliches Monitoring der Ketone durch Point-of-Care-Geräte wäre ebenfalls hilfreich. (44)

Außerdem kam es zu fünf Todesfällen im Rahmen der DKA (davon zwei unter SGLT2-Hemmern). Drei Todesfälle fanden mit T2D statt, einer mit einer anderen Diabetesform (T3D) und einem Todesfall konnte kein Diabetestyp zugeordnet werden. Diese Ergebnisse zeigen den Schweregrad dieser Stoffwechselentgleisung, wobei in allen Fällen weitere Erkrankungen eine Rolle spielten.

Des Weiteren wurden drei Personen mit einem T2D fehldiagnostiziert, die eigentlich einen T1D aufweisen. Dies kann durch mangelnde oder fehlende Insulindosis zur Stoffwechselentgleisung führen. Somit ist eine C-Peptid-Bestimmung sowie eine Bestimmung von T1D-spezifischen Antikörpern wichtig, um eine richtige Diagnose zu gewährleisten und die Restfunktion des Pankreas zu bestimmen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die DKA eine schwere Stoffwechselentgleisung darstellt, die in einigen Fällen verhindert werden könnte. Insbesondere Personen mit T1D bzw. unter SGLT2-Hemmer-Therapie weisen ein erhöhtes

Risiko für eine DKA auf. Bei Personen unter SGLT2-Hemmer-Therapie kommt in manchen Fällen auch der Umstand einer euDKA hinzu, was die Diagnose häufig verzögert und die Prognose verschlechtert. Alle Personen mit Diabetes mellitus sollten an Diabeteschulungen teilnehmen, um ein sicheres Selbstmanagement ihrer Erkrankung aufzuweisen. Dies soll einen alltagstauglichen Umgang mit Diabetes mellitus ermöglichen und das Risiko von Stoffwechsellstörungen verringern. Ein umfassendes Verständnis der Betroffenen für die Erkrankung Diabetes mellitus und mögliche Komplikationen soll auch dazu beitragen, inadäquate Insulintherapien so gut wie möglich zu reduzieren. Neben inadäquater Insulintherapie, konnten auch Infektionen als häufige Ursache einer DKA erkannt werden. Die Studie zeigt außerdem, dass es diverse Manifestationen bzw. Symptome (gastrointestinale Symptome, Thoraxschmerz, Kopfschmerz etc.) gibt, mit denen sich Personen mit DKA präsentieren können. Hierbei ist es umso wichtiger, die Sensibilität (bei Personen mit Diabetes mellitus sowie dem medizinischen Personal) für dieses Krankheitsbild zu erhöhen und auch die Möglichkeit einer euDKA nicht außer Acht zu lassen. Die Aussagen dieser Studie sind durch die geringe Fallzahl, vor allem in der Gruppe mit SGLT2-Hemmer-Therapie, limitiert. Die Durchführung weiterer detaillierter Analysen mit einer größeren Anzahl an Fallzahlen wäre sinnvoll, um signifikantere Aussagen treffen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40.
2. Elendu C, David JA, Udoyen AO, Egbunu EO, Ogbuiyi-Chima IC, Unakalamba LO, et al. Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(6):2802-7.
3. Papanastasiou L, Glycofridi S, Gravvanis C, Skarakis N, Papadimitriou I, Kanti G, et al. Diabetic ketoacidosis in patients treated with SGLT2 inhibitors: experience at a tertiary hospital. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):369-76.
4. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL-D, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109118.
5. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):7-17.
6. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38.
7. Rhee M. HbA1c and Diabetes: Mismatches and Misclassifications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(7):e2630-e2.
8. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *Jama*. 2023;329(14):1206-16.
9. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1388-94.
10. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1529-34.
11. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
12. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
13. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes*. 2010;59(11):2972-9.
14. Ross C, Ward ZJ, Gomber A, Owais M, Yeh JM, Reddy CL, Atun R. The Prevalence of Islet Autoantibodies in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: A Global Scoping Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:815703.

15. Silbernagl S, Lang F, Gay R. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
17. Misra S, Shukla AK. Teplizumab: type 1 diabetes mellitus preventable? *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(5):609-16.
18. Perkins BA, Sherr JL, Mathieu C. Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science*. 2021;373(6554):522-7.
19. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400(10365):1803-20.
20. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
21. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88-98.
22. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1).
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S128-s39.
24. Cheng J-X, Yu K. New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022;Volume 15:2381-9.
25. Khamis AM. Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Approaches to Type 2 Diabetes Remission. *Cureus*. 2023.
26. Lu S, Li Y, Qian Z, Zhao T, Feng Z, Weng X, Yu L. Role of the inflammasome in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.
27. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(1).
28. Zakaria H, Abusanana S, Mussa BM, Al Dhaheri AS, Stojanovska L, Mohamad MN, et al. The Role of Lifestyle Interventions in the Prevention and Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Medicina*. 2023;59(2):287.
29. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022:e067946.
30. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Birnbacher R. [Gestational diabetes mellitus]. *Acta Med Austriaca*. 2004;31(5):182-4.

31. Kaser S, Hofer SE, Kazemi-Shirazi L, Festa A, Winhofer Y, Sourij H, et al. Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(S1):18-31.
32. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
33. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):337-46.
34. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Badenhoop K, Meier J, Usadel K-H, Mehnert H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Badenhoop K, Meier J, Usadel K-H, Mehnert H, editors. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2021.
35. Bamgboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):651-7.
36. Kaser S, Sourij H, Clodi M, Schneeweiß B, Laggner AN, Luger A. Therapie der akuten diabetischen Stoffwechsellentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(S1):237-41.
37. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107797.
38. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-21.
39. Usman A, Makmor Bakry M, Mustafa N, Rehman IU, Bukhsh A, Lee SWH, Khan TM. Correlation of acidosis-adjusted potassium level and cardiovascular outcomes in diabetic ketoacidosis: a systematic review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;Volume 12:1323-38.
40. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(2):159-66.
41. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):662-6.
42. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stoklosa A, Gorecka D, et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *European Journal of Medical Research*. 2010;15(S2).
43. Misra S, Oliver NS. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ*. 2015:h5660.
44. Dhatariya K, Savage M. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care and the UK Chemotherapy Board; 2023 [updated March 2023. Available from:

https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_02_DK_A_Guideline_with_QR_code_March_2023.pdf.

45. Dhatariya KK. The management of diabetic ketoacidosis in adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabetic Medicine*. 2022;39(6).
46. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
47. Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician*. 2017;96(11):729-36.
48. Li Y, Liu Y, Liu S, Gao M, Wang W, Chen K, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1).
49. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1432-50.
50. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement_1):S135-S51.
51. Strippoli GF, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
52. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-55.
53. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1).
54. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S83-S96.
55. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Schernthaner G, Brix J, Ludvik B, et al. Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(S1):32-44.
56. Weitgasser R, Ciardi C, Traub J, Barta M, Riedl M, Clodi M, Ludvik B. Diabetes education and counseling in adult patients with diabetes (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(S1):137-42.
57. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, et al. Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(S1):98-105.

58. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):184-9.
59. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocrine Reviews.* 2020;41(5):733-55.
60. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S41-S8.
61. Klammer C, Schindler K, Bugl R, Plazek D, Vötter M, Kirchner T, et al. Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2023;135(S1):62-77.
62. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925-66.
63. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology.* 2023;19(8):460-76.
64. Dyatlova N, Tobarran NV, Kannan L, North R, Wills BK. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.*
65. Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare.* 2023;4.
66. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10.
67. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360.* 2021;2(12):2027-37.
68. Garofalo C, Borrelli S, Liberti M, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina.* 2019;55(6):268.
69. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215-25.
70. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1619-27.

71. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium–Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-54.
72. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
73. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
74. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-306.
75. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(11):743-54.
76. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):4-131.
77. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627-39.
78. Kurata Y, Nangaku M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(4):275-91.
79. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2022;46(1):10-5.e2.
80. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014;40(6 Suppl 1):S28-34.
81. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *The American Journal of Cardiology*. 2019;124:S45-S52.
82. Dashora U, Gallagher A, Dhataria K, Winocour P, Gregory R. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) position statement on the risk of diabetic ketoacidosis associated with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *British Journal of Diabetes*. 2016;16(4).
83. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7(2):135-8.

84. Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis - StatPearls - NCBI Bookshelf.pdf. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
85. Lechleitner M, Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, et al. Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019). Wiener klinische Wochenschrift. 2019;131(S1):39-46.
86. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2017;33(8):e2924.
87. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. BMJ Open Diabetes Res Care. 2023;11(5).
88. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Lebherz-Eichinger D, Fasching P, Ebenbichler C, et al. Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2023). Wiener klinische Wochenschrift. 2023;135(S1):225-36.