

# Drei „heiße Eisen“ in der Diabetologie

**Um** drei sehr unterschiedliche Themen ging es beim FID-Satellitensymposium der Föderation der Internationalen Donausymposia unter Vorsitz von Prof. Renata Wasikowa, Breslau, und Prof. Helmut Schatz, Bochum. Gemeinsamkeit der drei Vorträge über kontinuierliche Blutzuckermeßsysteme, über einen „Paradigmenwechsel in der Ernährung bei Diabetes“ und über die „nadelfreie Option“ des inhalativen Insulins war, daß es sich in allen Fällen um hochaktuelle, derzeit vieldiskutierte Themen, also sozusagen „heiße Eisen“ der Diabetologie handelt.



Vorsitz beim Symposium: Renata Wasikowa und Helmut Schatz.

**D**ie Hoffnungen, die auf kontinuierliche Glukosemeßsysteme – vor allem von den Patienten – gesetzt werden, sind hoch: Die Blutzuckerspiegel zu jedem Zeitpunkt genau zu kennen,

Hypoglykämien zuverlässig erfassen und auf zeitraubende und schmerzhaft blutige Messungen verzichten zu können, erhoffen sie sich. Der Ansatz der Ärzte ist oft pragmatischer: Sie erwarten vor allem eine

Optimierung der Therapie. In seinen Ausführungen in Wiesbaden stellte Dr. Raimund Weitgasser klar, daß zwar die Erwartungen der Ärzte heute bereits von einigen verfügbaren kontinuierlichen Meßsysteme-



Dr. Raimund Weitgasser referierte über BZ-Meßsysteme.

men – zumindest in Teilen – erfüllt werden. Die Hoffnungen der Patienten aber bei weitem noch nicht: Die derzeitigen Meßsysteme haben, gerade was den Nutzungskomfort angeht, aber auch in der Zuverlässigkeit, mit der sie z. B. Hypoglykämien anzeigen, oft noch erhebliche Mängel.

### Vier Ansätze mit Vor- und Nachteilen

Wichtig sei zunächst, sich bewußt zu machen, daß alle Systeme nicht den Blutzucker, sondern die Gewebeglukose messen, so Weitgasser. Schon allein dieser Umstand ist ein limitierender Faktor, denn z. B. ein Blutzuckerabfall macht sich im Gewebe erst mit Verzögerung bemerkbar. Auch setzen sich an den im Gewebe implantierten Sensoren Eiweißstoffe ab, was zur Verfälschung des Signals (Signal-„Drift“) führen und häufige Kalibrierungen

mittels Blutzuckermessungen notwendig machen kann. Weitgasser stellte dann vier zur Zeit verfolgte Ansätze zur kontinuierlichen Messung en detail vor:

1. Das GlucoDay® System basiert auf dem Prinzip der Mikrodialyse: Gewebeflüssigkeit wird mittels eines Kathetersystems gewonnen. Gemessen wird 72 Stunden lang alle drei Minuten über eine Glukoseoxidase-Reaktion. Vorteil der Methode ist die Ein-Punkt-Kalibrierung und die geringe Signaldrift, was eine relativ zuverlässige Messung erlaubt. Nachteile sind, daß die Methode technisch aufwendig und aufgrund der Kathetergröße ziemlich invasiv ist.
2. Das CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System) der Firma MedtronicMinimed besteht aus einer Glukoseoxidase-beschichteten Elektrode, die im subkutanen Gewebe plaziert wird. Gemessen wird alle zehn Sekunden, ebenfalls über 72 Stunden. Die Drift ist hier deutlich größer, und es muß zwei- bis viermal am Tag per herkömmlicher Blutzuckermessung kalibriert werden. Das System ist handlich und auch unter Alltagsbedingungen gut einzusetzen. Neu ist, daß es das CGMS® jetzt auch mit Alarm bei zu hohen und zu niedrigen Glukosewerten gibt. Die Spezifität ist mit 90 % zwar relativ

- hoch, doch die Sensitivität beträgt nur 67 %. Bei 47 % der Hypoglykämiewarnungen handelt es sich um einen falschen Alarm. Geeignet erscheint das System für Patienten mit gestörter Hypoglykämie-Wahrnehmung. Limitierend sind bislang noch die mangelnde Präzision, eine relativ
- lange Lag-time, also Verzögerung zwischen Blutzuckerabfall und Wahrnehmung der niedrigen Werte durch das System, und die häufig notwendige Kalibrierung.
3. Die GlucoWatch® erinnert im Design an eine Armbanduhr und wird wie diese getragen. Das Prinzip ist die Extraktion von Gewebeflüssigkeit aus der Kutis mittels elektrischem Strom, was zu Hautirritationen führen kann. Starkes Schwitzen beeinträchtigt die Meßgenauigkeit. Über 13 Stunden wird alle 20 Minuten ein aus zwei Meßwerten gemittelter Glukosewert angegeben. Die Lag-Time ist auch hier mit 18 +/- 10 Minuten ziemlich lang, die Streuung der Meßwerte relativ hoch. Auch die GlucoWatch® gibt es mit Hyper- und Hypoglykämiewarnung.
4. Beim Pendra®-Sensor erfolgt die Messung tatsächlich nicht invasiv transkutan über Impedanz-Spektroskopie. Gemessen wird die Natriumkonzentrationsänderung. Die Werte werden minutlich bestimmt. Allerdings ist die Kalibrierung sehr aufwendig – sie dauert drei Tage, dann ist aber eine langfristige Messung möglich. Temperatur und Beschaffenheit der Haut oder auch Schweiß beeinflussen die Messung. Probleme gibt es derzeit noch, weil der Pendra®-Sensor

„Meßsysteme haben oft noch erhebliche Mängel.“

Dr. Raimund Weitgasser

nicht bei allen Patienten einzusetzen ist und zuverlässige Werte liefert – bei manchen Diabetikern funktioniert die Messung einfach nicht.

Weitgassers Fazit seines Vortrags: Die derzeit verfügbaren Methoden taugen vor allem, um Trends und Muster im Glukoseverlauf während des Alltags festzustellen und anhand



deren Analyse die Therapie zu optimieren. Für die Bestimmung aktueller Werte und aktuelle Therapieentscheidungen sind alle Systeme dagegen nur eingeschränkt nutzbar.

### „Low carb“ – gefährlich für Diabetiker?

Aktuell wie die Diskussion um die kontinuierliche Glukosemessung ist auch die um die richtige Ernährung bei Diabetes: Neuerdings wird wieder öfter die „Atkins“-Diät propagiert, bei der eben nicht die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und auch von der DDG empfohlene relativ kohlenhydrat- und faserreiche und eher fettarme Diabeteskost, sondern im Gegenteil eine kohlenhydratarme Kost angeraten wird, wobei es in der Fettzufuhr keine Beschränkungen gibt.

Keine Frage, Gewicht zu reduzieren, ist schwierig – und für Diabetiker gilt dies ganz besonders. Erinnern Sie Ihre Patienten daran, auch wenn die Wunschvorstellung ist, zehn oder sogar 20 kg abzunehmen, daß schon wenige Kilogramm

weniger auf der Waage gesundheitlich sehr viel bringen können, ganz besonders wenn zusätzlich ein gesunder Lebensstil eingehalten wird. Den Angaben der Patienten sollten Sie aber nicht völlig trauen – Studien zeigen, daß Übergewichtige im Mittel etwa 30 % weniger angeben, als sie tatsächlich essen.

Ratschläge, auf Kohlenhydrate (KH) zu verzichten, um abzunehmen sind eigentlich alt, erläuterte Prof. Andreas Pfeiffer vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung der Charité in Berlin-Potsdam. Im Jahr 2003 wurde ein Überblick über alle verfügbaren Studien zu KH-armen Diäten im „JAMA“ publiziert. Die Einteilung nach Gewichtsabnahme in den insgesamt 107 Studien enthüllte: Mit im Schnitt 3,6 kg nahmen Probanden, die weniger als 60 Gramm Kohlenhydrate täglich zu sich nahmen, stärker ab als diejenigen, deren Kohlenhydratzufuhr darüber lag, sie speckten nur nicht signifikante 2,1 kg ab. Doch Vorsicht! Bei allzu schnellen „Erfolgen“ mit einer kohlenhydratarmer Diät kann es

sich auch um einen Wasserverlust (siehe Kasten S. 16) handeln!

In den 22 Studien des Überblicks, in denen ein Gewichtsverlust von mehr als 10 kg erreicht wurde, hatten die Teilnehmer übrigens im Mittel 97 g KH pro Tag zu sich genommen, die Spanne reichte von 10 bis 291 g pro Tag. Als Prädiktoren für den Abnehm-Erfolg erwiesen sich in diesen Studien: eine geringere Kalorienzufuhr, eine längere Dauer und mehr Übergewicht zu Beginn, vom KH-Anteil der Ernährung war der Erfolg jedoch unabhängig.

### Eine Kalorie bleibt eine Kalorie

Vergleichsstudien einer „Low fat“- gegen eine „Low carb“-Diät zeigen ebenfalls, daß mit „Low carb“ eine stärkere Gewichtsreduktion erfolgte, der höhere Fettgehalt der „Low carb“-Kost sich nicht negativ auf die Insulinsensitivität auswirkte – sich diese im Gegenteil sogar besserte – und es in beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Reduk-

*Neuerdings wieder öfter propagiert: die Atkins-Diät.*



tion an Fett- bzw. Muskelmasse gab. Auch auf das Lipidprofil scheint sich „Low carb“ nicht negativ auszuwirken, ganz im Gegenteil besserten sich die Lipidwerte der Probanden in den Studien in der Regel. Pfeiffer erklärt dies darüber, daß „die Fette oxidiert werden, da ja kein anderes Substrat zur Verfügung steht“.

Übrigens geht bei Diabetikern, die KH-arm essen, auch der Insulinbedarf zurück. Pfeiffers Fazit war: Egal für welche Diät sich jemand entscheidet – „es gilt stets das erste Gesetz der Thermodynamik: Eine Kalorie bleibt eine Kalorie!“ Wie stark jemand abnimmt, ist letztlich immer abhängig von der Kalorienzufuhr. Allerdings scheinen „Low carb“-Diäten oft einfacher einzuhalten zu sein, was wohl den größeren Erfolg mit diesen Diäten erkläre. Durch die Reduktion der Kohlenhydrate seien keine negativen Auswirkungen auf Lipid- und Glukosestoffwechsel zu befürchten – auch Lipide und Insulinsensitivität bessern sich, wenn das Abnehmen gelingt. Allerdings sei die KH-Restriktion eben nur eine Diät und keine Dauertherapie.

Bei isokalorischen Bedingungen ist eine fettreiche Ernährung (ab 38 % der täglichen Kalorienzufuhr) auf jeden Fall nachteilig für die

Insulinsensitivität, wie Studienergebnisse belegen – dies gilt auch, wenn mehrfach ungesättigte Fettsäuren bevorzugt werden. Gesättigte Fette sollten auf jeden Fall gering gehalten werden. Langfristig, so der Ernährungsexperte, scheine eine ballaststoff- und proteinreiche Ernährung für Diabetiker am günstigsten zu sein, wobei aber anzumerken sei, daß eventuelle Nachteile einer proteinreichen Ernährung derzeit noch unzureichend untersucht sind.

### Inhalatives Insulin – der Stand der Dinge

Den Endpunkt des Symposiums setzte Prof. Helmut Schatz, Bochum, der einen Überblick über den Stand der Dinge beim inhalativen Insulin gab. Der Zulassungsantrag für das von Pfizer und Aventis gemeinsam entwickelte Exubera® ist bei der EMEA eingereicht. Wie Schatz erläuterte, ist eine Einschränkung des neuen inhalierbaren Insulins, daß es rund zehnfach höher dosiert werden muß als das subkutan verabreichte Hormon. Dies könnte auch unter Kostenaspekten eine Limitation der Anwendung bedeuten.

Exubera® wird als schnell wirksames Mahlzeiten-Insulin prandiale

Injektionen mit Normalinsulin oder einem rasch wirkenden Analogon ersetzen können. Der Wirkeintritt nach Inhalation ist rascher als bei Normalinsulin und etwas langsamer als z. B. bei Insulinlispro, so Schatz.

### Wirksam wie die subkutane Insulintherapie

In Studien hat sich Exubera® als ebenso wirksam wie die subkutane Insulintherapie erwiesen. Hauptbedenken gegen die neue Applikationsform bestehen vor allem, was die Langzeitsicherheit angeht. So war in den Studien eine leichte Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV1) festgestellt worden. Diese scheint aber nach Auskunft von Schatz „klinisch nicht relevant“ zu sein. Kritisch war eine Erhöhung der Insulin-Antikörper unter der inhalativen Therapie gesehen worden. Doch zeigte sich auch hier eine wohl geringe klinische Relevanz dieses Befundes.

Insgesamt, so das Fazit, scheint nichts dagegen zu sprechen, daß Exubera® wie erwartet demnächst die EU-Zulassung erhalten wird und dann als erstes inhalatives Insulin für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker zur Verfügung steht.

### „Diäterfolg“ ist oft nur Wasserverlust



*Rasche Erfolge mit einer kohlenhydratarmen Diät sind oft nicht „echt“: Kohlenhydrate binden Wasser, erläutert Prof. Andreas Pfeiffer vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung der Charité in Berlin-Potsdam. Daher verliert, wer auf Kohlenhydrate verzichtet, auch Wasser. „Den gleichen Effekt haben Sie, wenn Sie abends eine Stunde lang bei 80 % der maximalen Herzfrequenz laufen und aufs Abendessen verzichten – dann sind Sie am nächsten Morgen auch 1,5 kg leichter!“*

*Professor Andreas Pfeiffer: „Rasche Diät-Erfolge sind oft nicht echt.“*

### Kindstod durch Hypo: eher selten

*Auch heute haben Kinder mit Diabetes noch ein deutlich höheres Todesrisiko als stoffwechselgesunde Kinder. Von 83 Todesfällen fanden die Hälfte in der Klinik in Verbindung mit einer Ketoazidose statt, berichtete Prof. Thomas Danne, Hannover. Nur in vier Fällen habe es sich wohl um den von den Eltern so gefürchteten „Tod im Bett“ infolge einer Hypoglykämie gehandelt. Die effektivste Methode zur Vermeidung von Hypoglykämien bei Kleinkindern ist laut Danne die gute Schulung der Eltern. Auch das Umfeld – Lehrer und Erzieher – sollten miteinbezogen werden. Keine empfehlenswerte Strategie sei es, zur Vermeidung von Unterzuckerungen bei jüngeren Kindern per se höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte anzustreben. Besonderes Augenmerk solle zur Senkung der Sterblichkeit von Kindern mit Diabetes dagegen auf die Vermeidung von Hypoglykämien und ketoazidotischen Entgleisungen gelegt werden.*