

Diabetische Stoffwechsellagen

Walter Bonfig

Akute Komplikationen bei Diabetes mellitus sind die Hypoglykämie und die Hyperglykämie. Dieser Artikel beleuchtet die Besonderheiten diabetischer Stoffwechsellagen im Kindes- und Erwachsenenalter unter rettungsdienstlichen Gesichtspunkten.

Einleitung und Definition

Nach WHO-Definition ist der Diabetes mellitus (DM) als eine Stoffwechselerkrankung definiert, die charakterisiert ist durch

- eine chronische Hyperglykämie als Folge einer fehlenden Insulinsekretion,
- eine gestörte Insulinwirkung oder
- eine Kombination aus fehlender Insulinsekretion und gestörter Insulinwirkung.

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
DIS	Draft International Standard der ISO
DKA	diabetische Ketoazidose
DM	Diabetes mellitus
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
HHS	hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom
ISO	International Organization for Standardization
KE	Kohlenhydrateinheit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NHS	National Health Service (Großbritannien)
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
WHO	World Health Organization

Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM) die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Erwachsenen [1, 2].

Beim T1DM handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, in deren Verlauf es zu einer Zerstörung der pankreatischen β -Zellen kommt. Daraus resultiert ein absoluter Insulinmangel. In Europa sind Menschen mit Diabetes mellitus unter einem Alter von 25 Jahren zu 90% an einem T1DM erkrankt. Im Gegensatz dazu dominiert der T2DM bei meist übergewichtigen älteren Patienten. Dem T2DM liegt pathophysiologisch eine Insulinresistenz zugrunde [1].

Typische klinische Symptome bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen sind

- Polyurie,
- Polydipsie und
- Gewichtsverlust.

Die Diagnose „Diabetes mellitus“ kann gestellt werden, wenn

- typische Symptome vorliegen und ein Gelegenheitsblutzucker ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) liegt.
- nach einer 8-stündigen Nüchternphase der Blutzucker ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) beträgt.
- im standardoralen Glukosetoleranztest (1,75 g/kg KG Oligosaccharidlösung – maximal 75 g) der 2-Stunden-Plasmaglukosewert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) beträgt.

Infobox 1**Diabetes mellitus**

- In Europa ist bei Patienten unter 25 Jahren der Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) die häufigste Diabetesform.
- Bei älteren Patienten dominiert zunehmend der Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM).
- Typische Symptome des Diabetes mellitus
 - Polyurie
 - Polydipsie
 - Gewichtsverlust

- Nach Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) kann bei Erwachsenen die Diagnose eines Diabetes mellitus auch gestellt werden, wenn der $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol) beträgt.

Bei Erwachsenen kann ein T2DM auch lange Zeit unemerkt ohne signifikante klinische Symptome bestehen. Meistens liegt aber ein ausgeprägtes Übergewicht vor (bis hin zum Vollbild des metabolischen Syndroms). Klinisches Zeichen der Insulinresistenz stellt die Acanthosis nigricans dar.

Beim T1DM ist immer eine Insulintherapie erforderlich, beim T2DM stehen Gewichtsreduktion (Lifestyle-Maßnahmen) und die medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität im Vordergrund. Erst nach β -Zell-Erschöpfung ist auch beim T2DM eine Insulintherapie notwendig [1].

Akute Komplikationen bei Diabetes mellitus sind die Hypoglykämie und die Hyperglykämie. Im Rahmen der Hyperglykämie spielen vor allem die diabetische Ketoazidose (DKA) und das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) eine wichtige Rolle.

Hypoglykämie

Wenn relativ zur Kohlenhydratzufuhr und/oder zur körperlichen Bewegung zu viel Insulin gespritzt wurde, kommt es zur Hypoglykämie, die als Blutzucker $< 60 \text{ mg/dl}$ (3,3 mmol/l) definiert ist.

Bei DM werden häufige leichte Hypoglykämien, die vom Patienten selbst bemerkt und behandelt werden, von seltenen schweren Hypoglykämien, die einer Fremdhilfe bedürfen, unterschieden. Im Rahmen der schweren Hypoglykämie kann es auch zu Bewusst-

Infobox 2**Hypoglykämien**

- Die Hypoglykämie ist definiert als Blutzuckerwert $< 60 \text{ mg/dl}$ (3,3 mmol/l).
- Leichte Hypoglykämien treten häufig auf und können von den Patienten selbst behandelt werden.
- Schwere Hypoglykämien sind durch eine „Fremdhilfebedürftigkeit“ definiert und kommen mit einer Häufigkeit von 15–22 pro 100 Patientenjahre vor.

losigkeit und Krampfanfall kommen. Bezüglich der Häufigkeit der leichten Hypoglykämien lassen sich keine zuverlässigen Zahlen angeben, für schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfebedürftigkeit wird eine Häufigkeit von 15–22 pro 100 Patientenjahren angegeben [3, 4].

Risikofaktoren

Besondere Risikofaktoren für Hypoglykämien stellen dar [3]:

- junges Alter
- normnaher HbA_{1c} -Wert mit hohem Insulintagesbedarf
- lange Diabetesdauer mit abnehmender Hypoglykämiewahrnehmung
- niedriger Sozialstatus
- Abweichungen vom üblichen Therapieregime (z.B. außergewöhnliche sportliche Aktivität)
- wiederholte Hypoglykämien mit Abnahme der Hypoglykämiewahrnehmung
- niedrige nächtliche Blutzuckerwerte
- Alkoholkonsum
- assoziierte Komorbiditäten wie Zöliakie
- Hypothyreose
- Morbus Addison

Symptome

Als häufigste Hypoglykämiesymptome treten bei Kindern und Jugendlichen Verlangsamung und Müdigkeit auf, erst dann folgen die autonomen Hypoglykämiesymptome wie Schwitzen, Tachykardie, Zitterigkeit und Blässe [5]. Ab einem Blutzuckerwert von $< 70 \text{ mg/dl}$ (3,9 mmol/l) beginnt die hormonelle Blutzuckerregulation durch die Hormone Adrenalin, Glukagon, Kortisol und Wachstumshormon.

Infobox 3**Symptomatik der Hypoglykämie**

- neuroglykopenische Symptome sind
 - Verlangsamung
 - Müdigkeit
 - im Extremfall der hypoglykämie Krampfanfall
- autonome/vegetative Hypoglykämiesymptome sind z. B.
 - Schwitzen
 - Tachykardie
 - Zitterigkeit
 - Blässe

Infobox 4**Ursachen der Hypoglykämie**

- zu viel Insulin
- zu wenige Kohlenhydrate
- längere sportliche Betätigung
- versehentliche Insulin-i. m.-Injektion

Ursachen

Neben den häufigen Ursachen für eine Hypoglykämie (s. Infobox 4), muss sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen an eine *Hypoglycaemia factitia* gedacht werden. Dabei handelt es sich um eine absichtlich vom Patienten herbeigeführte Hypoglykämie, z. B. durch eine Insulinüberdosierung, oder die absichtliche Einnahme einer Überdosis von z. B. Sulfonylharnstoffen.

Unter Insulintherapie stellen vor allem auch *nächtliche Hypoglykämien* ein nicht zu unterschätzendes Problem dar: Nächtliche Hypoglykämien treten in 25–58% der untersuchten Nächte auf und verlaufen oft auch prolongiert über 2–4 Stunden. Davon wird die Hälfte der Hypoglykämien nicht bemerkt!

Beim T2DM ist die Inzidenz von Hypoglykämien gering, solange noch eine beachtliche Insulineigenproduktion vorliegt und noch keine medikamentöse Therapie (Sulfonylharnstoffe, Insulin etc.) erforderlich ist. Wenn jedoch die endogene Insulinproduktion auch beim T2DM zum Erliegen kommt und eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin erforderlich ist, treten Hypoglykämien mit einer ähnlichen Frequenz wie bei T1DM auf.

Blutzuckermessung

In der Notfallsituation erfolgt die Blutzuckermessung am häufigsten mittels zertifizierten Point-of-Care-Blutzuckermessgeräten. Hierbei ist zu beachten, dass in Deutschland unterschiedlich kalibrierte Blutzuckermessgeräte verfügbar sind:

- plasmakalibrierte Messgeräte, die den Blutzucker-gehalt im Plasma ausweisen, und
- vollblutkalibrierte Blutzuckermessgeräte, die den Blutzucker-gehalt im Vollblut ausweisen.

Wegen des unterschiedlichen Anteils an festen Bestandteilen im Blut lassen sich Vollblut- und Plasmawerte nur miteinander vergleichen, wenn der Vollblutwert mit 1,11 multipliziert wird. Der ausgewiesene Blutzuckermesswert liegt bei Geräten, die auf Plasma kalibriert sind, um etwa 10–15% höher als bei auf Vollblut kalibrierten Geräten.

Die Point-of-Care-Blutzuckermessung kann gerade bei niedriger Glukosekonzentration eine gewisse Ungenauigkeit aufweisen. Die ISO-Norm 15197 für zertifizierte Blutzuckermessgeräte sieht vor, dass bei Glukosekonzentrationen unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l) 95% der Messergebnisse um bis zu ± 15 mg/dl (0,83 mmol/l) abweichen dürfen. Zudem ist bei Werten über 100 mg/dl (5,5 mmol/l) eine Abweichung von maximal $\pm 15\%$ zulässig (ISO 15197:2013).

Therapeutisches Vorgehen**■ Leichte Hypoglykämie**

Die häufigen leichten Hypoglykämien werden mit schnell resorbierbaren Kohlenhydraten (hoher glykämischer Index) von den Patienten selbst behandelt (z. B. Traubenzucker oder Saft).

■ Schwere Hypoglykämie

Für die seltenen schweren Hypoglykämien existieren folgende Behandlungsoptionen:

- Glukagon
 - subkutan,
 - intramuskulär oder
 - intravenös oder
- Glukose intravenös.

Wegen der Aspirationsgefahr sollten bei der schweren Hypoglykämie keine kohlenhydrathaltigen Getränke eingeflößt werden.

Glukagon-Notfallspritze. (GlucaGen HypoKit, 1,0 mg/ml Glukagon) subkutan, intramuskulär oder intravenös.

Dosierung:

- Erwachsene und Kinder > 25 kg KG: 1,0 mg Glukagon s.c./i.m./i.v.,
- Kinder < 25 kg KG: 0,5 mg Glukagon s.c./i.m./i.v.

Als körperrgewichtbezogene Dosierung gelten 50 µg/kg KG (maximale Dosis 1 mg).

Angehörige von Patienten mit T1DM werden für den Notfall in der Handhabung und subkutanen Verabreichung der Glukagon-Notfallspritze geschult.

Jeder Mensch mit T1DM sollte eine Glukagon-Notfallspritze zu Hause im Kühlschrank bevorraten.

Ein herbeigerufener Notarzt sollte die Angehörigen gezielt nach der Glukagon-Notfallspritze fragen, da diese nicht zur Standardmedikation eines NEF gehört.

Glukose intravenös. Glukose 20% 2 ml/kg KG als Bolus (alternativ Glukose 40% oder 50% 1 ml/kg KG; möglichst in großkalibrige Vene) und anschließend Glukose 10% 8 mg/kg KG/min [3].

Infobox 5

Therapie der Hypoglykämie

Leichte Hypoglykämie

- je nach Tiefe des Blutzuckerwerts und Situation mindestens 1–2 KE (10–20 g Kohlenhydrate) mit hohem glykämischen Index, z. B. Traubenzucker oder Saft

Schwere Hypoglykämien

- beim bewusstlosen Patienten keine Flüssigkeiten oral einflößen (Cave: Aspirationsgefahr!)
- Glukagon-Notfallinjektion s.c., i.m. oder i.v.:
 - > 25 kg KG 1,0 mg Glukagon,
 - < 25 kg KG 0,5 mg Glukagon
- Glukosebolus: G 20% 2 ml/kg KG (alternativ G 40% oder G 50% 1 ml/kg KG in großkalibrige Vene) gefolgt von Glukoseinfusion G 10% (angestrebte Glukosezufuhr: 8 mg/kg KG/min)

Hyperglykämie

Die Hyperglykämie entsteht durch einen relativen Insulinmangel oder eine dekompensierte Insulinresistenz. Gerade bei Kindern und Jugendlichen stellt die diabetische Ketoazidose (DKA) auch in heutiger Zeit ein zentrales und lebensbedrohliches Problem der hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung dar. Bei Patienten mit T2DM kann die Hyperglykämie auch zum sogenannten hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom (HHS) führen. Beim HHS ist das Mortalitätsrisiko sogar noch höher als bei DKA [6].

Diabetische Ketoazidose (DKA)

Wegen des absoluten Insulinmangels kann bei T1DM Glukose nicht mehr zur Energiegewinnung verstoffwechselt werden. In der Folge werden zur Energiegewinnung Fettsäuren abgebaut (Lipolyse), sodass vermehrt Ketonkörper anfallen, die zur Azidose beitragen. Gleichzeitig kommt es durch die Hyperglykämie zur Glukosurie mit osmotischer Diurese, sodass sich der Zustand durch eine Dehydratation verschlechtert.

Die Hyperglykämie führt im Blut zu einer Hyperosmolarität, was vor allem bei der Therapie der DKA beachtet werden muss [6, 13].

Eine DKA tritt in etwa bei ¼ der Patienten bei Diabetes-Erstdiagnose auf [8]. Ansonsten treten DKA auch bei bereits diagnostiziertem T1DM im Rahmen von akuten Erkrankungen mit verändertem Insulinbedarf oder bei schlechter Compliance auf. Wenn Patienten mit Insulinpumpentherapie nicht regelmäßig ihren Blutzucker messen, kann es bei Störungen der Insulinzufuhr schnell zur DKA kommen, da in der Insulinpumpe nur kurzwirksames Insulin (meist schnell wirksames Insulinanalogon) verwendet wird.

Bei Kindern und Jugendlichen mit bekanntem T1DM wird das Risiko für eine DKA mit 1–10% angegeben. Besonders gefährdet sind Jugendliche mit T1DM und psychosozialen Problemen inklusive Essstörung [6, 13].

■ Symptome

Klinische Symptome der ausgeprägten DKA umfassen die in der Infobox 6 zusammengefassten Befunde.

Infobox 6

Klinische Symptomatik bei diabetischer Ketoazidose

- Dehydratation
- Müdigkeit/Schwäche
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Kußmaul-Atmung
- zerebrale Eintrübung

Cave. Zu häufigen Fehldiagnosen bei der Erst-evaluation dieser Symptome gehören respiratorische Erkrankungen, Meningitis/Enzephalitis und Appendizitis!

■ Einteilung

Prinzipiell wird die diabetische Ketoazidose (DKA) in Abhängigkeit von pH-Wert und Bikarbonatkonzentration in 3 Schweregrade eingeteilt (Tab. 1).

■ Therapeutisches Vorgehen

Die Therapiesäulen in der DKA-Therapie sind

- die Flüssigkeitstherapie (Rehydratation),
- die Insulintherapie und
- das Elektrolytmanagement [6, 12, 13, 15].

Tabelle 1

Schweregradeinteilung der diabetischen Ketoazidose (DKA).

Schweregrad/ Ausprägung der DKA	pH-Wert	Bikarbonat (mmol/l)
mild	< 7,30	< 18
mäßig	< 7,25	< 15
schwer	< 7,00	< 10

Rehydratation. Bei der Behandlung der DKA ist die Flüssigkeitsgabe die 1. therapeutische Maßnahme, wobei isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) die Lösung der Wahl darstellt. Ein Volumenbolus mit 10–20 ml/kg KG dient der initialen Kreislaufstabilisierung. Im Anschluss erfolgt ein vorsichtiger Flüssigkeitsausgleich mit dem 1,5- bis maximal 2-fachen Erhaltungsbedarf (2700–3600 ml/m² KOF/d) über 36–48 Stunden.

Cave. Eine zu aggressive Rehydratationstherapie kann das Entstehen eines Hirnödems begünstigen!

Durch die Rehydratation kommt es bereits durch den Verdünnungseffekt zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels.

Insulintherapie. Da ein zu rasches Absinken der Glukosekonzentration (mehr als 100 mg/dl/h bzw. 5,6 mmol/l/h) ebenfalls das Auftreten eines Hirnödems begünstigt, ist zu Beginn der Insulinsubstitution eine niedrig dosierte kontinuierliche Insulininfusion mit 0,05–0,1 IE/kg/h ausreichend. Auf eine initiale Insulinbolusgabe sollte verzichtet werden, damit der Blutzucker nicht schneller als 100 mg/dl/h (5,6 mmol/l/h) absinkt [14].

Elektrolytmanagement. Durch Hyperosmolarität und osmotische Diurese ist im Normalfall bei diabetischer Ketoazidose eine intrazelluläre Kaliumdepletion die Folge, weshalb es nach Insulininfusion und Azidoseausgleich zu einem intrazellulären Kaliumrückstrom kommt. Deshalb ist bei funktionierender Diurese während der Kaliumsubstitution mit einem Kaliumbedarf zwischen 2 und 6 mmol/kg KG/d unter der DKA-Therapie zu rechnen.

Der Azidoseausgleich durch Bikarbonatgabe wird wegen der erhöhten Gefahr eines Hirnödems nach aktuellem Wissensstand eher kritisch eingeschätzt! Bei einem pH-Wert über 7,0 sollte daher auf gar keinen Fall Bikarbonat verabreicht werden. Eine Ausnahme bildet die schwere DKA mit einem pH-Wert < 6,9. Die schwere DKA kann auch mit eingeschränkter kardialer Kontraktilität einhergehen. Mit dem Ziel, die Katecholaminsensitivität in einer solchen Situation zu erhöhen, kann ein Azidoseausgleich mit Bikarbonat sinnvoll sein.

Sobald der Blutzucker auf Werte um 250 mg/dl (13,9 mmol/l) absinkt, sollte die physiologische Kochsalzlösung durch eine halbisotone Lösung aus Glukose 5% und NaCl 0,9% ersetzt werden [6, 13].

Infobox 7

Therapie der diabetischen Ketoazidose (DKA)

- Therapiesäulen:
 - Rehydratation
 - Insulininfusion
 - Elektrolytmanagement
- initialer Volumenbolus 10 ml/kg NaCl 0,9%
- anschließend vorsichtiger Flüssigkeitsausgleich über 36–48 Stunden mit 2700 bis maximal 3600 ml/m² KOF/d NaCl 0,9%
- Insulininfusion mit 0,05–0,1 IE/kg KG/h
- Blutzuckersenkung nicht schneller als 100 mg/dl/h bzw. 5,6 mmol/l/h
- Elektrolytmonitoring und Kaliumsubstitution bei vorhandener Diurese (Kaliumbedarf 2–6 mmol/kg KG/d)
- standardmäßig keine Bikarbonatgabe, allenfalls bei pH-Wert < 6,9

Kasuistik

Fallbeispiel

Bei einem Jugendlichen beträgt der Blutzucker 350 mg/dl (19,4 mmol/l) und der Ketostix ist 3-fach positiv. Demnach liegt eine diabetische Ketoazidose (DKA) vor. Der normale Korrekturfaktor des Jugendlichen beträgt 1 IE pro 50 mg/dl (2,8 mmol/l) Blutzucker. In der DKA muss man davon ausgehen, dass 1 IE schnell wirksames Insulin den Blutzucker nur noch um 25 mg/dl (1,4 mmol/l) senkt. Bei einem Zielwert von 150 mg/dl (8,3 mmol/l) ergibt sich im Rahmen der DKA ein Korrekturdosisbedarf von 8 IE schnell wirksamem Insulin.

Eine Stunde nach subkutaner Injektion der Korrekturdosis sollte der Blutzucker erneut gemessen werden. Um die renale Ketonkörperelimination zu optimieren, sollte der Patient zusätzlich ausreichend orale Flüssigkeit zu sich nehmen, z. B. 1–1,5 Liter Wasser oder Tee innerhalb von 1–2 Stunden.

Eine milde DKA bei bereits bekanntem T1DM kann bei ausreichendem Allgemeinzustand auch durch orale Rehydratation und wiederholte subkutane Injektionen eines schnell wirksamen Insulins alle 1–2 Stunden behandelt werden. Hierbei muss bei der Insulindosisberechnung mit dem „doppelten Korrekturfaktor“ gerechnet werden, solange im Harn noch größere Ketonkonzentrationen nachweisbar sind (Ketostix 2- oder mehrfach positiv).

So kann z. B. bei einem Jugendlichen oder Erwachsenen von einem Korrekturfaktor von 1 IE schnell wirksamen Insulins pro 50 mg/dl (2,8 mmol/l) Blutzucker unter normalen Bedingungen ausgegangen werden. Wenn bei einem Blutzuckerwert über 250 mg/dl (13,9 mmol/l) der Ketostix 2- oder mehrfach positiv anzeigt, wird bei diesem Patienten 1 IE schnell wirksames Insulin

den Blutzucker nur noch um 25 mg/dl (1,4 mmol/l) senken! Dieser „doppelte Korrekturfaktor“ sollte alle 1–2 Stunden angewendet werden, bis der Ketostix negativ oder nur noch 1-fach positiv ist.

Einstündliche Injektionsabstände werden bei Verwendung von schnell wirksamen Insulinanaloga verwendet (z. B. Humalog, Liprolog, NovoRapid, Apidra), 2-stündige Injektionsabstände bei Verwendung von schnell wirksamen Humaninsulinen (z. B. Huminsulin Normal, Insuman Rapid, Actrapid).

Zur Berechnung der Korrekturdosis wird ein Blutzuckerzielwert von 150 mg/dl (8,3 mmol/l) zugrunde gelegt. In jeder Urinportion soll ein Ketostix durchgeführt werden, bis keine Ketone mehr nachweisbar sind. Auch bei milder DKA ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen, um die renale Ausscheidung der Ketonkörper zu forcieren.

■ Komplikationen der diabetischen Ketoazidose

Hirnödem. Die am meisten gefürchtete Komplikation der DKA-Therapie stellt das Hirnödem dar. Es gibt Einzelfallberichte, wonach ein Hirnödem auch bereits vor Therapiebeginn der diabetischen Ketoazidose vorliegen kann!

Cave. Eine zu aggressive Volumen- und Insulintherapie kann das Hirnödemrisiko deutlich erhöhen.

Todesfälle im Rahmen einer DKA sind in bis zu 90% der Fälle durch ein Hirnödem verursacht [10]. Am häufigsten tritt ein Hirnödem 4–12 Stunden nach Therapieeinleitung auf. Warnsymptome sind:

- Kopfschmerzen,
- Herzfrequenzabfall,
- Blutdruckanstieg,
- Erbrechen,
- eingeschränkte Vigilanz und
- Sauerstoffsättigungsabfall.

Das höchste Risiko für ein Hirnödem haben sehr junge Kinder, Patienten mit langer Symptombdauer vor Diagnosestellung und Patienten mit schwerer DKA. Die Höhe des Blutzuckerwerts scheint nicht mit der Gefahr eines Hirnödem zu korrelieren [11].

Neben den allgemeinen therapeutischen Maßnahmen bei Hirndruck wird zur **Therapie des Hirnödem** bei diabetischer Ketoazidose eine Reduktion der Flüssigkeitszufuhr und eine frühzeitige Mannitoltherapie in

einer Dosis von 0,5–1 g/kg KG über 20 Minuten empfohlen [6].

Sonstige Komplikationen. Weitere Komplikationen der DKA und deren Therapie bestehen in der Hypoglykämie unter zu hoher Insulinzufuhr und der Hypokaliämie unter intravenöser Insulintherapie. Im Rahmen einer schweren Dehydratation bei DKA kann es auch zu einem prärenalen Nierenversagen kommen [13].

Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom (HHS)

Das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) entwickelt sich häufig schleichend über mehrere Tage oder sogar Wochen und tritt häufiger beim T2DM und vor allem bei älteren Patienten auf. Es können allerdings auch adipöse Jugendliche mit T2DM betroffen sein. Häufig ist die Diagnose des T2DM vorher noch nicht bekannt. Insgesamt ist das HHS viel seltener als die diabetische Ketoazidose (DKA).

■ Ursachen

Typische **Triggersituationen** für das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom sind:

- Infektionserkrankungen,
- zerebrovaskuläre Ereignisse,
- Alkoholkonsum,
- Pankreatitis,
- Herzinfarkt und
- Trauma.

Abb. 1 stellt die Pathophysiologie der diabetischen Ketoazidose und des hyperglykämischen hyperosmolaren Syndroms dar.

■ Klinik und diagnostisches Vorgehen

Das HHS ist gekennzeichnet durch eine exzessive Hyperglykämie $> 600 \text{ mg/dl}$ ($> 33,3 \text{ mmol/l}$) und eine Hyperosmolarität $> 320 \text{ mosm/kg KG}$. Eine DKA muss nicht gleichzeitig vorhanden sein, da eine geringe endogene Insulinrestsekretion bei T2DM die Ketogenese durch Hemmung der Lipolyse verhindert. Es liegt praktisch immer eine ausgeprägte Exsikkose vor [6, 12, 13, 14, 17].

Ursächlich ist auch hier der relative Insulinmangel in Kombination mit verminderter Insulinwirkung mit

Infobox 8

Diagnostische Kriterien für ein Hirnödem

Nach Muir et al. [9] kann ein symptomatisches Hirnödem diagnostiziert werden, wenn ein direktes diagnostisches Kriterium vorliegt oder wenn mindestens 2 indirekte diagnostische Kriterien vorliegen (entweder 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien).

1. Direkte diagnostische Kriterien für ein Hirnödem:
 - abnorme motorische oder verbale Reaktion auf Schmerzreize
 - Dezerebrationsstarre bei Mittelhirneinklemmung (erhöhter Muskeltonus, Opisthotonus und Beugung der Hand- und Fingergelenke) oder Dekortikationsstarre bei diffuser Schädigung des Großhirns (überstreckte Beine und im Ellenbogengelenk gebeugte Arme ohne Opisthotonus)
 - Hirnnervenparese (insbesondere III, IV und VI)
 - abnormes neurogenes Atemmuster (z. B. Cheyne-Stokes-Atmung bei Schädigung beider Hemisphären oder hyperventilatorische Maschinenatmung bei Mittelhirnläsion)
2. Indirekte diagnostische Kriterien für ein Hirnödem (Hauptkriterien):
 - veränderte mentale Aktivität/wechselnder Bewusstseinszustand
 - anhaltendes Absinken der Herzfrequenz ($> 20 \text{ bpm}$), nicht durch Volumengabe oder Schlaf bedingt
 - altersinadäquate Inkontinenz
3. Indirekte diagnostische Kriterien für ein Hirnödem (Nebenkriterien):
 - Erbrechen
 - Kopfschmerzen
 - Lethargie/schwere Erweckbarkeit
 - diastolischer Blutdruck $> 90 \text{ mmHg}$
 - Alter < 5 Jahre

Infobox 9

Komplikationen der diabetischen Ketoazidose (DKA)

- Die am meisten gefürchtete Komplikation der DKA stellt das Hirnödem dar.
- Ein Hirnödem kann bei DKA auch bereits vor dem Therapiebeginn bestehen.
- Aggressive Volumentherapie und zu schnelle Blutzuckersenkung begünstigen das Auftreten eines Hirnödems.
- Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (Hirndruckzeichen).
- Besonders junge Kinder sind für ein Hirnödem gefährdet.

nachfolgender Hyperglykämie, die zur osmotischen Diurese und Dehydratation führt. Verglichen mit der Mortalitätsrate bei DKA ist die HHS-Mortalitätsrate deutlich höher, was erklärt werden kann durch

- einen höheren Dehydratationsgrad,
- ein durchschnittlich höheres Alter der Patienten und
- die zusätzlich bestehenden Komorbiditäten bei den älteren Patienten.

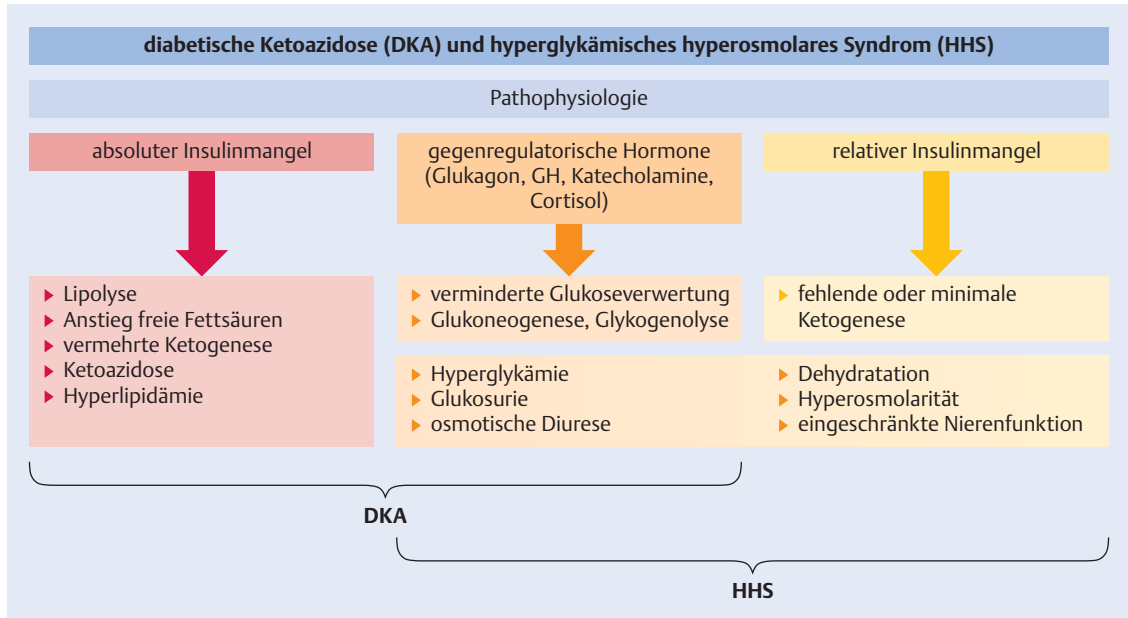


Abb. 1 Pathophysiologie von diabetischer Ketoazidose (DKA) und hyperglykämischem hyperosmolarem Syndrom (HHS).

Früher wurde das HHS oft auch als „hyperglykämisches hyperosmolares nonketotisches Koma“ oder nur als „hyperosmolares Koma“ bezeichnet.

Der Unterschied zur DKA besteht in der Schwere der Dehydratation und der Ausprägung von Ketose und metabolischer Azidose.

Neurologische Auffälligkeiten mit Bewusstseinsstörung bis hin zu Koma und Krampfanfällen sind ab einer Osmolarität > 320 mosm/kg KG zu erwarten. Tab. 2 stellt die diagnostischen Kriterien von DKA und HHS gegenüber.

Bei schwerer Bewusstseinsstörung und Osmolarität < 320 mosm/kg KG muss auch an andere Ursachen der Bewusstseinsstörung gedacht werden. Generell tritt eine Bewusstseinsstörung beim HHS häufiger auf als bei einer DKA [12, 13, 14].

■ *Therapeutisches Vorgehen*

Die Therapie erfolgt prinzipiell analog zur Therapie der diabetischen Ketoazidose (s. o.), wobei die Rehydratation und die Normalisierung der Hyperosmolarität und das Elektrolytmanagement im Vordergrund stehen, da sich bereits unter diesen Maßnahmen eine Besserung der Insulinresistenz erwarten lässt. Die typischen Wasser- und Elektrolytgesamtdefizite bei Erwachsenen mit diabetischer Ketoazidose (DKA) und hyperglykämischem hyperosmolarem Syndrom fasst Tab. 3 zusammen.

Nach der britischen NHS-Leitlinie [14] sollte beim hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom eine niedrig dosierte Insulininfusion mit 0,05 IE/kg KG/h erst begonnen werden, wenn der Blutzucker unter der Rehydrierung nicht mehr weiter absinkt. Eine sofortige initiale niedrig dosierte Insulintherapie mit 0,05 IE/kg KG/h wird danach nur bei signifikanter Ketose (3-β-Hydroxybutyrat > 1 mmol/l oder Urinketon mehr als 2-fach positiv) empfohlen [14].

Tabelle 2

Diagnostische Kriterien für diabetische Ketoazidose (DKA) und das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) [13].

	milde DKA	moderate DKA	schwere DKA	HHS
Plasmaglukose (mg/dl)	> 250	> 250	> 250	> 600
Plasmaglukose (mmol/l)	> 13,9	> 13,9	> 13,9	> 33,3
arterieller pH-Wert	7,25–7,30	7,0–7,24	< 7,00	> 7,30
Serumbikarbonat (mmol/l)	15–18	< 15–10	< 10	> 15
Urinketone	positiv	positiv	positiv	schwach positiv/negativ
Serumosmolalität	variabel	variabel	variabel	> 320
Anionenlücke	> 10	> 12	> 12	variabel
Mentalstatus	wach	wach/benommen	Stupor/Koma	Stupor/Koma

Tabelle 3

Typische Wasser- und Elektrolytgesamtdefizite bei Erwachsenen mit diabetischer Ketoazidose (DKA) und hyperglykämischem hyperosmolarem Syndrom (HHS) [15–17].

	DKA	HHS
Wasserdefizit (l)	6	9
Wasserdefizit (ml/kg KG)	100	100–200
Natrium (mmol/kg KG)	7–10	5–13
Chlorid (mmol/kg KG)	3–5	5–15
Kalium (mmol/kg KG)	3–5	4–6
Phosphat (mmol/kg KG)	5–7	3–7

■ **Komplikationen**

Auch beim HHS kann es als Komplikation zu einem Hirnödem kommen, wenn die Plasmaosmolalität zu rasch unter der Therapie absinkt. Die Gesamtmortalität ist beim HHS mit ca. 15% deutlich höher als bei der DKA (< 5% in erfahrenen Abteilungen).

Infobox 10

Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom (HHS)

- Das HHS tritt häufiger bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und älteren Patienten auf, oft ist die DM-Diagnose des Diabetes mellitus vorher noch nicht bekannt!
- Es liegt meist eine ausgeprägte Dehydratation vor.
- Typische Laborkonstellation:
 - Glukose > 600 mg/d (> 33,3 mmol/l)
 - Plasmaosmolalität > 320 mosmol/kg KG
 - nur milde oder fehlende Ketose
- Rehydratation und Normalisierung der Hyperosmolarität sowie Elektrolytmanagement stehen im Vordergrund der HHS-Therapie.
- Die Mortalitätsrate ist bei HHS deutlich höher als bei der diabetischen Ketoazidose (DKA).

Weitere Komplikationen stellen beim HHS Thrombosen oder die zentrale pontine Myelinolyse dar [12, 13, 14].

Über den Autor

Walter Bonfig



Priv.-Doz. Dr. med. Primararzt für Kinder- und Jugendheilkunde am Klinikum Wels-Grieskirchen (Österreich), Schwerpunkt (D) und Additivfach (A) Kinderendokrinologie- und Diabetologie, Mitglied der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München.

Interessenkonflikt: Der Autor bestätigt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Korrespondenzadresse

Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Bonfig
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinikum Wels-Grieskirchen
Grieskirchner Straße 42
A-4600 Wels
E-Mail: Walter.Bonfig@mri.tum.de

Literatur

- 1 Kordonouri O. Pathophysiologie und Ätiopathogenese/Differentialdiagnostik der Diabetesformen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2010: 140–148
- 2 WHO (World Health Organization), IDF (International Diabetes Federation). Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland; WHO: 2006
- 3 Schwab KO. Akute Komplikationen: Hypoglykämie. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2010: 150–153
- 4 Wagner VM, Rosenbauer J, Grabert M et al. Severe hypoglycemia, metabolic control and diabetes management in young children with type 1 diabetes using insulin analogs – a follow-up report of a large multicenter database. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 241–242
- 5 Schwab KO, Leichtenschlag EM, Martin C et al. Symptoms of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145: 120–127
- 6 Neu A. Akute Komplikationen: Diabetische Ketoazidose. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2010: 156–161
- 7 Wolsdorf J, Craig ME, Daneman D et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 28–42
- 8 Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: The search for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2008; 121: 1258–1266
- 9 Muir AB, Quisling RG, Yang MC et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541–1546
- 10 Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: 264–269
- 11 Durr JA, Hoffmann WH, Sklar AH et al. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 627–632
- 12 Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015: 1–23
- 13 American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 94–102
- 14 NHS; Scott A, Claydon A, Brennan G et al. The management of the hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults with diabetes. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group, 2012. Im Internet: www.diabetes.nhs.uk, code: JBDS06; Stand: Juni 2016
- 15 Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Int Med* 1978; 88: 681–695
- 16 Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994; 2: 115–126
- 17 Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–1343

CME-Fragen

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1	Eine der folgenden Aussagen zum Typ-1-Diabetes-mellitus ist falsch. Welche?	<p>A Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt.</p> <p>B Glukose kann bei T1DM nicht mehr zur Energiegewinnung verstoffwechselt werden.</p> <p>C Typische Symptome bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes-mellitus sind Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust.</p> <p>D Eine diabetische Ketoazidose (DKA) liegt bei der Hälfte der Patienten bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes-mellitus vor.</p> <p>E Der Typ-1-Diabetes-mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern.</p>
2	Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann <i>nicht</i> gestellt werden, wenn ...	<p>A ein Gelegenheitsblutzucker bei typischer Symptomatik bei 230 mg/dl (12,8 mmol/l) liegt.</p> <p>B der 2-Stunden-Wert im standardoralen Glukosetoleranztest 140 mg/dl (7,8 mmol/l) beträgt.</p> <p>C nach 8-stündiger Nüchternphase der Blutzucker 170 mg/dl (9,4 mmol/l) beträgt.</p> <p>D der HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol) beträgt.</p> <p>E der Wert der Nüchternplasmaglukose bei 150 mg/dl (8,3 mmol/l) liegt.</p>
3	Zu den akuten Komplikationen bei Diabetes mellitus gehört ...	<p>A die diabetische Nephropathie.</p> <p>B die diabetische Retinopathie.</p> <p>C die diabetische Neuropathie.</p> <p>D die diabetische Makroangiopathie.</p> <p>E die diabetische Ketoazidose.</p>
4	Welche Aussage zu Hypoglykämien ist falsch?	<p>A Die Hypoglykämie ist als ein Blutzuckerwert < 60 mg/dl ($< 3,3$ mmol/l) definiert.</p> <p>B Man unterscheidet häufige leichte Hypoglykämien und seltene schwere Hypoglykämien.</p> <p>C Zu den Symptomen einer Hypoglykämie zählen Verlangsamung, Müdigkeit, Schwitzen und Zittern.</p> <p>D Die Therapie der Wahl besteht bei leichten Hypoglykämien in der Gabe von Kohlenhydraten mit einem niedrigen glykämischen Index.</p> <p>E Nächtliche Hypoglykämien stellen in der Praxis ein relevantes Problem dar.</p>
5	Worin besteht eine adäquate Notfalltherapie der schweren Hypoglykämie mit Bewusstlosigkeit beim Jugendlichen?	<p>A s. c. Glukagoninjektion in einer Dosierung von 3 mg</p> <p>B Einflößen von 20 g Kohlenhydraten in Saftform</p> <p>C Glukose 20% 2 ml/kg KG als Bolus gefolgt von einer Glukoseinfusion</p> <p>D Glukose 40% 10 ml/kg KG als Bolus gefolgt von einer Glukoseinfusion</p> <p>E i. m. Glukagoninjektion in einer Dosierung von 5 mg</p>

CME-Fragen

Diabetische Stoffwechselentgleisungen

6

Welche Aussage zur Point-of-Care-Blutzuckermessung trifft zu?

- A** Die Blutzuckermessung ist sowohl im hohen als auch im niedrigen Blutzuckerbereich zuverlässiger als im normnahen Bereich.
- B** In Deutschland sind nur plasmakalibrierte Blutzuckermessgeräte auf dem Markt.
- C** Nach ISO-Norm 15197 dürfen Blutzuckerwerte unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l) um bis zu ± 15 mg/dl abweichen.
- D** Blutzuckermessungen im Vollblut sind prinzipiell höher als Messungen im Plasma.
- E** Nach ISO-Norm 15197 dürfen Blutzuckerwerte über 100 mg/dl (5,6 mmol/l) um bis zu $\pm 20\%$ abweichen.

7

Eine der folgenden Aussagen zur Therapie der diabetischen Ketoazidose (DKA) ist falsch. Welche?

- A** Die Therapiesäulen sind Rehydratation, Insulingabe und Elektrolytmanagement.
- B** Eine aggressive Volumentherapie wird angestrebt.
- C** Die Blutzuckersenkung soll nicht schneller als 100 mg/dl/h erfolgen.
- D** Beim Elektrolytmanagement spielt vor allem das Kalium eine wichtige Rolle.
- E** Die Bikarbonatgabe sollte erst bei einem pH-Wert $< 6,9$ erwogen werden.

8

Welche Aussage zum Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose (DKA) ist richtig?

- A** Betroffen sind vor allem junge Patienten.
- B** Es existiert kein Zusammenhang zwischen DKA-Management und dem Auftreten eines Hirnödems.
- C** Ein Hirnödem tritt meistens am 3. Therapietag auf.
- D** Typische Symptome sind Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg.
- E** Die Therapie der Wahl besteht in einer Dexamethasongabe.

9

Eine der folgenden Aussagen zum hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom (HHS) ist falsch. Welche?

- A** Die typische Laborkonstellation besteht aus einer Hyperglykämie > 600 mg/dl ($> 33,3$ mmol/l) und Hyperosmolalität > 320 mosm/kg KG.
- B** Es liegt meist eine schwere Dehydratation vor.
- C** Die Mortalität ist höher als bei diabetischer Ketoazidose.
- D** Oft ist die Diagnose des Diabetes mellitus vorher noch nicht bekannt.
- E** Das HHS betrifft häufiger Kinder und Jugendliche als Erwachsene.

10

Eine milde diabetische Ketoazidose (DKA) kann bei bekanntem T1DM bei ausreichendem Allgemeinzustand auch ambulant behandelt werden. Was muss dabei *nicht* beachtet werden?

- A** Es muss der doppelte Korrekturfaktor verwendet werden.
- B** Das schnell wirksame Insulin muss alle 1–2 Stunden s. c. gespritzt werden, solange noch höhergradige Ketonzustände im Harn nachweisbar sind.
- C** Es muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.
- D** Zur Berechnung der Korrekturdosis wird ein Zielwert von 60 mg/dl (3,3 mmol/l) zugrunde gelegt.
- E** In jeder Urinportion soll ein Ketostix-Test durchgeführt werden, bis keine Ketone mehr nachweisbar sind.