

Diabeteseinstellung bei akut kranken Patienten: Einfluss von Ernährungsfaktoren und Insulinresistenz

ANNIC BAUMGARTNER

Traditionell orientieren sich Patienten und Ärzte für die Insulintherapie bei Diabetes mellitus vor allem am gemessenen Blutzuckerwert. Immer mehr zeigt sich, dass auch die Insulinresistenz und Ernährungsfaktoren wie die Menge an gegessenen Kohlenhydraten oder die Menge an Fett- und Proteingehalt zentral wichtig sind, um eine gute Blutzuckereinstellung zu gewährleisten. Dieses Konzept der «intensivierten Insulintherapie» wird heute regelmässig bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 angewandt. Neue Daten zeigen aber auch einen Benefit für Patienten mit Typ-2-Diabetes und für hospitalisierte Patienten.

Einleitung

Die antidiabetische Therapie orientiert sich an Ausmass und Schweregrad der Erkrankung respektive der Insulinresistenz sowie den Lebensbedingungen des Patienten, was unter anderem Kost, Bewegungsumfang und die kognitiven Fähigkeiten miteinschliesst. Ist ein Therapieregime mit befriedigender Einstellung der Blutzuckerwerte installiert, kann dieses teilweise während langer Zeit ohne grosse Änderungen beibehalten werden. Deshalb kann der Eindruck entstehen, die Wirkung des Insulins auf die Blutzuckerkorrektur sei linear und relativ unabhängig von äusseren Faktoren. Dass dem nicht so ist, zeigt sich deutlich in Situationen einer starken Störung der Homöostase, zum Beispiel bei hospitalisierten Patienten mit schwerer akuter Erkrankung. Eine akute Erkrankung stellt für den Körper eine Stresssituation dar, welche zu einer Ausschüttung von Stresshormonen führt und das autonome, sympathische Nervensystem aktiviert, damit die Stresssituation bewältigt werden kann. Infolge-

dessen werden die physiologischen Abläufe aller Organsysteme entsprechend beeinflusst. Ziel der Regulationsmechanismen ist die Konzentration der Energie zur Korrektur derjenigen Prozesse, die am stärksten gestört sind.

Der Metabolismus als Gesamtes wird von diesen Regulationsmechanismen ebenfalls betroffen. Bemerkbar macht sich dies unter anderem mit Anorexie und verlangsamter Darmmotilität infolge Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Infolgedessen und unterstützt durch die katabole Stoffwechsellage mit gesteigerter Mobilisierung von Energiereserven aus Muskel- und Fettgewebe resultiert ein Gewichtsverlust. Gleichzeitig entwickelt sich eine verminderte Glukosetoleranz, welche durch eine schlechtere Wirkung des Insulins am Zielorgan verursacht wird (Insulinresistenz). Sie ist einerseits Folge der erhöhten Stresshormonspiegel im Blut, andererseits ist sie Folge des proinflammatorischen Zustandes im Rahmen der Zytokinausschüttung.

Blutzuckereinstellung bei stationären Patienten

Mehrere Studien konnten die Assoziation hyperglykämischer Blutzuckerwerte mit einem schlechteren Outcome auf normal internistischen wie auch intensivmedizinischen Stationen zeigen (1, 2). Ziel der intensivmedizinischen Therapie ist deshalb unter anderem, möglichst euglykämische Blutzuckerwerte zu erreichen, ohne dabei den Patienten der Gefahr einer Hypoglykämie auszusetzen. Dafür empfiehlt es sich, die vorbestehende antidiabetische Therapie umzustellen auf eine Insulintherapie unter Berücksichtigung der geänderten Insulinresistenz und Ernährungsfaktoren.

Bei schweren Erkrankungen oder Schluckstörungen hingegen sind orale Antidiabetika vorübergehend zu pausieren oder sogar zu stoppen. Dies gilt im Speziellen für Metformin, dessen Einnahme mit der erhöhten Gefahr einer Laktatazidose assoziiert ist bei allen Zuständen, die mit einer Dehydratation und drohender Niereninsuffizienz einhergehen.

Tabelle 1: Berechnung der Insulindosis für kurzwirksames Insulin

A. Kurz wirksames Insulin zur Korrektur des Glukosespiegels (Zielspiegel: 5,5–7,0 mmol/l)

Glukosekontrolle	Monitoring und Insulininjektion					
	4 x/Tag		4-stündlich		2-stündlich	
Glukosebereich (mmol)	4,1–7,0	7,1–9,0	9,1–13,0	13,1–16,0	16,1–19,0	19,1–> 21
Insulineinheiten	0	1	2	3	4	5 6

B. Kurz wirksames Insulin bei kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten

Mahlzeit	Insulineinheiten (Kohlenhydrate in g)			
	Frühstück	Mittagessen	Abendessen	Spätsnacks
1200 kcal	3 (30)	3 (30)	3 (30)	1 (10)
1600 kcal	4 (40)	4 (40)	4 (40)	1 (10)
2000 kcal	5 (50)	5 (50)	5 (50)	2 (20)
2400 kcal	6 (60)	6 (60)	6 (60)	2 (20)

Total Einheiten kurz wirksames Insulin (A+B) *Resistenzfaktor = Total der Insulineinheiten

Ebenso bei hypoxischer Gewebsschädigung wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Sulfonylharnstoffe bergen ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämien bei im Rahmen der Allgemeinerkrankung eingeschränkter Nahrungsaufnahme sowie infolge Kumulation bei vorliegender Niereninsuffizienz.

Zur besseren Steuerung wird bei schweren Erkrankungen oder Schluckstörungen präferenziell auf Insulin umgestellt. Je nach vorbestehendem Schweregrad des Diabetes sollte ein reines Basis-, ein reines Bolus- oder ein kombiniertes, intensiviertes Basis-Bolus-Insulintherapie-schemata gewählt werden.

Insulintherapie und Ernährung bei stationären Patienten

Ein grosser Vorteil der Insulintherapie liegt bei stationären Patienten darin, dass sich die Therapie an die geänderten Umstände einfacher anpassen lässt. Das gilt insbesondere für die Dosierung der kurzwirksamen Insuline, deren Verabreichungsschema flexibel sein muss und mehrere Variablen individuell abbilden soll: die normale, individuelle Insulinsensitivität und die sich stetig verändernde Insulinresistenz während der akuten Krankheitsphase. Des Weiteren muss die variable Nahrungszufuhr respektive deren Kohlenhydratanteil suffizient angepasst werden können. Die Berechnung

des Kohlenhydratanteils gestaltet sich einfacher für Patienten, die normale Diabetesmenüs essen, bei denen die Kohlenhydratmenge bereits vordefiniert ist. Werden nur Teile davon gegessen, braucht es ein gut geschultes Pflegepersonal, um den Kohlenhydratanteil korrekt schätzen zu können. Eine weitere Schwierigkeit stellen orale Nahrungssupplemente (ONS) dar, die oft kohlenhydratreich sind. Selten werden diese sofort leerge-trunken, sondern sie werden oft über mehrere Stunden schluckweise einge-nommen. Dementsprechend heben sie den Blutzucker zusätzlich an. Zudem führen protein- und fettreiche Mahlzeiten zu einer verzögerten Nahrungsaufnahme. Eine andere Dynamik zeigen die Blutzuckerwerte bei Patienten mit enteraler Sondennahrung, die kontinuierlich (mit oder ohne Nachtpause) verabreicht wird. Im bereits skizzierten Wirkungsfeld darf auch der Einfluss der Medikamente auf Stoffwechsel und Blutzuckerregulation nicht vergessen gehen. Am häufigsten sind Steroide Ursache einer erhöhten Insulinresistenz.

Chancen eines intensivierten Insulinschemas bei hospitalisierten Patienten

In einer im Jahr 2013 publizierten Studie, die am Kantonsspital Aarau durchgeführt wurde, haben wir den Effekt der intensi-

vierten Insulintherapie mit der üblichen Insulindosierung gemäss Blutzucker verglichen. Das intensivierte Insulinschema stützt sich dabei auf:

- a. den Blutzuckerwert;
- b. den gegessenen Kohlenhydratanteil;
- c. die geschätzte Insulinresistenz, die mittels Resistenzfaktor ausgedrückt wird und über oben beschriebene Mechanismen beeinflusst wird (Tabelle 1, 3 und Abbildung) (3).

Die Studienergebnisse zeigen, dass ein adaptierbares Regime eine schnellere Korrektur hyperglykämischer Zustände sowie eine geringere Schwankung der Blutzuckerwerte im Tages- und Wochenverlauf erlaubt, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen (Tabelle 2) (3).

Der Einfluss einer besseren Blutzuckerkontrolle zeigt ebenfalls eine positive Tendenz im Hinblick auf die Mortalität im Spital sowie das Auftreten sonstiger Komplikationen, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen (p > 0,114). Die ausbleibende statistische Signifikanz führen wir in erster Linie auf die geringe Zahl eingeschlossener Patienten zurück.

Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet (4). Eine strengere Einstellung der Blutzuckerwerte darf infolgedessen kein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien mit sich bringen. Die Studie zeigt die Tendenz, dass ein adaptierbares Regime Hypoglykämien verhindern kann. In der Folgestudie 2014 erreichte der Rückgang aufgetretener Hypoglykämien statistische Signifikanz (5).

Tabelle 2: Kriterien zur Abschätzung der Insulinresistenz
ausgehend von Resistenzfaktor 1

Startkriterien (x 2 bei 1 Kriterium)

- CRP > 100 mg/l
- Prednison > 10 mg/Tag
- Sepsis, PCT > 0,5 µg/l
- > 60 E Insulin/Tag
- BMI > 30 kg/m²

Im Verlauf

- X↑: BZ-Abfall < 3 mM oder Anstieg auf > 7 mM
- x↓: BZ < 4 mM oder Abfall ≥ 50%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine intensivierete Insulintherapie unter Berücksichtigung von aktuellem Blutzucker, Ernährungsfaktoren und individueller Insulinresistenz die Mortalität sowie das Auftreten sonstiger Komplikationen positiv beeinflusst.

Erschwerende Faktoren für die stationäre Blutzuckereinstellung

Unser verbessertes Insulinschema beweist eine gute und sichere Anwendung bei Patienten, die orale Mahlzeiten zu sich nehmen können. Bei Inappetenz mit verminderter Nahrungsaufnahme lässt sich erwähntes Schema durch das Pflegepersonal bei gut geschulter Schätzung des Kohlenhydratanteils problemlos anwenden. Schwierigkeiten bei der Blutzuckereinstellung ergeben sich unter anderem bei anderen Kostformen. Auch unter Steroidtherapie zeigt sich bei Patienten mit vorbestehender Störung des Glukosestoffwechsels eine starke Zunahme der Insulinresistenz. Vor allem unter Prednison zeigen Patienten eine dem Medikament entsprechende charakteristische Blutzuckerdynamik. Dies aufgrund der Pharmakokinetik, insbesondere der Halbwertszeit von 2 bis 4 Stunden von Prednison sowie der verzögert eintretenden maximalen Wirkung nach 6 bis 8 Stunden,

was sich in einer hyperglykämien Entgleisung mittags und abends äussert, während die morgendlichen Nüchternblutzuckerwerte im euglykämien Bereich liegen (Ausnahme hierzu wäre ein vorbestehender und schlecht eingestellter Diabetes mellitus). Nachts entfällt der Einfluss der Steroide auf die Insulinresistenz aufgrund der Halbwertszeit, während – je nach Dosis des Prednisons – eine Suppression der Nebenschilddrüse persistieren kann. Es resultiert dann eine erhöhte Gefahr für Hypoglykämien. Zur suffizienten Überwindung der morgendlichen und mittäglichen Insulinresistenz müssen die Insulindosen bedeutend höher sein als am Abend. Hierzu kann man sich die Pharmakokinetik von Insulatard zunutze machen und eine Umstellung erwägen. Die Dosierung kann unter Berücksichtigung von Steroiddosis und Körpergewicht berechnet werden. Bei ausgeprägtem vorbestehendem Diabetes mellitus ist manchmal eine vollständige Therapienumstellung sehr aufwendig und kompliziert, sodass eine Erhöhung des Resistenzfaktors morgens und mittags in oben erwähntem Schema sinnvoller sein kann.

Die Auswirkung von Hydrocortison auf den Glukosestoffwechsel fällt meist deutlich diskreter aus als die des Prednisons

und beschert selten grössere Schwierigkeiten.

Unter Dexamethason kommt es aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von 36 bis 72 Stunden nicht zum nächtlichen Absinken der Blutzuckerwerte, sodass die Anpassung der Insulintherapie meist via Erhöhung von Basis- sowie Mahlzeiteninsulin erfolgen muss.

Verwischte Mahlzeitenstrukturen durch Nahrungsergänzungen oder kontinuierliche Sondenkost

Patienten mit bestehender Malnutrition oder einer Schluckbehinderung im Hinblick auf feste Nahrung können die Energiezufuhr mit kalorienhaltigen ONS substituieren.

Dabei ist zu beachten, dass die Kohlenhydrate des ONS nicht in die Berechnung des Insulinbedarfs der Mahlzeit mit einfließen dürfen, falls sie nicht zu den Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Denn dann resultieren dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte. Würde der Insulinbedarf zur Deckung des Präparates trotz verspäteter Einnahme in die Hauptmahlzeit integriert, würden wiederum Hypoglykämien resultieren.

Zur besseren Kontrolle der Blutzuckerwerte empfiehlt sich deshalb die Einnahme von ONS zu den Hauptmahlzeiten. Je klarer die Mahlzeitenstruktur ist, desto besser und zuverlässiger lässt sich der Anteil der ONS am Hauptmahlzeiteninsulin errechnen. Anders wird vorgegangen, wenn der Allgemeinzustand des Patienten schlecht und deutlich reduziert ist. Dann liegt der Hauptfokus auf der Kalorienzufuhr, und die Blutzuckerzielwerte sind weniger streng zu wählen.

Vielmehr empfiehlt es sich dann, Hypoglykämien sowie durchschnittlich hyperglykämie Blutzuckerwerte im zweistelligen Bereich zu verhindern und sich mit oben erwähntem Schema an den Zielbereich heranzutasten.

Erfolgt die Nahrungszufuhr zunehmend weniger in klaren Hauptmahlzeiten, sondern in Form von mehreren kleinen Portionen oder mittels kontinuierlicher Kalorienzufuhr in Form von enteraler oder parenteraler Sondenkost, kann mit der intensivierten Insulintherapie keine befrie-

Tabelle 3: Darstellung der Dosierungstabelle für Patienten (a) und vereinfacht (b)

a) Insulindosiertabelle für Resistenzfaktor 1

g Kohlenhydrate	Nach Essen spritzen		Vor Essen spritzen					
	< 4	4,1–5	5,1–7	7,1–9	9,1–12	12,1–15	15,1–18	> 18
< 20 g	0	0	0	1	2	3	4	5
20 g	0	1	2	3	4	5	6	7
30 g	1	2	3	4	5	6	7	8
40 g	2	3	4	5	6	7	8	9
50 g	3	4	5	6	7	8	9	10
60 g	4	5	6	7	8	9	10	11
70 g	5	6	7	8	9	10	11	12
80 g	6	7	8	9	10	11	12	13

b) Insulindosiertabelle für Resistenzfaktor 1

Menge «klein» (g KH) 20; Menge «gross» (g KH) 40

Blutzucker	Nach Essen spritzen		Vor Essen spritzen					
	< 4	4,1–5	5,1–7	7,1–9	9,1–12	12,1–15	15,1–18	> 18
Kein Essen	0	0	0	1	2	3	4	5
«kleine» Portion	0	1	2	3	4	5	6	7
«grosse» Portion	2	3	4	5	6	7	8	9

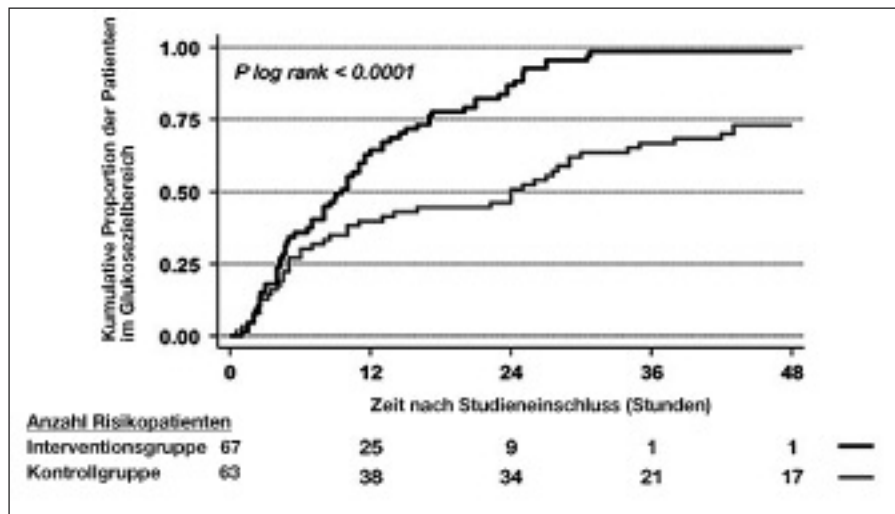


Abbildung: Anteil normoglykämischer Patienten in den ersten 48 Stunden der Hospitalisation (5)

digende Blutzuckereinstellung erreicht werden. Vielmehr müssen Lösungsansätze für eine kontinuierlichere Insulinabgabe gefunden werden. Mittel der Wahl wäre die Verabreichung eines schnell wirksamen Insulins wie Actrapid mittels Perfusor. Allerdings ist dies auf allgemeinen Abteilungen selten möglich, sodass behelfsweise ein kurz wirksames Insulin in den Beutel der parenteralen Ernährung gegeben werden kann. Die Dosis kann unter Berücksichtigung des Kohlenhydratanteils der Kost und der individuellen Insulinresistenz (Resistenzfaktor des intensivierten Insulinschemas) ermittelt werden. Alternativ kann ein reines Basisinsulin eingesetzt werden, um eine gleich bleibende Blutzuckerkontrolle zu ermöglichen. Dies im Wissen, dass damit keine Basistherapie im eigentlichen Sinn gemacht wird, sondern das Mahlzeiteninsulin auf unkonventionelle Weise ersetzt wird.

Konklusion

Zur Erleichterung und Beschleunigung der Blutzuckereinstellung hat sich unser Schema der intensivierten Insulintherapie bewährt, das die Dosis des kurz wirksamen Insulins unter Berücksichtigung von aktuellem Blutzucker, Insulinresistenz und Kohlenhydratanteil der Mahlzeit angibt. Hypoglykämien werden damit zuverlässig verhindert.

Bei Patienten unter Steroidtherapie entgleisen die Blutzuckerwerte aufgrund der erhöhten Insulinresistenz der peripheren Organe. Die Korrektur ist insbesondere unter Prednison aufgrund der Pharmakokinetik erschwert. Es bedarf einer grösseren Insulindosis morgens und mittags, um die postprandialen Blutzuckeranstiege mittags und abends zu verhindern, während nachts das Risiko von Hypoglykämien aufgrund des wegfallenden Einflusses bei kurzer Halbwertszeit besteht. Patienten mit verwischter Mahlzeiten-

struktur infolge Ergänzungsnahrung oder nicht bolusweise verabreichter Sondenkost benötigen eine kontinuierliche Insulintherapie. Mögliche Optionen sind Perfusoren, kurz wirksame Insuline in den Sondenkostbeutel oder der unkonventionelle Einsatz von lang wirksamen Insulinen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Annic Baumgartner
 Endokrinologie/Diabetes/
 Klinische Ernährung und Innere Medizin
 Medizinische Universitätsklinik
 der Universität Basel
 Kantonsspital Aarau
 Tellstrasse, 5001 Aarau
 E-Mail: Annic.Baumgartner@ksa.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2013; 348: 727–734.
2. Malmberg K et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* (1996) 17: 1337–1344.
3. Schuetz Ph. et al. Incorporation of Nutritional Factors and Insulin Resistance into Insulin Sliding Scales in the Non-Critical Care Inpatient Setting: A «Before/After» Study. *J Diabetes Metab* 2014; 2: 325.
4. Thomann R et al. Evaluation of an algorithm for intensive subcutaneous insulin therapy in noncritically ill hospitalised patients with hyperglycaemia in a randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13808.
5. Borm et al. Standardized inpatient insulin therapy based on electronic insulin dose calculation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 171.