

M. O. Henke¹
 S. M. Lang^{1,2}
 R. Fischer¹
 R. Landgraf¹
 R. M. Huber¹
 R. M. Bertele-Harms³
 H. K. Harms³

Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus bei Mukoviszidose (zystische Fibrose)

Diagnosis and Therapy of Cystic Fibrosis-Related Diabetes

Einleitung

Patienten mit Mukoviszidose (zystische Fibrose = CF) weisen eine höhere Inzidenz von Störungen der Glukosetoleranz als die Gesamtbevölkerung oder andere Patientenpopulationen auf. Bei diesen Patienten ist das Auftreten eines Diabetes eng mit der Manifestation einer Pankreasinsuffizienz vergesellschaftet. So neigen Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz, etwa 10% [1], nicht dazu, einen Diabetes mellitus zu entwickeln [2,3]. Ein weiterer Faktor ist das Alter, etwa jeder vierte 20-jährige Patient weist einen Diabetes auf. Nach Angaben in der Literatur ist in dieser Altersgruppe von einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 9% auszugehen [4–6].

Aufgrund der Ätiologie wird der Diabetes bei CF in Anlehnung an die angloamerikanische Literatur als „CF related diabetes“ (CFRD) bezeichnet [7]. Diese Diabetesform hat eine Reihe klinischer Besonderheiten und weist Charakteristika sowohl eines Typ-I- als auch eines Typ-II-Diabetes auf. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist eine reduzierte und verzögerte Insulinsekretion aufgrund einer zunehmenden Fibrosierung des endokrinen Organs. Ein weiterer Mechanismus ist eine Insulinresistenz mit wechselnder Ausprägung [8–10]. Bei Patienten mit CF besteht ein kontinuierliches Spektrum von der normalen Glukosetoleranz über die zunehmende Glukoseintoleranz, über Diabe-

tes ohne Nüchternhyperglykämie bis hin zum manifesten Diabetes mit Nüchternhyperglykämie. In welche dieser Kategorien ein Patient fällt, hängt primär von seiner Insulinsekretion ab. Im Vergleich zu Typ-I-Diabetikern kommt es aufgrund der erhaltenen basalen Insulinsekretion selten zu einer Ketoazidose. Als weitere Besonderheit brauchen CF-Patienten häufig höhere Insulindosen als alters- und pubertätsgemachte Jugendliche mit Typ-I-Diabetes. Die frühere Annahme, dass bei Patienten mit CF keine mikrovaskulären Komplikationen auftreten, hat sich nicht bestätigt. Das längere Überleben durch die moderne multimodale Therapie demaskiert sowohl den gestörten Glukosestoffwechsel als auch die Spätkomplikationen des Diabetes [6]. Im Gegensatz zu Typ-I- und Typ-II-Diabetes spielt die Makroangiopathie jedoch keine regelmäßige Rolle.

Neben den üblicherweise den Blutzuckerhaushalt beeinflussen Faktoren gibt es auch CF-spezifische Faktoren wie Malnutrition, akute infektiöse Episoden, chronische Inflammation, erhöhter Energieverbrauch, verzögerte Glukagonfreisetzung, Malabsorption, gestörte intestinale Passagezeit, Leberdysfunktion und die erhöhte Atemarbeit.

Institutsangaben

¹Medizinische Klinik – Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

²Klinik Bad Reichenhall, Fachklinik für Erkrankungen der Atmungsorgane, Allergien und für Orthopädie

³Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

Anmerkung

Die Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie bei CFRD des Münchener Zentrums für erwachsene und pädiatrische CF-Patienten wurde am 22. März 2001, im Rahmen des 42. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Jena vorgetragen und in der Arbeitsgemeinschaft für Mukoviszidose im Erwachsenenalter befürwortend diskutiert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Susanne Lang · Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene · Pneumologie, Medizinische Klinik · Innenstadt der Universität München · Ziemssenstraße 1 · 80336 München
 E-mail: slang@medinn.med.uni-muenchen.de

Eingang: 25. April 2002 · **Nach Revision angenommen:** 12. September 2003

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 36–39 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York ·
 ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/s-2003-812444

Tab. 1 Durchführung und Interpretation des oralen Glukose-Toleranztests-(OGTT) bei einem nüchternen Patienten

		Nüchternplasmaglukose mg/dl	(mM)	2-Stunden-Plasmaglukose nach oraler Glukose mg/dl	(mM)
1	normale Glukosetoleranz	<126	(7,0)	<140	(7,8)
2	gestörte Glukosetoleranz (= es werden nicht die Kriterien eines Diabetes erfüllt, aber die Glukosewerte sind höher als bei Normalpersonen)	< 126	(7,0)	140 – 199	(7,8 – 11,1)
3	Diabetes ohne Nüchternhyperglykämie	< 126	(7,0)	≥ 200	(11,1)
4	Diabetes mit Nüchternhyperglykämie	≥ 126	(7,0)	OGTT nicht notwendig	

Diagnose

Die Diagnose eines CFRD stützt sich auf die klinischen Symptome und/oder den Nachweis einer Nüchternhyperglykämie, definiert als einen Blutzuckerwert über 126 mg/dl sowie den oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) [6,11].

Der OGTT wird in standardisierter Weise durchgeführt. 1,75 g/kg KG Glukose (maximal 75 g), gelöst in 250 ml Wasser, werden über 5 min getrunken. Die Plasmaglukose wird vor, 60 und 120 min nach der Einnahme bestimmt [12]. Der OGTT wird zur Einteilung des CFRD in 4 Kategorien (Tab. 1), zum Ausschluss eines CFRD bei unklarer Symptomatik und zum Screening eingesetzt. Die Empfehlung, den OGTT in der Routinediagnostik einmal jährlich durchzuführen [5, 7, 13], stützt sich auf die Beobachtung, dass eine gestörte Glukosetoleranz bei CF häufig mit einer klinischen Verschlechterung einhergehen kann, ohne dass bereits ein manifester Diabetes vorliegt [14,15]. Nach Daten des National CF-Patient Registry steigt die Mortalität dieser Patienten beim Vorliegen eines CFRD um das 6fache an [7]. Umgekehrt konnte von Lanng u. Mitarb. gezeigt werden, dass die Therapie des CFRD zu einer Verbesserung der Malnutrition und Lungenfunktionsstörung führt und darüber zu einer Verbesserung der Prognose der Grunderkrankung beiträgt [5]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch unklar, welche Rolle die diabetischen Spätkomplikationen (Retinopathie 5–16%; Nephropathie 3–16%; Neuropathie 5–21%) für diese Population spielen, da bei steigender Lebenserwartung mit einem vermehrten Auftreten solcher Komplikationen zu rechnen ist [7].

Welcher Stellenwert der regelmäßigen Bestimmung von HbA_{1c} zukommt, ist derzeit nicht unumstritten. Während Yung u. Mitarb. bei alleiniger Bestimmung von HbA_{1c} im Vergleich zum OGTT 83% der Patienten mit CFRD identifizieren konnten [11], erbrachten gleichartige Untersuchungen in Dänemark [5] lediglich eine Sensitivität von 16% und in Deutschland von 24% [16]. Aus der Untersuchung von Solomon ging hervor, dass bei Kindern mit CF keine Korrelation von OGTT und HbA_{1c}-Werten bestand [17]. Mögliche Gründe für die Unterschiede in der Sensitivität könnten die beträchtliche Interassay-Variabilität und fehlende Standardisierung der HbA_{1c}-Bestimmung sein. Die Tatsache, dass häufig normale HbA_{1c}-Werte bei CFRD gefunden wurden, erklärt sich möglicherweise daraus, dass intermittierende Hyperglykämien nicht ausreichen, um zu einer messbaren Erhöhung des HbA_{1c} zu führen. Darüber hinaus kann die Erythrozytenlebensdauer bei CF im Rahmen der chronischen Inflamma-

tion verkürzt sein und somit den HbA_{1c}-Wert falsch niedrig erscheinen lassen [7].

Neben dem Nachweis einer Nüchternhyperglykämie (≥ 126 mg/dl), werden auch zufällig gemessene erhöhte BZ-Werte (Führen eines Patiententagebuchs) und der Nachweis einer Glukosurie diagnostisch eingesetzt.

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome (Tab. 2) wie ungeklärte Polyurie oder Polydipsie, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Hautjucken oder Infektionsneigung unterscheiden sich nicht von denen anderer Diabetesformen. Bei Patienten mit CF sind darüber hinaus eine fehlende oder ungenügende Zunahme des Körpergewichts, eine unerklärte Verschlechterung der Lungenfunktion [18, 19] und bei jugendlichem Patienten eine unzureichende Größenentwicklung und verzögerte Pubertät als Hinweises auf das Vorliegen eines CFRD anzusehen.

Tab. 2 Klinische Symptome

- schlechte Entwicklung des Gewichts oder Gewichtsabnahme
- unerklärte Verschlechterung der Lungenfunktion
- Müdigkeit, Abnahme der Leistungsfähigkeit
- ungeklärte Polyurie oder Polydipsie
- Hautjucken, -infektionen, Schleimhautinfektionen (Soor)
- verminderte Größenentwicklung
- verzögerte Pubertät

Therapie

Die Notwendigkeit der Therapie eines CFRD ist bei zweimalig erhöhten Nüchternglukosewerten (Kategorie 4: Diabetes mit Nüchternhyperglykämie) unumstritten.

Keine evidenzbasierte Therapieempfehlung liegt bei gestörter Glukosetoleranz oder einem Diabetes ohne Nüchternhyperglykämie vor. Diese Patienten haben jedoch ein hohes Risiko, einen therapiebedürftigen Diabetes mit Nüchternhyperglykämie zu entwickeln und sollten zumindest engmaschig kontrolliert werden (OGTT halbjährlich).

Eine reversible diabetische Stoffwechsellage kann auftreten, wenn Patienten mit CF bekannten Stressoren des Glukosestoff-

wechsels wie akute Infektexazerbation, Schwangerschaft oder Gabe von Glukokortikoiden ausgesetzt sind.

Ernährungsberatung

Ernährungsberatung ist integraler Bestandteil der Betreuung von Diabetikern. Die Empfehlungen für Patienten mit CF unterscheiden sich jedoch ganz wesentlich von den Empfehlungen für Typ-I- und -II-Diabetiker, da eine hochkalorische Ernährung aufgrund der Bedeutung eines guten Ernährungsstatus für die Prognose von Patienten mit CF von großer Wichtigkeit ist. Die Nahrung sollte einen Fettanteil von 40% der gesamten Kalorienzufuhr enthalten und schnell resorbierbare Kohlenhydrate sollten durch komplexe Kohlenhydrate ersetzt werden. Eine Proteinrestriktion ist selbst beim Vorliegen einer diabetischen Nephropathie nicht indiziert.

Medikamente

Orale Antidiabetika

Die Frage, ob in der initialen Therapie des CFRD Insulin oder orale Antidiabetika vorzuziehen sind, ist derzeit nicht geklärt [6,20]. Häufig bevorzugen CF-Patienten die Ersttherapie mit oralen Medikamenten. Ein mögliches Entscheidungskriterium stellt die Bestimmung der Insulinrestsekretion dar.

Zur Therapie können insulinsekretionsfördernde Medikamente (Sulfonylharnstoffe, Repaglinide) versucht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Beurteilung der Wirkung oraler Sulfonylharnstoffe bei CFRD erst nach einigen Wochen möglich ist [21,22]. Im Gegensatz zu Repaglinide kommt es unter Sulfonylharnstoffen häufig zu gefährlichen Hypoglykämien, daher müssen engmaschige Blutzuckerkontrollen nach entsprechender Patientenschulung erfolgen. Unter Repaglinide (NovoNorm®, 3-mal täglich 0,5–2 mg) sollten die Kontrollen des Blutzuckerspiegels etwa 2 Stunden nach dem Essen erfolgen.

Insuline

Die Einstellung des Diabetes und Schulung der Patienten sollte in der Regel stationär erfolgen, um diätetische Grundsätze und die Technik der Blutzuckermessung optimal zu vermitteln.

Die gewählte Methode der Insulinapplikation sollte die individuellen Lebensumstände der Patienten berücksichtigen.

Die Therapieschemata entsprechen im Wesentlichen der Standardtherapie des Typ-I-Diabetes mellitus [23], wobei beim CFRD in der Regel eine basale Insulinsekretion lange erhalten bleibt. Eckpfeiler der Therapie ist die Applikation von Insulin vor der Mahlzeit, um die postprandiale Blutzuckerentgleisung zu beeinflussen. Dabei sind kurz wirksame Insuline oder Insulinanaloga zu bevorzugen. Da der Kohlehydratanteil der Nahrung bei CF-Patienten von Tag zu Tag starken Schwankungen unterliegen kann, sollte dem Patienten beigebracht werden, seine Insulindosis an den Kohlehydratanteil (BE) anzupassen. Das Verhältnis von Insulindosis zu Kohlehydrateinheit muss individuell ermittelt werden [7].

Folgende Insuline werden eingesetzt:

- Sehr kurz wirksame Insulinanaloga: Insulin-Lispro (Humalog®) oder Insulin Aspartat (Novo Rapid®). Einsetzen der Wirkung nach 15 min, maximale Wirkung nach ca. 60 min; Wirkdauer maximal 4 Stunden. Blutzuckerkontrolle ca. 1 Stunde nach s.c. Injektion.
- Kurz wirksame Normalinsuline: Humaninsulin (Insuman Rapid®, Insulin Actrapid® HM, Huminsulin Normal®). Einsetzen der Wirkung nach 15–30 min, maximale Wirkung nach 1–2 Stunden; Wirkdauer ca. 8 Stunden. Therapiekontrolle ca. 2 Stunden nach s.c. Injektion.
- Intermediär wirkende Insuline: NPH Insuline (Neutral-Prota-min-Hagedorn-Insulin) (Insuman Basal®, Insulin Protaphan® HM, Huminsulin Basal®). Maximale Wirkung nach 4–6 Stunden, Wirkdauer ca. 10–12 Stunden. Therapiekontrolle ca. 8 Stunden nach s.c. Injektion.

Häufige tägliche Injektionen von sehr schnell wirksamen Insulinen/Insulinanaloga weisen die größte Flexibilität auf, da ein Spritz-Ess-Abstand nicht eingehalten werden muss. Der Patient kann so viele Kohlehydrate wie gewünscht zu sich nehmen und mit Insulin abdecken [24]. Es kann auch noch während und nach dem Essen zugespritzt werden. Der Nachteil liegt in der hohen Zahl an Injektionen. Dieses Regime bedarf einer häufigen Selbstkontrolle und ist nur nach entsprechender Schulung des Patienten zu empfehlen.

Kurz wirksame Normalinsuline weisen eine Wirkdauer von ca. 8 Stunden auf. Es muss vor dem Essen entschieden werden, wie viele Kohlenhydrate die Mahlzeit enthält und ein Spritz-Ess-Abstand von 15–20 Minuten eingehalten werden.

Intermediär wirkende Insuline haben den Vorteil, dass Injektionen meist nur ein bis zweimal täglich notwendig sind. Andererseits bewirkt ein starres Regime mit einer definierten Insulindosis, dass zu bestimmten Zeiten eine festgelegte Menge an Kohlehydraten eingenommen werden muss. Bei Verwendung von NPH-Insulin muss immer eine Kombination mit schnell wirkendem Insulin, entweder in freier Mischung oder in so genannten fixen Mischungen, eingesetzt werden.

Ziel der Therapie

Als Kriterien einer ausreichenden Blutzuckereinstellung werden prä- und postprandiale Blutzuckerwerte herangezogen. Der präprandiale Wert sollte zwischen 70–100 mg/dl betragen und der postprandiale Wert (gemessen zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung des verwendeten Medikaments) 160 mg/dl nicht überschreiten.

Der HbA_{1c}-Wert sollte zur Verlaufskontrolle vierteljährlich gemessen werden und nicht höher als 6,5% liegen.

Tab. 3 Zusätzliche Kontrollen bei Vorliegen eines CFRD

Überprüfung des Patiententagebuchs (vierteljährlich)

- Blutdruck (vierteljährlich)
- Kontrolle der Füße/Infektionen (jährlich)
- Augenhintergrunduntersuchung in Mydriasis (jährlich)
- Mikroalbuminurie im Morgenurin (jährlich)
- Sonographie der Niere (jährlich)

Kontrolle der Therapie

Grundsätzlich werden Blutzuckerkontrollen bei Diabetes mellitus zur Therapiekontrolle durchgeführt, die Frequenz ist jedoch abhängig von der Art der Therapie und dem individuellen Therapieziel.

Zusätzliche Kontrollen bei Vorliegen eines CFRD sind in Tab. 3 aufgeführt.

Literatur

- ¹ Gaskin K, Gurwitz D, Durie P et al. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100: 857–862
- ² Geffner ME, Lippe BM, Kaplan SA et al. Carbohydrate tolerance in cystic fibrosis is closely linked to pancreatic exocrine function. *Pediatr Res* 1984; 18: 1107–1111
- ³ Stewart AK, Hanna M, Corey J et al. Glucose tolerance in adults with CF: phenotype-genotype correlations. *Pediatr Pulmonol* 1997; 14: 361A
- ⁴ Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S et al. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130: 948–956
- ⁵ Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655–659
- ⁶ Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 425–436
- ⁷ Moran A, Hardin D, Rodman D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61–73
- ⁸ Holl RW, Wolf A, Thon A et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 188–193
- ⁹ Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME et al. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 217–223
- ¹⁰ Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020–1026
- ¹¹ Yung B, Kemp M, Hooper J et al. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax* 1999; 54: 40–43
- ¹² American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 213–229
- ¹³ Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr* 2003; 142: 97–99
- ¹⁴ Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 891–895
- ¹⁵ Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J et al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684–687
- ¹⁶ Holl RW, Buck C, Babka C et al. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2000; 23: 126
- ¹⁷ Solomon MP, Wilson DC, Corey M et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 128–132
- ¹⁸ Koch C, Rainisio M, Madessani U et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343–350
- ¹⁹ Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83: 849–853
- ²⁰ Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1706–1710
- ²¹ Harms HK, Bertele Harms RM. Der Mukoviszidosepatient im Übergang vom Kindes- zum Erwachsenenalter. *Internist Berl* 1994; 35: 239–249
- ²² Hodson ME. Diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 797–805
- ²³ Scherbaum WA, Landgraf R. Praxis-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Diabetologie. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002; 11 (suppl.2): 1–39
- ²⁴ Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998; 15: 247–249