

Diabetische Neuropathie, Teil 2

Komplikationen, Komorbiditäten und ätiologische Aspekte

REFERIERT VON M. HASLBECK

Bei der Betreuung von Patienten mit diabetischer Neuropathie sollten Sie auch mögliche Komplikationen und Komorbiditäten im Blick haben. So tritt z. B. bei 30–50% aller Diabetiker eine Magenentleerungsstörung auf, und das Schlaganfallrisiko ist erhöht. Ein Screening auf Schlafstörungen u. a. Komorbiditäten sollte routinemäßig erfolgen. Wichtige Punkte hierzu sowie ätiologische Aspekte fasst Prof. Dr. M. Haslbeck auf der Grundlage mehrerer Publikationen* für Sie zusammen.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr. M. Haslbeck; alle München.

Komplikationen

Diabetische Gastroenteropathie [nach 1]
Gastrointestinale Beschwerden kommen bei Diabetes mellitus gehäuft vor. Sie sind offenbar abhängig von Geschlecht, Lebensalter und Diabetestyp und können die Lebensqualität signifikant einschränken. Da die Symptome auch durch organische Erkrankungen hervorgerufen werden können, ist immer eine gründliche differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich.

Hinweise auf eine autonome Neuropathie sind langjähriger Diabetes, höheres Alter, andere diabetische Langzeitkomplikationen (insbesondere eine sensomotorische Neuropathie), andere autonome Neuropathie-manifestationen (insbesondere kardiale Neuropathie und erektile Dysfunktion) sowie anders nicht erklärbare Hypoglykämien und Stoffwechselschwankungen mit resultierender schlechter Diabetes-einstellung. Im Ösophagusbereich sind Schluckstörungen (Dysphagie, Odynophagie) und eine Refluxösophagitis zu beachten.

* „Diabetische Neuropathie“: Der Diabetologe 4, Heft 8, Dezember 2008;
„Diabetische Neuropathie II“: Der Diabetologe 5, Heft 5, Juli 2009;
www.DerDiabetologe.Springer.de

Störungen der Magenentleerung

Mit sensitiven Untersuchungsmethoden nachweisbare Magenentleerungsstörungen sind bei 30–50% aller Diabetiker zu beobachten. Dagegen treten dyspeptische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Blähungen, Völlegefühl und frühzeitiges Sättigungsgefühl nur bei etwa 5–10% auf. Die diabetische Gastropathie verläuft also bevorzugt subklinisch.

Weitere Manifestationen der autonomen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt sind die diabetische Diarrhö, die diabetesassoziierte exokrine Pan-

creasinsuffizienz (in den letzten Jahren im Zusammenhang mit einer autonomen Neuropathie bei beiden Diabetesformen vermehrt diagnostiziert), die diabetische Gallenblasendysfunktion, die diabetische Obstipation sowie die diabetische Stuhlinkontinenz.

Diagnose der diabetischen Gastropathie

Goldstandard und Referenzverfahren zur Diagnose der diabetischen Gastropathie ist die in Deutschland nicht überall verfügbare, aber international anerkannte Magenentleerungsszintigrafie in Doppelisotopentechnik. Mit ihr

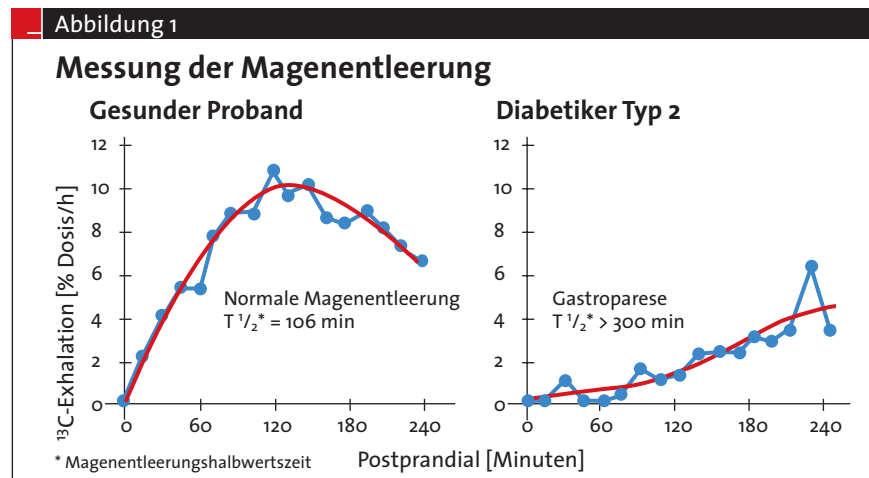


Abb. 1 Messung der Magenentleerung fester Substanzen mittels ¹³C-Exhalation.

Abb. überlassen durch PD Dr. J. Keller

Tabelle 1a+1b

Ursachen und diabetesassoziierte, verstärkende Mechanismen bei diabetischer Diarrhö (a)

- Neuropathische Motilitätsstörungen
- Neuropathische Störung der intestinalen Sekretion
- Bakterielle Fehlbesiedelung (Folge der gestörten Motilität und/oder einer Abwehrschwäche)
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Gestörte Gallesekretion
- Diabetespezifische Medikamente (Zuckeraustauschstoffe, Acarbose, Metformin)
- Zöliakie (assoziierte Erkrankung)

Rotierende Antibiose bei bakterieller Fehlbesiedelung (b)

- Ciprofloxacin 2-mal 250 mg über zehn Tage, dann
- Metronidazol 2- bis 3-mal 400 mg über zehn Tage, dann
- Doxycyclin 1-mal 100 mg über zehn Tage
- Medizinische Hefe (*Saccharomyces boulardii*) über den gesamten Zeitraum

Nach J. Keller, Der Diabetologe 4, 2008

kann die Entleerung fester und flüssiger Nahrungsbestandteile beurteilt werden.

Eine klinisch anwendbare Alternative zur Szintigrafie sind ¹³C-Atemtests, strahlungsfreie Messungen der Magenentleerung mit normierten ¹³C-Oktan-säuremarkierten Testmahlzeiten. Da Resorption, hepatische Metabolisierung und Exhalation von ¹³C-Oktan-säure als kurzkettige Fettsäure unmittelbar nach Erreichen des Duodenum mit relativ konstanter Geschwindigkeit erfolgt, repräsentiert die Abatmung von ¹³CO₂ die Magenentleerungsgeschwindigkeit (Abb. 1).

Therapie der diabetischen Gastroparese

Therapeutisch kommen bei diabetischer Gastroparese neben diätetischen Maßnahmen (mehrere kleine fett- und ballaststoffarme Mahlzeiten), Prokinetika (Metoclopramid und Domperidon), die als Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten wirken, infrage. Wichtig ist, dass bei beiden Substanzen im Behandlungsverlauf Wirkungsverluste infolge einer Tachyphylaxie aufgrund einer veränderten Rezeptordichte auftreten können.

Als sog. „Off label“-Anwendung kann Erythromycin zur Therapie der Gastroparese eingesetzt werden, das über die Motilinrezeptoren prokinetisch wirkt. Neben der ungewollten antibiotischen Wirkung besteht eine starke Tachyphylaxie. In therapierefraktären Fällen

können Botulinustoxin, Magenschrittmacher sowie die Ernährung über Jejunalsonde diskutiert werden.

Therapie weiterer Komplikationen

- Bei den selteneren schweren Formen einer diabetesassoziierten exokrinen Pankreasinsuffizienz ist nach gezielter Diagnostik eine Substitution mit Pankreasenzymen erforderlich.
- Bei der diabetischen Diarrhö steht bei entsprechenden, über vier Wochen andauernden Beschwerden, der Ausschluss organischer Erkrankungen im Vordergrund. Neben dem Nachweis einer diabetischen Neuropathie (z. B. am kardiovaskulären System) sollten Kohlenhydratunverträglichkeiten (z. B. Laktoseintoleranz), gesteigerte Empfindlichkeit gegen Zuckeralkohole sowie Resorptionsstörungen abgeklärt werden. Die Ursachen sowie die Möglichkeiten der Therapie mit einer rotierenden Antibiose bei bakterieller Fehlbesiedelung sind in Tabelle 1b dargestellt.

Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten sind Quellstoffe (Flohsamenschalen) und Loperamid. Hilfreich können außerdem der α₂-Agonist Clonidin und Cholestyramin als symptomatische Therapie sein. Wichtig ist auch, bei längerer antibiotischer Behandlung an die Möglichkeit einer Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis zu denken, entsprechende intermittierende bakteriolo-

gische Stuhltests vorzunehmen und während des gesamten Behandlungszeitraums medizinische Hefe (z. B. Perenterol) zu verabreichen (Tabelle 1b).

Apoplektischer Insult [nach 2]

Das Risiko für einen apoplektischen Insult ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern um das Drei- bis Vierfache erhöht. Er bildet – ähnlich wie das diabetische Fußsyndrom an den unteren Extremitäten – eine gemeinsame Endstrecke angiopathischer und neuropathischer Komplikationen.

Diabetes und Schlaganfall sind epidemiologisch und gesundheitsökonomisch außerordentlich wichtige Krankheitsbilder und bedürfen immer einer interdisziplinären Beurteilung und Zusammenarbeit.

Bei etwa 20–30% der Patienten mit dem Erstereignis eines apoplektischen Insults besteht eine bisher nicht bekannte gestörte Glukosetoleranz oder sogar ein manifester Diabetes. Das Rezidivrisiko eines Schlaganfalls ist bei Diabetikern etwa doppelt so hoch.

Bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 besteht im Hinblick auf das Apoplexrisiko kein wesentlicher Unterschied. Bei Diabetes Typ 2 liegt jedoch das relative Risiko wegen der vermehrt vorkommenden Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Vorhofflimmern, Übergewicht und Bewegungsmangel) exponentiell höher.

TIA: wichtiges Warnsignal

Außerordentlich wichtig ist, dass eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) bei Diabetikern genauso als Notfall behandelt werden muss wie ein manifester apoplektischer Insult. Epidemiologisch tritt bei Diabetikern eine TIA zwar seltener auf, es kommt aber viel häufiger bereits beim ersten ischämischen Ereignis zu einem etablierten Infarkt.

Wichtig und weitgehend noch unbekannt ist die Entwicklung einer Demenz nach Schlaganfall. Beim Diabetes Typ 2 ist das Risiko für eine Demenz vom Typ Alzheimer und vom vaskulären Typ erhöht. Nach Schlaganfall ist Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für eine demenzielle Entwicklung und Demenz.

Depressionen beachten!

In der Schlaganfallrehabilitation ist das Auftreten einer Depression bei bis zu 50% der Betroffenen von großer Bedeutung. Es muss wegen der hohen Sterberate und der Möglichkeit einer effektiven Behandlung besonders beachtet werden.

In den letzten Jahren konnte bestätigt werden, dass das Risiko für einen Apoplex und andere vaskuläre Komplikationen bereits bei pathologischer Glukosetoleranz erhöht ist. Offenbar ist der A1C-Wert als Indikator für die Güte der Diabeteseinstellung und den Schweregrad des Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse. Ebenso zeigt die Mikroalbuminurie als Indikator einer endothelialen Dysfunktion und damit für Endorganschäden bei Diabetes eine gute Korrelation zum Schlaganfallrisiko.

Neben der Proteinausscheidung haben auch Risikofaktoren wie Blutdruck und Rauchen einen maßgeblichen Einfluss. Unverzichtbar ist die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) mithilfe hochauflösender B-Mode-Ultraschallverfahren: Eine IMT von etwa 1 cm unterhalb der Bifurkation der A. carotis communis über 0,9 mm ist als pathologisch zu bewerten.

Die Schlaganfalltherapie hat sich mit Einführung von „Stroke-Units“ in Bezug auf Diagnostik, Überwachung, Frühtherapie und -rehabilitation in den letzten 15 Jahren substanziell verbessert. In der Akutphase des Schlaganfalls ist ein genaues Monitoring des Blutzuckers mit strikter Vermeidung von Blutglukosespiegeln über 180 mg/dl ggf. unter Einsatz einer intensivierten Insulintherapie besonders wichtig. Weitere wesentliche Fortschritte sind die systemische Thrombolyse sowie die Sekundärpräventionsbehandlung von Hypertonie, Hyperlipidämie (Statine) und Vorhofflimmern (Antithrombotika), durch die es gelang, das Rezidivrisiko wesentlich zu reduzieren.

Komorbiditäten [nach 3, 4] Schlafstörungen

In den letzten Jahrzehnten sind Schlafstörungen im Hinblick auf ihre physio-

und pathophysiologischen Grundlagen sowie Zusammenhänge mit Diabetes mellitus zunehmend in den Fokus gerückt. Insbesondere bei Diabetes Typ 2 wurden Interaktionen von Schlafstörungen untersucht und die Bedeutung schlafbezogener Bewegungsstörungen (insbesondere Restless-Legs-Syndrom) und weiterer schlafbezogener Regulationsstörungen erkannt. Dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu.

Heute müssen Patienten, insbesondere mit Diabetes Typ 2, hinsichtlich des Schlafverhaltens, der Schlafgewohnheiten, nächtlicher Arbeitsbelastungen sowie Insomnie oder Hypersonniebeschwerden befragt werden.

Zur Selbstbeurteilung existiert ein gut evaluierter Fragebogen (www.DGSM.de). Die Angabe von Schlafstörungen, nächtlichen Wadenkrämpfen, unerklärlichen Weckreaktionen oder Bewegungsdrang in Ruhe, aber auch die Fremdanamnese können hier wegweisend sein.

Bei diagnostischen Unklarheiten sollte die Abklärung in einem Schlaflabor erfolgen (Hinweise unter www.DGSM.de).

Goldstandard der OSAS-Therapie ist die nCPAP-Therapie (Nasal Continuous Positive Air Way Pressure). Unmittelbar nach dem Beginn wurden eine Verbesserung und Stabilisierung der Diabeteseinstellung, Gewichtsabnahme und Beseitigung der Tagesmüdigkeit in kontrollierten Studien beobachtet.

Tabelle 2

Komorbidität bei schmerzhafter Neuropathie

Angststörungen	26,7%
Depressionen	27,8%
Schlafstörungen	23,1%
Chronische Herzinsuffizienz	15,3%
COPD	12,2%
Koronare Herzerkrankung	20,8%
Nephropathie	17,3%
PAVK	24,3%
Retinopathie	13,7%
Andere	20,4%
Patienten mit mehr als einer chronischen Erkrankung	80%

Nach B. Kulzer, N. Hermanns: Der Diabetologe 5, 2009

Die Beziehungen von Schlafstörungen, Übergewicht und Schweregrad einer Glukosetoleranzstörung wurden neuerdings durch eine große Querschnittsstudie mit 2588 Teilnehmern („Sleep Heart Health-Study“) bestätigt (Diabetes Care 2008;31:1001–1006). Dem OSAS kommt bei Diabetes Typ 2 eine hervorragende Stellung zu („Sleep AHEAD Research Group“, Diabetes Care 2009;32:1017–1019) [Anm. des Verfassers].

Trias Depression, Angst- und Schlafstörungen

Das Spektrum der klassischen neuronalen Funktionsstörungen bei diabetischer Neuropathie ist heute erweitert zu sehen (Tabelle 2). In der Praxis sollte bei diabetischer Neuropathie routinemäßig ein solches Screening erfolgen.

Ursache der Trias können insbesondere „Plus“-Symptome wie Schmerzen, Par- und Dysästhesien sein, aber auch „Minus“-Symptome. Daher sollten Diagnostik und Therapie von Depressionen, Angst- und Schlafstörungen fester Bestandteil einer leitliniengerechten Therapie der Polyneuropathie (PNP) sein.

Depressionen, Angst- oder Schlafstörungen kommen bei einer PNP in Abhängigkeit vom Schweregrad bei jedem 2.–4. Patienten vor und beeinträchtigen Lebensqualität, Krankheitsverhalten und Prognose.

Die Angst vor Folgeerkrankungen ist die stärkste krankheitsbezogene Belastung bei Diabetikern. Besonders ausgeprägt ist sie bei schmerzhafter Neuropathie (Tabelle 2). Das therapeutische Vorgehen ist in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft beschrieben. Dazu gehören strukturierte Schulungen zur Krankheitsbewältigung, der Einsatz von Medikamenten mit spezifischen Wirkungen (anxyolytisch, schlaffördernd, schmerzreduzierend) sowie psychotherapeutische Verfahren.

Demenz

Bei den Komorbiditäten kommt heute zusätzlich die Demenzerkrankung mit ins Spiel. So konnte in einer neunjährigen prospektiven Verlaufsstudie bei 1248 über 75 Jahre alten, zunächst demenzfreien Personen in Abhängigkeit vom

Schweregrad des Diabetes und vom Diagnosezeitpunkt etwa dreimal so häufig eine Demenz – vorwiegend vom Alzheimer-Typ – im Vergleich zu den Patienten, die keinen Diabetes mellitus entwickelten, beobachtet werden (Diabetologia 2009;52:1031–1039) [Anm. d. Verfassers].

Ätiologie [nach 5, 6]

Die seit Langem bekannte Glykierung von Proteinen bildet offenbar ein grundlegendes pathogenetisches Prinzip bei diabetischer Polyneuropathie und diabetesspezifischen mikrovaskulären Schädigungen (diabetische Retinopathie und Nephropathie). Aktuelle Forschungen zu Proteinglykierung als allgemeines Schädigungsprinzip haben zu neuen pathogenetischen Erkenntnissen der diabetischen Neuropathie geführt. Sie werden wohl in Zukunft zur Entwicklung ursächlich wirksamer Therapieansätze beitragen.

Wichtigstes Beispiel ist das HbA_{1c} (heute als A1C bezeichnet), das wie andere Serumproteine und viele Gewebsproteine bei Diabetes entsprechend der Stoffwechseleinstellung vermehrt glykiert wird und deshalb auch einen Marker für die Glykierung von Gewebsproteinen darstellt.

Als Glykierung von Proteinen bezeichnet man die irreversible Anbindung von Glukose an Blut- und Gewebsproteine. Da die Glukose während der Lebensdauer des jeweiligen Proteins am Protein akkumuliert, bildet die Glykierung ein endogenes Stoffwechselgedächtnis (metabolic memory).

Rolle der AGE-Produkte

Für die biologische Wirkung ist aber nicht die Glykierung der Proteine verantwortlich, sondern deren Folgeprodukte, die AGE-(Advanced Glycation End-)Products, die ihre Wirkung über einen Rezeptor ausüben. Die Aktivierung dieses Rezeptors RAGE führt zur Induktion von inflammatorisch wirksamen Zytokinen wie z. B. Interleukin-6, die zur Entwicklung vaskulärer Schäden beitragen können.

Die Beteiligung der AGE-RAGE-Achse („AGE-RAGE-Pathway“) mit andauernder Wirkung auf die Zellaktivierung

nimmt nach neuester wissenschaftlicher Meinung eine Schlüsselstellung bei Diabetes und seinen Komplikationen sowie bei Alterungsprozessen, Tumorstadium, Neurodegeneration, autoimmun und infektiösen Prozessen ein (Bierhaus, Nawroth: Diabetologia 2009;52:2251–2263). Wegen der zentralen Rolle von RAGE bei der dauernden Zellaktivierung wurden bisher zahlreiche vielversprechende Untersuchungen an Tiermodellen durchgeführt, um die RAGE-Bildung oder die Bildung seiner Liganden zu blockieren. Dabei haben sich aber bisher noch keine Erfolg versprechenden Therapieansätze am Menschen ergeben.

Schmerzpathogenese

Die Übersicht von Treede [6] zur Schmerzpathogenese betont, dass die Schmerztherapie bei DPN nach wie vor auf klinisch-empirischer Basis beruht. Dabei wird eine an physiologischen Mechanismen der Schmerzpathogenese orientierte Therapie schon lange gefordert. Sie konnte aber bis heute nicht realisiert werden.

Nach wie vor beruhen unsere Kenntnisse zur diabetischen Neuropathie auf zahlreichen Untersuchungen an Tieren, insbesondere an diabetischen Ratten. Systematische Untersuchungen zum Funktionszustand des peripheren und zentralen Nervensystems bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie existieren kaum. Im Vordergrund steht hier die Beurteilung einer Hypästhesie gegenüber Berührung, Vibration und Kälte.

Wichtig ist, dass alle praktisch eingesetzten, leitliniengerechten medikamentösen Therapieoptionen empirisch und nicht aufgrund des Wirkungsmechanismus gefunden wurden. Nach wie vor entsprechen also Tiermodelle nicht dem klinischen Erscheinungsbild beim Patienten. Tiermodelle konzentrieren sich auf gesteigerte Reaktionen, die durch mechanische Reize ausgelöst werden, die aber nur bei weniger als 20% der Patienten relevant sind.

Bei der klinischen Untersuchung stehen häufig Spontanschmerzen und Sensibilitätsausfälle bei Berührung,

Kälte und Nadelreizen im Vordergrund. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass realistischere Tiermodelle über die reinen Hyperalgesiemodelle hinaus von Grundlagenforschern entwickelt werden, sodass eine bessere klinische Charakterisierung neuropathischer Schäden am Patienten gelingt.

Ausblick

Die Neuropathie ist eine Diabeteskomplikation, die über die rein diabetologisch-internistische Sicht hinaus einen großen Überblick über andere medizinische Fachgebiete erfordert.

Der Gastherausgeber möchte sich bei den Autoren der hervorragend gestalteten Übersichten sehr herzlich bedanken. Es ist zu wünschen, dass die nach subjektiver Auswahl gestaltete Artikelfolge dazu beiträgt, den Kenntnisstand über diese manchmal auch heute noch unterschätzte Diabeteskomplikation zu erweitern.

Literatur

1. Keller J. Gastroenterologische Probleme bei diabetischer Neuropathie. Der Diabetologe 2008;4(8):619–628.
2. Heckmann J, Blinzler C, Nowe T, Schwab, S. Der Schlaganfall beim Diabetespatienten. Risikofaktoren, Pathogenese, neue Entwicklungen der Diagnostik und Therapie. Der Diabetologe 2008;4(8):629–637.
3. Lechner C. Diabetes mellitus und Schlafstörungen. Der Diabetologe 2008;4(8):638–646.
4. Kulzer B, Hermanns N. Depression, Angst und Schlafstörungen – wichtige Komorbiditäten der Neuropathie. Der Diabetologe 2009;5(6):350–359.
5. Schleicher E. Stoffwechselgedächtnis, AGE-Bildung und diabetische Langzeitkomplikationen. Der Diabetologe 2009;5(6):338–343.
6. Treede RD. Vom Tiermodell zur Diabeteskomplikation. Gibt es eine an der Schmerzpathogenese orientierte Therapie bei diabetischer Polyneuropathie? Der Diabetologe 2009;5(6):344–349.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Manfred Haslbeck, Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München-Neuherberg, Ingolstädter Landstraße 1, D-85764 Neuherberg und Internistische Praxisgemeinschaft, Humboldtstr. 27, D-81543 München

Keywords

Diabetic Neuropathies (Part 2): Complications, Comorbidities and Etiology
Gastroenteropathy – Stroke – Sleep Disorders – Pain – Pathogenesis