

Unterschätzt und zu wenig bekannt

Gastrointestinale Komplikationen und Komorbiditäten bei Diabetes

VON M. HUMMEL

Während sich die meisten Ärzte der mikro- und makrovaskulären Folgen des Diabetes sowie der peripheren Neuropathie bewusst sind, werden die Zusammenhänge zwischen Diabetes und gastrointestinalen Erkrankungen unterschätzt. Im folgenden Beitrag wird die diabetische Gastroparese als Komplikation am autonomen Nervensystem, die Zöliakie als gehäufte Begleiterkrankung des Typ-1-Diabetes und die Assoziation von Typ-2-Diabetes und Kolonkarzinom diskutiert.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

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.

**Priv.-Doz. Dr. med.
Michael Hummel**

Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie
und Suchtmedizin,
Klinikum Schwabing,
München



Diabetische Gastroparese

5–12% der Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zeigen Symptome, die mit einer gestörten Magenentleerung vereinbar sind. Bei 30–65% der Personen mit Langzeitdiabetes ist die Gastroparese szintigrafisch nachweisbar [1, 2].

Klinische Hinweise

- Lange Diabetesdauer
- Das Vorhandensein einer sensomotorischen peripheren Neuropathie oder einer kardialen autonomen Neuropathie oder
- anderer autonomer Störungen (Erektionsstörung, Blasenentleerungsstörung, neurogen bedingte Diarrhö) ebenso wie
- postprandiale Hypoglykämien und Stoffwechselschwankungen.

Allerdings ist die Gastroparese oft klinisch stumm, und die Korrelation der Symptome mit der messbaren Magenentleerungsgeschwindigkeit ist relativ gering [3]. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Symptome bei Gastroparese zusammen.

Diagnostik und Therapie

Als diagnostischer Goldstandard gilt die Magenfunktionsszintigrafie. Alle anderen Methoden sind weniger sensitiv und spezifisch (Atemgasdiagnostik, radiologische Untersuchungen, Sonografie).

Pathophysiologisch sind nicht alle Aspekte dieser Komplikation aufgeklärt. Wichtige funktionelle Komponenten sind aber eine Verminderung der postprandialen Antrummotilität, eine gestörte antroduodenale Koordination und eine Dysfunktion des Pylorus [3, 4]. Ursächlich sind eine vagale autonome Neuropathie und eventuell Veränderungen der Schrittmacherzellen, der Cajal-Zellen [5].

Entsprechend den Leitlinien der American Motility Society und der American Gastroenterological Association wird die Gastroparese nach einem Stufenschema behandelt [6, 7]. Grund-

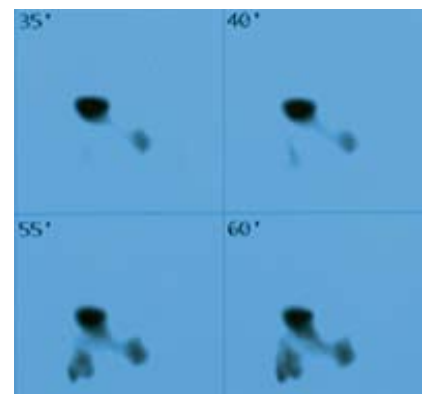
lage der Therapie bilden Allgemeinmaßnahmen wie das Verteilen mehrerer kleiner, fett- und ballaststoffarmer Mahlzeiten über den Tag, das gründliche Kauen der Nahrung, die Zufuhr von flüssiger Nahrung und das Einhalten einer aufrechten Körperhaltung in zumindest den ersten 30 Minuten nach der Mahlzeiteinnahme (Tabelle 2, S. 46). Zu den Basismaßnahmen gehört auch die Optimierung der Blutzuckerstoffwechsellage, da diese einen Einfluss auf die Magenentleerung hat [1, 3, 8].

Medikamentöse Therapie

Medikamentöses Mittel der Wahl ist bei milder Symptomatik zum einem das antiemetisch und prokinetisch wirkende Metoclopramid, das in einer Dosis von 10 mg zu jeder Hauptmahlzeit verabreicht wird [9]. Allerdings ist die Wirksamkeit dieser Substanz nur für einige Wochen belegt, und verschiedene uner-

Tabelle 1
Symptome bei diabetischer Gastroparese

- Übelkeit, Erbrechen
- Blähungen, Völlegefühl
- Frühzeitiges Sättigungsgefühl
- Dyspeptische Symptome (GI-Blutung)
- Gewichtsverlust, Anorexie
- Postprandiale Hypoglykämien, „Brittle-Diabetes“
- Erhebliche psychische Belastung



Verzögerte Magenentleerung bei Gastroparese (Magenfunktionsszintigrafie).

wünschte Wirkungen wie Hyperprolaktinämie und zentralnervöse Störungen (extrapyramidale Symptome, Dyskinesien, Sedierung) limitieren den Einsatz.

Alternativ kann Domperidon gegeben werden [10, 11], das ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Metoclopramid aufweist, von der Wirkungsstärke aber mit diesem vergleichbar ist [11]. Die Dosierung liegt bei zwei- bis viermal täglich 10–20 mg.

Bei moderater Symptomatik ist intravenöses Erythromycin (250–750 mg/d) durch die Stimulation von Motilinrezeptoren in der Behandlung der akuten Gastroparese effektiv, weist aber eine rasche Toleranzentwicklung auf.

Der prokinetische 5-HT₄-Rezeptorantagonist Cisaprid ist wegen teils letaler kardialer Rhythmusstörungen nicht mehr zugelassen.

Bei schwerer klinischer Symptomatik wird neben Nahrungersatz und flüssiger Nahrung die Kombination der erstgenannten Medikamente mit den Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonisten Odansetron oder Granisetron vorgeschlagen (intravenöse Gabe möglich).

Benzodiazepine werden gern bei agitierten Patienten mit Gastroparese auch antiemetisch eingesetzt. Die Effizienz bei diabetischer Gastroparese ist aber nicht klar.

Nicht pharmakologische Optionen

Als nicht pharmakologische Therapieoptionen stehen bei ausgeprägter symptomatischer diabetischer Gastroparese folgende Optionen zur Wahl:

- perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ),
- chirurgische Intervention,
- Magenschrittmacher und
- intrapylorische Injektion von Botulinustoxin.

Die chirurgische Intervention (Gastrektomie, Gastrojejunostomie) stellt eine allerletzte Option dar, ist aber hinsichtlich ihrer Effizienz schlecht belegt und mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden [12].

Einen vergleichsweise kleineren Eingriff stellt die Anlage eines hochfrequent stimulierenden Magenschrittmachers dar. Das derzeit verfügbare

System (Enterra™, Medtronic) wird in einer Hauttasche deponiert, die Elektroden werden im Abstand von 1 cm in der Serosa an der großen Kurvatur des Magenkorpus platziert.

Eine neue Alternative bei schwerer symptomatischer diabetischer Gastroparese stellt die Injektion von Botulinustoxin in den Pylorus im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) dar. Manometrische Messungen bei diabetischer Gastroparese konnten einen erhöhten Pylorustonius bzw. einen Pylorusspasmus nachweisen [13]. Botulinustoxin ist ein potenter Hemmer der neuromuskulären Übertragung und wird bei spastischen Erkrankungen der Skelettmuskulatur erfolgreich eingesetzt. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Botulinustoxin die Kontraktilität des glatten Pylorusmuskels reduziert [14]. In der Regel werden 100 bis 200 Einheiten der Substanz

fraktioniert in den glatten Muskel des Pylorus injiziert (Kosten für 100 Einheiten BOTOX®: 349,67 €). Die Wirksamkeit setzt in der ersten Woche nach der Intervention ein und hält für vier bis sechs Monate an. Dann muss die Injektion wiederholt werden [15–19].

Diabetes und Zöliakie

Die Prävalenz der Zöliakie (alternativer Terminus: glutensensitive Sprue) bei Typ-1-Diabetikern liegt in Deutschland bei ca. 5% und ist somit 15-mal so hoch wie in der Normalbevölkerung [20]. Die Ursache der engen Assoziation der beiden Autoimmunerkrankungen ist noch ungeklärt. Sicherlich spielen aber gemeinsame HLA-Risiko-Allele eine Rolle [21]. Bei Typ-2-Diabetes hingegen findet sich keine erhöhte Zahl an Personen mit Zöliakie.

Die Zöliakie ist bei Typ-1-Diabetikern eine stark unterdiagnostizierte Er-

Tabelle 2

Praktische Empfehlungen bei diabetischer Gastroparese	
<p>Ernährung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kleine Portionen werden bei diabetischer Gastroparese i. d. R. besser vertragen. Deshalb sechs bis acht kleine, anstatt zwei bis drei große Mahlzeiten am Tag essen. – Fett- und ballaststoffreiche Gerichte verweilen lange im Magen. Es ist daher empfehlenswert, auf eine fettarme Zubereitung der Speisen zu achten, und ballaststoffreiche Lebensmittel wie z. B. Vollkornprodukte etc. zu meiden. – Weiche bis flüssige Lebensmittel können den Magen schneller passieren als feste Nahrungsmittel. Gerichte so zuzubereiten, dass sie möglichst weich oder flüssig sind (z. B. statt Kartoffeln besser Kartoffelbrei, pürierte Gerichte oder Suppen). Feste Speisen sollten gut gekaut werden. – Nach dem Essen mindestens eine halbe Stunde in aufrechter Haltung verweilen. – Falls öfter Unterzuckerungen nach dem Essen auftreten, kann es hilfreich sein, ein Glas Saft oder gezuckerte Limonade zur Mahlzeit zu trinken. 	<ul style="list-style-type: none"> – Im Unterzucker auf flüssige Kohlenhydrate wie Saft, Cola oder Limonade zurückgreifen, da diese schneller wirken können. – Alkoholische Getränke sind besonders ungünstig, da diese die Magenbewegung noch weiter verlangsamen. <p>Insulinbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Es kann sinnvoll sein, keinen Spritz-Ess-Abstand einzuhalten oder auch das Insulin erst nach dem Essen zu spritzen. Ebenso ist es möglich, die Insulindosis aufzuteilen. D. h., ein Teil der Dosis wird sofort, der Rest erst nach einiger Zeit gespritzt. Solche Maßnahmen sind von der Insulinart und dem Blutzucker Verlauf abhängig. Deshalb ist eine individuelle Absprache wichtig. – Bei Insulinpumpentherapie besteht bei einigen Modellen zusätzlich die Option, den Bolus je nach Blutzucker Verlauf zu verzögern. Das bedeutet, Insulin über mehrere Stunden von der Insulinpumpe abgegeben und so der verlangsamten Magenentleerung angepasst. Diese Möglichkeiten sollten mit dem Diabetologen erörtert werden.

krankung, da viele der Betroffenen keine oder nur diskrete klinische Zeichen der Zöliakie aufweisen. Sie leiden unter der sogenannten silenten Form [22].

Die Zöliakie tritt zumeist nach der Manifestation des Diabetes auf. Personen mit Typ-1-Diabetes und Zöliakie unterscheiden sich von Personen, die lediglich an Typ-1-Diabetes erkrankt sind. Die aus drei großen europäischen Studien stammenden Daten zeigen, dass Personen mit beiden Erkrankungen kleiner sind, ein geringeres Alter bei Diabetesmanifestation haben, häufiger an Schilddrüsenerkrankungen leiden und doppelt so häufig Mädchen wie Jungen betroffen sind [23–25].

Diagnostik der Zöliakie

Der wichtigste Schritt ist, bei oft untypischer und unspezifischer klinischer Symptomatik überhaupt an eine Zöliakie zu denken. Das regelmäßige Anti-

körperscreening auf Zöliakie – mit einem IgA-Transglutaminase-A-Assay – wird von der Sektion Pädiatrie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) für Typ-1-Diabetiker empfohlen [20, 31–33]. Das NIH (National Institutes of Health) hingegen empfiehlt kein Routinescreening, die ADA (amerikanische Diabetes-Gesellschaft) ein Screening bei Diabetesmanifestation und bei Symptomen.

Zumindest bei schwer einstellbaren, sogenannten „Brittle“-Diabetikern, Typ-1-Diabetikern mit Neuropathie oder mit diskreten Symptomen wie Anämie sollte immer an eine Zöliakie gedacht und im ersten Schritt die Antikörperdiagnostik durchgeführt werden. Die IgA-Transglutaminase-A-Antikörper haben die Endomysium-Antikörper und die Gliadin-Antikörper im Screening abgelöst.

Zusätzlich sollte immer das Gesamt-IgA untersucht werden, da ca. 2% der

Kinder mit Zöliakie zusätzlich einen IgA-Mangel haben. Bei positiven Antikörpern ist die Biopsie im Rahmen einer ÖGD zur Sicherung der Diagnose Zöliakie zwingend.

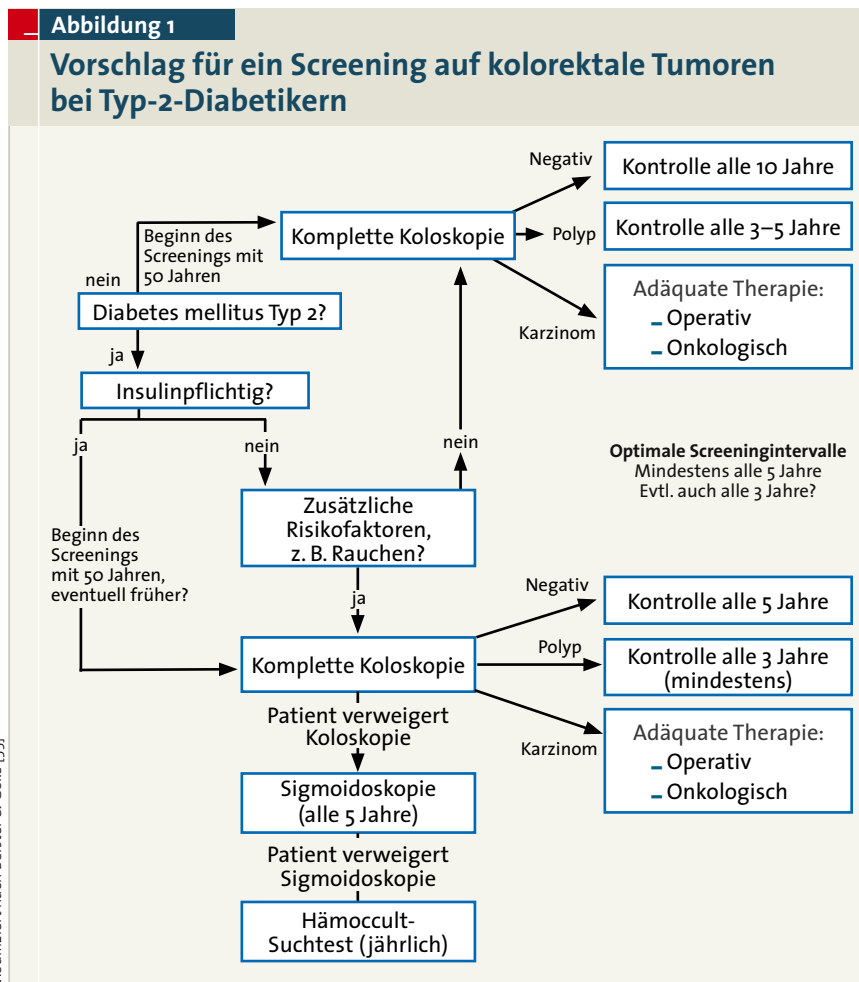
Therapie der Zöliakie

Sie besteht in der lebenslangen glutenfreien Diät (GFD). Eine gute initiale Ernährungsberatung und Schulung ist ausschlaggebend für den Erfolg der Behandlung. Die Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V. (www.dzg-online.de) steht den Betroffenen mit Infomaterial unterstützend zur Seite.

Der Wert der früh gestellten Diagnose Zöliakie bei Typ-1-Diabetes liegt darin, dass durch die Behandlung mit GFD nicht nur die Diabeseinstellung stabilisiert und verbessert werden kann, sondern es werden auch mögliche Folgeerkrankungen der Zöliakie verhindert. Das Risiko der zöliakieassoziierten Malignome (v. a. Lymphome des Dünndarms) wird durch die GFD signifikant gesenkt. Aber auch weitere Komplikationen wie Wachstumsstörungen bei Kindern, Osteopenie, Osteoporose, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Anämie, neurologische Störungen, erhöhtes Abortrisiko und Infertilität können vermieden werden bzw. sind reversibel [21, 29, 30]. Interessanterweise zeigt sich auch, dass durch eine frühzeitige GFD die Entstehung weiterer Autoimmunerkrankungen verhindert werden kann [31]. Dies unterstützt die These, dass Gluten auch in der Pathogenese von anderen Autoimmunerkrankungen – insbesondere dem Typ-1-Diabetes – eine Rolle als externer Trigger spielt [32, 33].

Diabetes und Kolonkarzinom

Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung um 34% erhöht, bei Insulin spritzenden Typ-2-Diabetikern sogar 2,1-fach (für Typ-1-Diabetiker gibt es keine ausreichenden Daten) [32]. Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Kolon-Karzinogenese wurde sowohl in Experimenten an Zellen wie an Tieren nachgewiesen. Beim Menschen zeigen Case-Control-



Modifiziert nach Berster & Cöke [33]

Studien und Metaanalysen, dass Typ-2-Diabetiker mit Insulintherapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Tumors haben [32–36]. Die Höhe des Risikos korrelierte mit der Dauer der Insulintherapie.

Erhöhtes Karzinomrisiko für Insulin glargin?

Aktuelle Untersuchungen aus dem Jahr 2009 zeigen für Insulin glargin kein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko im Vergleich zu humanem Insulin [37]. Interessanterweise bewirkt aber Metformin möglicherweise eine Reduktion dieses Risikos. Die Hyperinsulinämie-Hypothese beinhaltet, dass für das kolorektale Tumorrisiko erhöhte Insulinspiegel und erhöhte Spiegel von freiem IGF-1 verantwortlich sind, die zu rascherer Proliferation und zu einem Überlebensvorteil transformierter Kolonkarzinomzellen führen.

Eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern ist meist dann erforderlich, wenn mit oralen Antidiabetika keine zufriedenstellende Einstellung mehr möglich ist. Das spiegelt sich oft in einer gesteigerten Insulinresistenz wider. Diese wird wiederum durch Übergewicht, Bewegungsmangel und kalorien- und fettreiches Essen begünstigt, welche ihrerseits Risikofaktoren für kolorektale Karzinome darstellen (Abb. 2).

Generell steigt in der Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter das Kolonkarzinomrisiko. Da sich aber in der Gruppe der insulinbehandelten Typ-2-Diabetiker mit der Dauer der Insulinbehandlung das zusätzliche relative Risiko erhöht, ist diese Subgruppe prädestiniert für eine besonders intensive Vorsorge.

Experten wie die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. B. Göke, München-Großhadern, leiten daraus die Empfehlung ab, bei allen Patienten mit neu aufgetretenem Typ-2-Diabetes, insbesondere aber bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern, in verkürzten Abständen Screening-Koloskopien durchzuführen (Abb. 1, S. xx) [33]. Da die meisten Patienten über 50 Jahre alt sind, ist oft bereits aufgrund des generellen Bevölkerungsrisikos eine Indikation zum Screening gegeben. Bei Patienten unter 50 Jahren wird aufgrund des Risikoprofils und dem zu erwartendem weiteren Risikoanstieg unter Insulintherapie ebenfalls zu einer Koloskopie geraten.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH und Institut für Diabetesforschung, Kölner Platz 1, D-80804 München, E-Mail: Michael.Hummel@lrz.uni-muenchen.de

Fazit für die Praxis

Bei Diabetes können Komplikationen und Begleiterkrankungen im Gastrointestinaltrakt auftreten.

1 Eine verzögerte Magenentleerung ist eine häufige, durch Schädigung des autonomen Nervensystems bedingte Komplikation bei Langzeitdiabetes. Blutzucker(BZ-)Schwankungen, Hypoglykämien typischerweise nach der Mahlzeit, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen kennzeichnen die symptomatische Form. Eine gute Anamnese und ggf. eine Magenfunktionsszintigrafie führen zur Diagnose. Zumeist lässt sich die Gastroparese mit Allgemeinmaßnahmen sowie medikamentös mit Prokinetika gut behandeln. Nur bei therapierefraktären Formen werden neue Optionen wie Botulinustoxin-Injektionen in den Pylorus oder Magenschrittmacher notwendig.

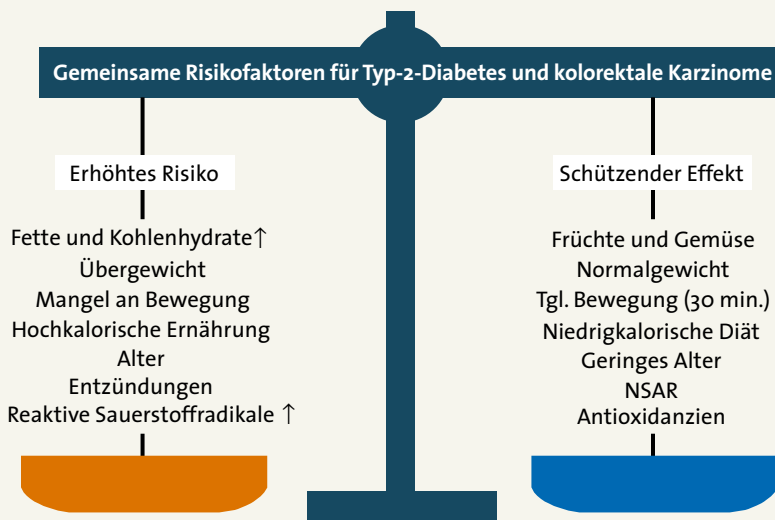
2 Eine Zöliakie tritt bei 5% der Typ-1-Diabetiker begleitend auf. Sie präsentiert sich aber meist nicht in der klassischen Form mit Bauchschmerzen und Durchfällen, sondern mit diskreten Symptomen wie schwankenden BZ-Werten oder Anämie, Wachstumsverzögerung bzw. Osteoporose oder gar ganz symptomlos. Gescreent wird mit dem IgA-Transglutaminase-A-Antikörpertest. Die definitive Diagnose kann nur durch eine Dünndarmbiopsie gestellt werden. Die glutenfreie Diät behebt die Symptome rasch, stabilisiert den BZ-Stoffwechsel und reduziert das Risiko für die Entstehung weiterer Autoimmunerkrankungen.

3 Kolorektale Karzinome treten bei Typ-2-Diabetes gehäuft auf. Weder die genaue Ursache noch die definitive Screeningstrategie sind bisher abschließend geklärt. Insbesondere Insulin spritzende Diabetiker sollten aber frühzeitig und regelmäßig an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Keywords

Gastrointestinal Complications of Diabetes mellitus – an Overview
Diabetes – Celiac disease – Gastroparesis – Colorectal Carcinoma

Abbildung 2



Modifiziert nach Berster & Göke [33]