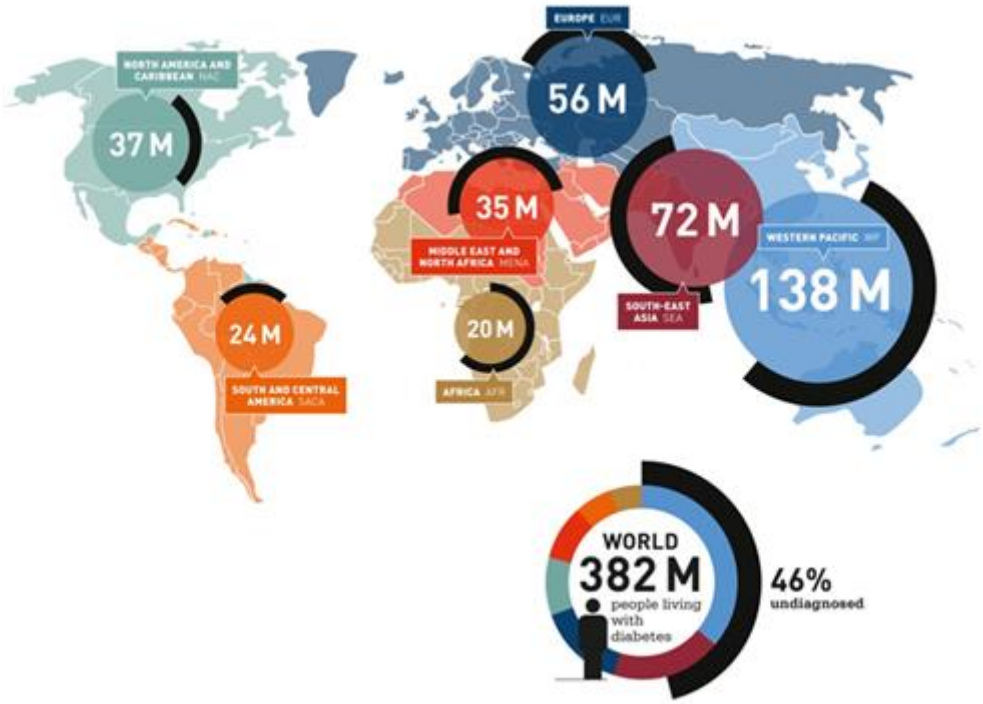
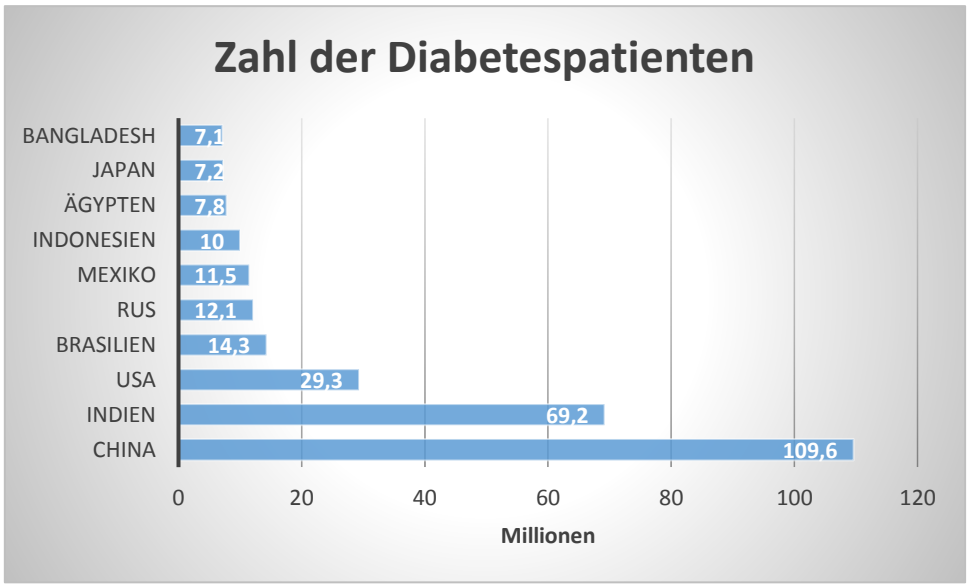
Diabetes mellitus

1. Allgemeines

Laut dem Atlas der International Diabetes Federation litten 2013 weltweit etwa 382 Millionen Menschen an Diabetes mellitus, wobei es regional große Unterschiede gibt:

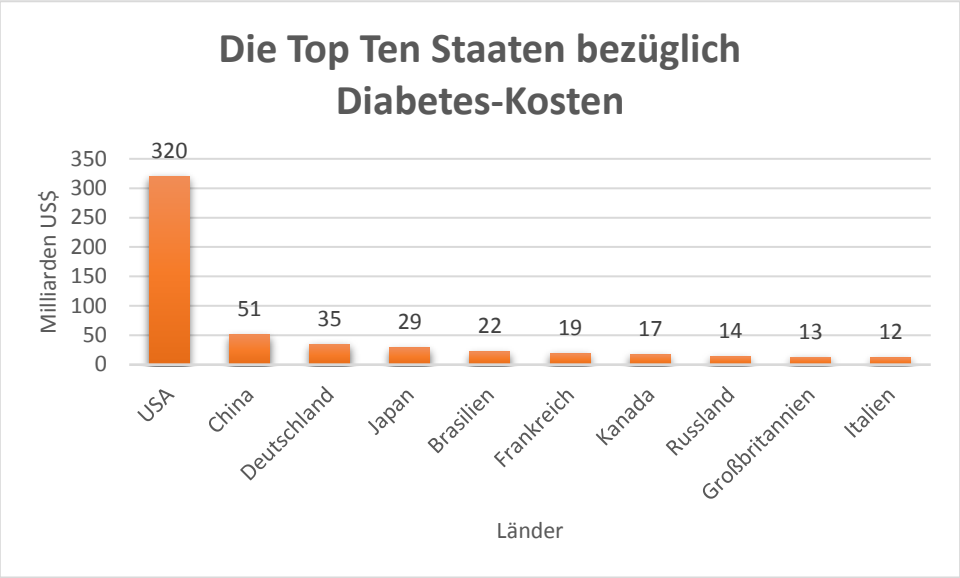


Die Top Ten der Staaten mit den meisten Diabeteskranken sind:

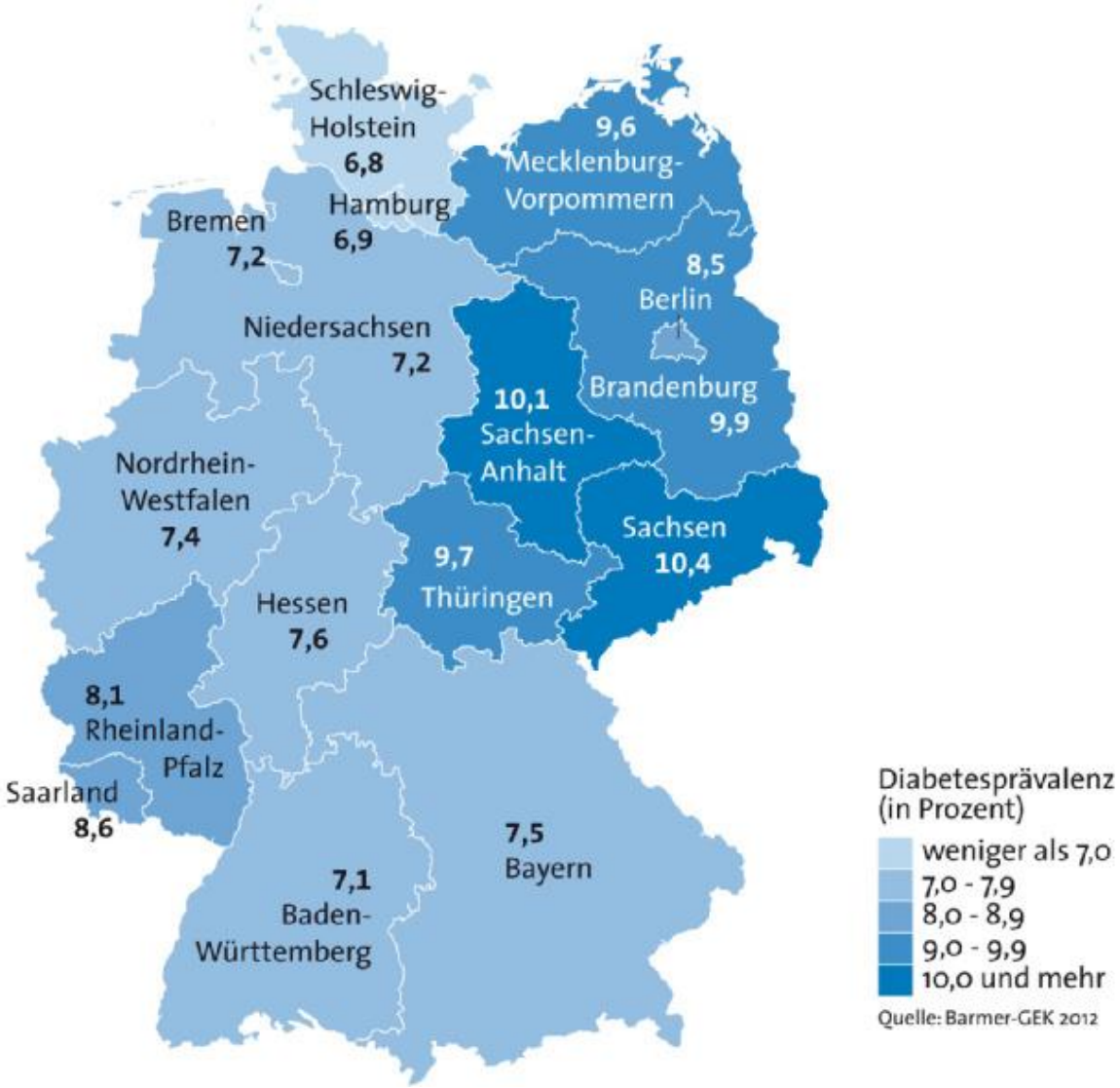


Insgesamt leiden ca. 8,5 % der Weltbevölkerung an Diabetes. Nach vorsichtigen Schätzungen werden im Jahr 2030 ca. 552 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein, wobei die meisten Erkrankungen im Asiatisch-Pazifischen Raum vorkommen werden.

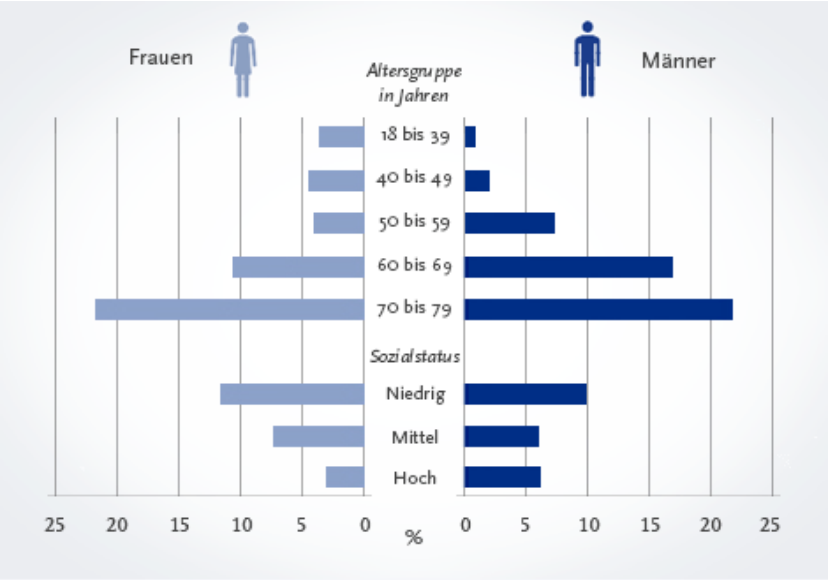
Betrachtet man die Gesundheitsaufwendungen für Diabetes ergibt sich ein anderes Bild. Hier spiegelt sich die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit wieder, die entsprechende Geldbeträge in das Gesundheitswesen investieren können:



Heutzutage zählt Diabetes nicht nur zu den Volkskrankheiten, man kann sogar von einer weltweiten Diabetesepidemie sprechen. Der Diabetikeranteil an der Bevölkerung in Deutschland beträgt derzeit etwa 8,3 % - Tendenz stagnierend.



Jeder Diabeteskranke verursacht pro Jahr Kosten in Höhe von ca. 5000 €. Dazu kommen ggf. noch Kosten für Frühverrentung und Arbeitsunfähigkeit. Insgesamt ergeben sich jährlich Kosten von etwa 63 Milliarden €. Jeden Tag erkranken in Deutschland ca. 1000 Menschen neu an Diabetes, alle 20 Minuten stirbt ein Patient an den Folgen der Zuckerkrankheit. Die Lebenserwartung von Diabetikern ist im Vergleich zu Nicht-Diabetikern um bis zu 6 Jahren verkürzt.
Betrachtet man die folgende Grafik des Robert-Koch Instituts, so ergibt sich, dass die Diabeteshäufigkeit mit dem 60. Lebensjahr deutlich zunimmt. Etwa jeder 5. Bundesbürger zwischen dem 70- und 80. Lebensjahr hat Diabetes. Außerdem nimmt die Diabetesprävalenz mit fallendem Sozialstatus zu, insbesondere bei Frauen:



Quelle: *© Robert Koch-Institut 2016, Studie DEGS1, Erhebung 2008–2011*

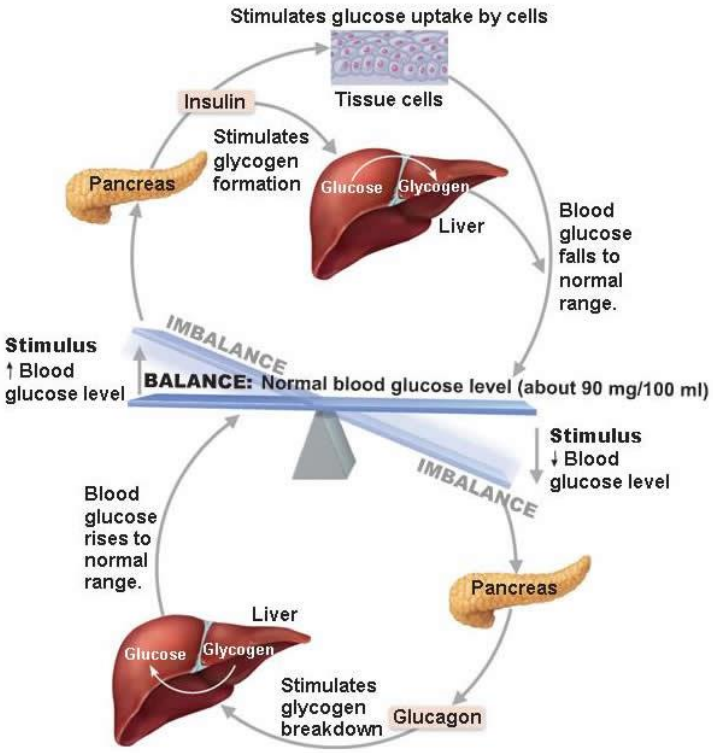
2. Insulin und Glucagon – Funktion und Wirkung auf den Blutzuckerspiegel

Insulin ist ein Polypeptid, das aus 2 Proteinsträngen A und B besteht, die durch Disulfidbrücken der Aminosäure Cystein zusammengehalten werden. Das lebenswichtige Hormon wird in den Beta-Zellen des Pankreas gebildet. Zusammen mit Glucagon ist es für die Regelung des Glucosegehalts im Blut verantwortlich.
Nach Aufnahme von Kohlenhydraten steigt der Zuckerspiegel im Blut an. Die β-Zellen der Bauchspeicheldrüse sezernieren jetzt Insulin, das folgende Effekte hat:

1) In der Muskulatur und im Fettgewebe werden vermehrt GLUT4 aktiviert. Das sind Carrier-Proteine, die dafür sorgen, dass Glucose aus dem Blut mittels passiver Diffusion in die Körperzellen transportiert werden kann. Es erhöht sich also nicht die Permeabilität der Zellmembran, sondern die Zahl der insulinabhängigen „Glucosetransporter“. Insulinabhängig bedeutet, dass GLUT4 durch andere Moleküle weder aktivierbar oder inaktivierbar ist. Die in die Zellen transportierte Glucose wird entweder zur Energiegewinnung verbrannt, als Glycogen in der Leber und im Muskelgewebe gespeichert oder zu Fett umgebaut und dann in den Adipozyten gespeichert. Der Einstrom von Glucose in die Zellen hält solange an, bis der Blutzuckerspiegel wieder den Normalwert erreicht hat.

2) Sinkt der Blutzuckerspiegel im Laufe der Zeit unter den Normalwert ab, so wird verstärkt Glucose in das Blut abgegeben. Dies kann auf verschiedene Arten geschehen:

- Synthese von Glucose aus Aminosäuren, Laktat und Glyzerin. Dieser sehr langsame Vorgang tritt vor allem bei Hunger und Dauerbelastungen ein
- Hungergefühl und Nahrungsaufnahme, um erneut an Glucose zu gelangen.
- Abbau von Glycogen aus der Leber zu Glucose. Das Glykogen in den Muskeln wird nur bei Muskelarbeit direkt im Muskel verbrannt und nicht in den Blutkreislauf abgegeben.



Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

Hierzu wird im Pankreas das Peptidhormon Glucagon aus den Precursoren Präglucagon und Präproglucagon In den Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet. Kommt es zu einer Reduktion des Blutzuckers durch Insulin oder der Zufuhr einer größeren Menge an Proteinen, so wird Glucagon von den α-Zellen in die Blutbahn sezerniert, wo es frei vorliegt. In der Leber wird das Enzym Glykogenphosphorylase phosphoryliert, das den Glykogenabbau stimuliert und die Glykogensynthese hemmt. Neben der Steigerung dieser Glykogenolyse tritt auch eine Synthese von Glucose (Gluconeogenese) aus Aminosäuren ein. Glucagon hat also eine proteinkatabole Wirkung, was zum Anstieg von Harnstoff im Blut führt. Zudem werden bestimmte Lipasen aktiviert, was zu einer Erhöhung der Fettsäuren im Blut führt. Insulin und Glucagon wirken demnach antagonistisch.

Vermag der Körper nicht einen normalen Blutzuckerspiegel unter nüchternen Bedingungen oder nach einer Mahlzeit aufrechtzuerhalten, so spricht man von Diabetes als einer Störung des Zuckerstoffwechsels, die Auswirkungen auf den ganzen Körper hat.

Blutzuckerwerte werden in mg/dl oder in mmol/l angegeben, wobei die Beziehung gilt:

1 mmol/l = 18,02 mg/dl

Oft wird auch der HbA_{1C} – Wert vermittelt, der den Gehalt an glykierten Hämoglobin in den Erythrozyten angibt, was eine Bestimmung der Blutglucosekonzentration der letzten 3 Monate erlaubt. Deshalb spricht man auch vom Blutzuckergedächtnis oder Langzeit-Blutzucker. Der Sinn liegt darin, dass Glucose sich konzentrationsabhängig an Hämoglobin anlagert. Es bildet sich in einem ersten reversiblen Reaktionsschritt schnell ein Aldimin, das sich dann langsam in ein Ketoamin umlagert (HbA1C). Da diese Umlagerung irreversibel ist, wird die Präsenz des Ketoamins nur durch die Lebensdauer der Erythrozyten bestimmt, die in der Regel 120 Tage beträgt. Die Umrechnung des Blutglucosewertes in glykiertes Hämoglobin HbA_{1C} erfolgt durch die beiden Formeln

I. HbA_{1C} [%] = (Mittlerer Blutzucker [mg/dl] + 86) / 33,3
II. HbA_{1C} [%] = (Mittlerer Blutzucker(Plasma) [mg/dl] + 77,3) / 35,6

Gemäß den Leitlinien der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) aus dem Jahr 2012 gelten für den Normbereich bzw. die Diabeteseinstufung folgende Werte:

Messung		**Normbereich**	**Prädiabetes**	**Diabetes mellitus**
Nüchtern		< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	100 – 126 mg/dl 5,6 – 7,0 mmol/l	> 126 mg/dl > 7,0 mmol/l
2h nach d. Essen bzw. OGGT	**Kapillär**	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	140 – 200 mg/dl 7,8 – 11,1 mmol/l	> 200 mg/dl > 11,1 mmol/l
	Venös	< 120 mg/dl < 7,0 mmol/l	120 – 180 mg/dl 7,0 – 10,0 mmol/l	> 180 mg/dl > 10,0 mmol/l
HbA_{1C}		< 6,5 %	6,5 % – 7,5 %	> 7,5 %

3. Diabeteseinteilung

Man unterscheidet nach primärer und sekundärer Genese. Zur primären Genese gehören:

- Typ I
- Typ II
- MODY, TYP III
- MRDM
- Schwangerschaft

Sekundäre Genese bedeutet, dass dem Diabetes eine andere, primäre Grunderkrankung vorausgeht, z.B.

- Infektionskrankheiten
- Endokrinopathien
- Hämochromatose
- Intoxikationen
- Pankreasverlust

Diabetes Typ I

Prinzipiell kann der Diabetes Typ I in jedem Lebensalter vorkommen, allerdings tritt er gehäuft im Kindes- und Jugendalter (Typ Ia) auf und wird dann als juveniler Diabetes bezeichnet. Typ Ib, manifestiert sich bis zum 35. Lebensjahr. Nicht zu übersehen ist auch ein gehäuftes Auftreten dieses Typs bei Menschen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.
Der Diabetes Typ I betrifft ca. 0,3 % der Bevölkerung ohne Unterscheidung der Geschlechter. Dieser Typ ist eine genetisch prädisponierte Autoimmunerkrankung. Es kommt im Rahmen einer Insulitis zu einer entzündlichen Zerstörung der insulinproduzierenden β-Zellen des Pankreas mit anschließendem Insulinmangel. Die Krankheit verläuft schnell und manifestiert sich in folgenden Symptomen:
- Starker Durst
- Häufiges Trinken und Wasserlassen
- Hyperglykämie
- Heißhungerattacken und Gewichtsverlust
- Physische Erschöpfung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind meist schon 70-80 % der β-Zellen zerstört, so dass der Patient lebenslang Insulin spritzen muss. Therapieziel ist stets eine Normalisierung des Blutglucosespiegels zwischen 80 und 120 mg/dl zu erreichen.

Diabetes Typ II

Es handelt sich um den sogenannten Erwachsenen- oder Altersdiabetes. Er tritt gehäuft familiär auf und kann sowohl übergewichtige (Typ IIb) als auch normalgewichtige (Typ IIa) Menschen betreffen. Die Insulinsekretion ist zunächst normal. Da die Glucoseverwertung im Laufe der Zeit immer schlechter funktioniert, kommt es zu einem langsamen aber permanenten Anstieg der Insulinproduktion. Oftmals tritt mit zunehmender Krankheitsdauer eine Wirkabschwächung des Insulins ein, so dass es zu einem Hyperinsulinismus mit Insulinresistenz kommt. Da der Diabetes Typ II ziemlich langsam und symptomarm verläuft, kann bei Diagnosestellung bereits jahrelang eine Hyperglykämie bestehen (Zufallsbefund!). Dieser Diabetestyp nimmt mit steigendem Lebensalter zu und bevorzugt das weibliche Geschlecht.

Differentialdiagnose des Diabetes mellitus		
Kriterium	**Typ I**	**Typ II**
Alter	Meistens unter 40	Meistens über 40
Häufigkeit (%)	90	3
Verlauf	Akut bis subakut	langsam
Genetische Disposition (%)	5-7	40
Symptome	Ausgeprägt	Oftmals keine
Insulinbildung	Reduziert oder fehlend	Hoch
Insulinresistenz	Keine	Häufig
Therapie	Insulin	Ernährung, Bewegung, Evtl. Gewichtsreduktion, OM

Es kommt vor, dass gerade bei älteren Patienten ein Diabetes Typ II diagnostiziert wird, umso mehr, da sich die Hyperglykämie nur langsam entwickelt hat. Es muss stets daran gedacht werden, dass es sich auch um einen Diabetes des Typs I handeln kann, insbesondere

wenn sich der Insulinmangel rapide verschlechtert. Man spricht in diesem Fall von LADA, dem Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood. Es versteht sich von selbst, dass eine Autoimmunerkrankung wie dieser Diabetes unabhängig vom Körpergewicht verläuft.

MODY, Typ III

MODY ist die Abkürzung für **Maturity Onset Diabetes of the Young**, also einem „Jugenddiabetes, der bei Erwachsenen auftritt". Heutzutage spricht man vom Diabetes Typ III. Häufig tritt dieser Diabetes (familiär gehäuft) schon unbemerkt in der Kindheit oder sogar im Neugeborenenalter auf. Circa drei bis fünf Prozent aller Diabetiker haben einen Diabetes Typ III.
Die Patienten sind vorwiegend normalgewichtig. Obwohl weder eine Insulinresistenz noch ein metabolisches Syndrom vorliegen, fallen nach den Mahlzeiten hohe Blutzuckerwerte auf. Bewegungsmangel und Fehlernährung beeinflussen die Krankheit nicht. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zum Diabetes Typ I ist nicht einfach. Im Gegensatz zum juvenilen Diabetes beginnt MODY schleichend und spricht auch auf Antidiabetika sowie Insulin sehr gut an. Da MODY keine Autoimmunerkrankung ist, finden sich im Blut auch keine Insulinantikörper. Den sichersten Nachweis erhält man durch eine DNA-Sequenzierung.

MODY wird autosomal-dominant vererbt und hat als Ursache eine Mutation von Genen des Glukosestoffwechsels. Ein Teil dieser Gene ist für die Codierung und damit die Synthese von bestimmten Transkriptionsfaktoren zuständig, z.B. dem Insulin promoter factor-1, HNF-4α, Pax4 usw. Die Mutierung der Gene bewirkt in der Regel eine Störung der Insulinproduktion und/oder der Differenzierung des Pankreas. In einigen Fällen kommt es auch zur Störung der Glycogensynthese in der Leber. Je nachdem, welches Gen betroffen ist, kann es zu weiteren Schäden kommen, insbesondere Veränderungen an den Genitalien, Nierenzysten, Störungen des Fettstoffwechsels oder Glucosurie aufgrund einer herabgesetzten Schwelle für Zucker in den Nieren.
Bis jetzt sind elf Formen des MODY-Diabetes beschrieben worden, die sich in den Gendefekten und deren Auswirkungen unterscheiden. MODY-Formen kommen sehr selten vor, von einigen Formen sind nur Einzelfälle beschrieben, von anderen sind nur wenige Familien betroffen.

MRDM

Malnutrition-related Diabetes Mellitus ist ein sehr seltener Diabetestyp, der nur nach langandauernder Fehlernährung entsteht. Er wird auch als tropischer Diabetes bezeichnet, wurde das erste Mal 1963 in Indien beschrieben und zeichnet sich durch Insulinresistenz, dem Absterben von β-Zellen und Hyperglykämie aus. Die Patienten sind jung und extrem schlank. Sie benötigen hohe Dosen an Insulin, um die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu kompensieren.

Schwangerschaft/Gestationsdiabetes

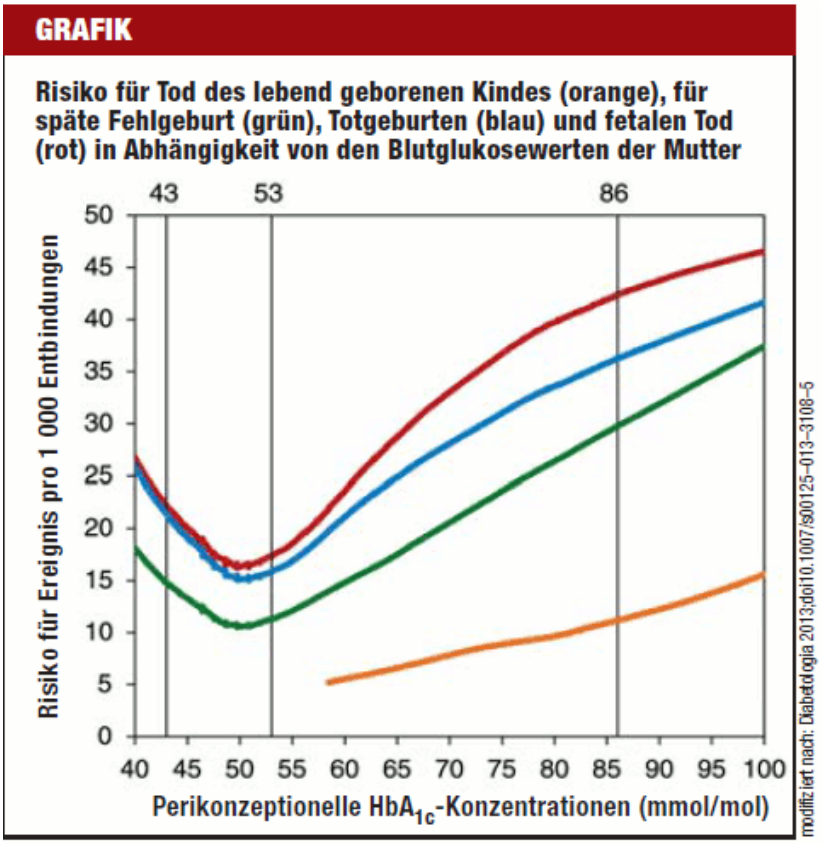
Gestationsdiabetes wird auch als Diabetes Typ IV bezeichnet und ist definiert als eine nur in der Schwangerschaft auftretende Zuckerstoffwechselstörung. Nach Beendigung der Schwangerschaft normalisiert sich der Blutzuckerspiegel wieder. Ursache sind die Schwangerschaftshormone wie Östrogen, Progesteron, Prolactin oder das humane Plazentalaktogen HPL, das die mütterlichen Zellen „unempfindlicher“ gegenüber Insulin macht, so dass die Versorgung des Fötus mit Zucker gewährleistet werden kann.
Alle diese Hormone sind Antagonisten des Insulins. Als Folge kann es zu einer Insulinresistenz der Mutter kommen. Wenn das Pankreas nicht mehr Insulin bereitstellen kann, so entsteht ein Gestationsdiabetes. Interessant ist, dass in 2 % aller Fälle ein MODY-Typ zugrunde liegt.

Ein Schwangerschaftsdiabetes verläuft oft symptomlos, allerdings kann es zu Glucosurie, Hypertonie, Nierenentzündungen oder einer übermäßigen Gewichtszunahme kommen.

Die Beschwerden der Mutter lassen sich durch eine Ernährungsumstellung und den Verzicht auf Zucker beheben. Eine Insulingabe ist nur sehr selten notwendig. Gravierender sind die Folgen für das Ungeborene. Durch eine Störung der plazentaren Funktionen kann es zu Makrosomie (verstärktes Wachstum), Reifungsstörungen der Lunge mit Atemnot nach der Geburt, Krampfanfällen oder zum intrauterinen Fruchttod kommen. Bei einem nicht behandelten Gestationsdiabetes hat das Kind ein hohes Risiko, im Laufe seines Lebens am metabolischen Syndrom zu erkranken.
Risikofaktoren für ein Gestationsdiabetes sind:

- Gestationsdiabetes in einer früheren Schwangerschaft
- Kind mit einem Geburtsgewicht über 4500 g
- Mehr als 3 Fehlgeburten unbekannter Genese
- Alter über 30
- Diabetes Typ II in der Familie
- BMI > 27 (vor der Schwangerschaft)
- Extreme Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

Die folgende Grafik ist einem Artikel von Peter W.G.Tennant aus dem Februar 2014 entnommen und zeigt das Risiko für den Fötus, in Abhängigkeit von den Blutglucosewerten der Mutter zu sterben. Über einer mittleren Blutglukosekonzentrationen der Frauen (HbA_{1c}) von 49 mmol/mol, das entspricht einem mittleren Blutzucker von 130 mg/dl, ergibt sich ein signifikant hohes Risiko für fetalen Tod (20. bis 24. Schwangerschaftswoche, rote Kurve), Totgeburten (25. Bis 28. SSW, blaue Kurve) oder späte Fehlgeburten (jenseits der 28. SSW, grüne Kurve). Die orangefarbene Kurve zeigt die Zahl der Kinder, die zwar lebend geboren wurden, aber dann innerhalb eines Jahres starben:



4. Risikofaktoren des Diabetes mellitus

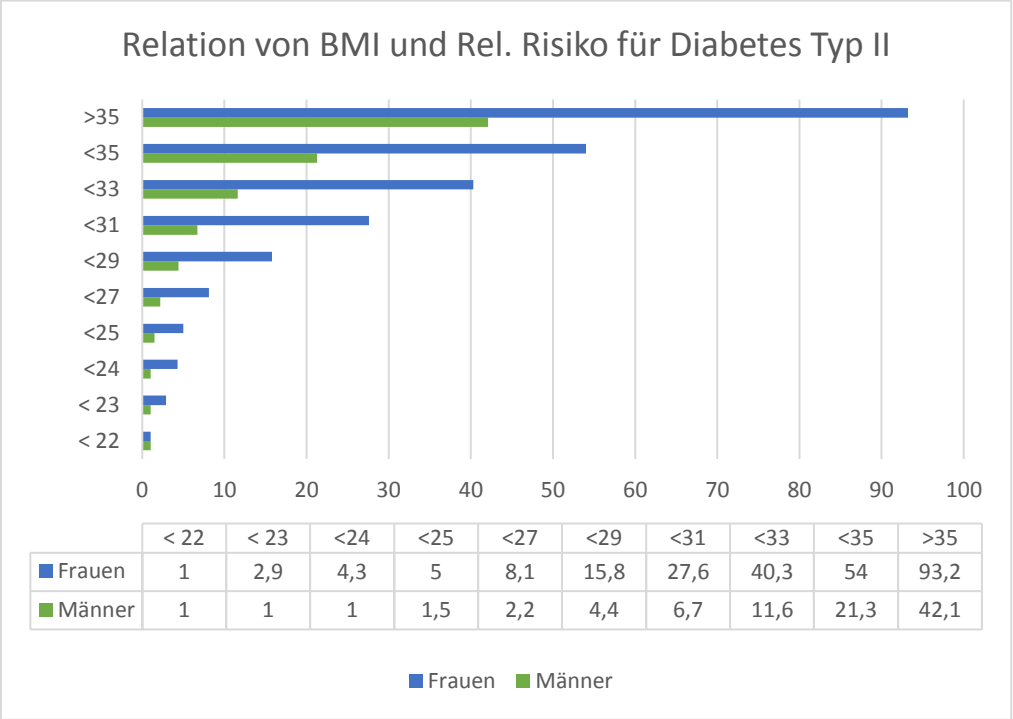
Die Diabetes Typen I und II weisen eine genetische Prädisposition auf, Typ II stärker als Typ I. Die folgende Tabelle soll verdeutlichen, wie sich ein Diabetes in der Familie auf die Nachkommen auswirkt:

Familienmitglied	Diabetes Typ I (Risiko %)	Diabetes Typ II (Risiko %)
Mutter	3	15
Vater	6	
Mutter und Vater	30	75
Geschwister	5	10
Zwilling (nicht eineiig)	20	10
Zwilling (eineiig)	35	90
Familie ohne Diabetes	0,2	5

Beim Diabetes Typ I ist zu beachten, dass eine große Anzahl von Fällen ohne genetische Disposition auftritt. Inwieweit externe Einflüsse, z.B. Infektionen oder Chemikalien eine Rolle für die Entstehung der Krankheit spielen ist derzeit noch Gegenstand der Forschung.

Beim Diabetes Typ II spielt neben der genetischen Prädisposition auch der persönliche Lebensstil eine wichtige Rolle, insbesondere
- Hypertonie mit Werten über 140/90 mm
- Bewegungsmangel
- Alkohol

- Nikotin
- Störungen des Fettstoffwechsels
- Übergewicht



	< 22	< 23	<24	<25	<27	<29	<31	<33	<35	>35
Frauen	1	2,9	4,3	5	8,1	15,8	27,6	40,3	54	93,2
Männer	1	1	1	1,5	2,2	4,4	6,7	11,6	21,3	42,1

5. Diabetische Folgeerkrankungen

Diabetes verläuft häufig symptomlos und schmerzfrei. Trotzdem verursacht Diabetes in Deutschland jährlich

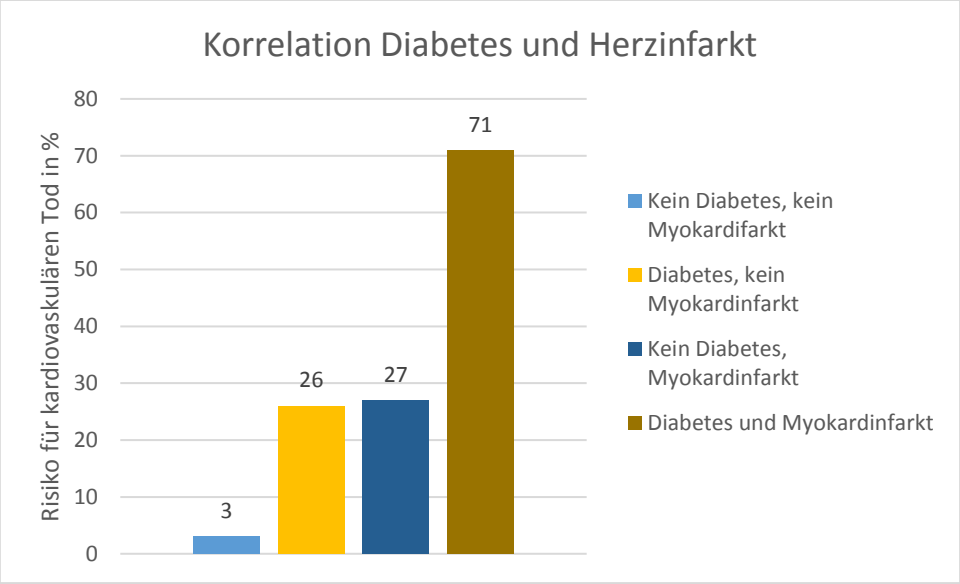
- 44.000 Schlaganfälle
- 28.000 Amputationen
- 27.000 Herzinfarkte
- 8.500 Dialysebehandlungen
- 6.000 Erblindungen

Diabeteskomplikationen zählen mittlerweile mit zu den häufigsten Todesursachen. Sie stellen die auch die häufigste Ursache für Erblindungen und Amputationen dar.

Oftmals wird die Diagnose als Zufallsbefund gestellt. Dramatisch wird ein Diabetes mellitus durch seine Folgeerkrankungen:

1. **Neuropathien**
   Primär gefährdet sind die sensiblen Nervenfasern, da diese schmerzempfindlich sind. Erste Anzeichen sind in der Regel Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten sowie ein unangenehmes brennen in den Füßen. Im Laufe der Zeit können auch autonome Nervensysteme geschädigt werden, z.B. an den inneren Organen. Als Konsequenz können organische Funktionsstörungen, massive Verdauungsprobleme, Blasenentleerungsstörungen, Potenzprobleme usw. auftreten.

2. **Herzinfarkt**
   Hohe Blutzuckerwerte fördern die Atherosklerose. Sind die Herzkranzgefäße betroffen, kommt es zur koronaren Herzkrankheit mit den klassischen Symptomen Engegefühl in der Brust und Schmerzen bis hin zur Todesangst. Da Diabetiker oftmals Nervenschäden haben, kann es sein, dass die Symptome nicht wahrgenommen werden. Diabetiker müssen daher regelmäßig ein EKG durchführen lassen, um drohende aber auch überstandene stumme Infarkte zu erkennen.



3. **Schlaganfall**
   In Folge von Durchblutungsstörungen im Gehirn kann es zur Minderversorgung bestimmter Hirnareale mit Blut und Sauerstoff kommen. Dies ist besonders fatal, wenn ein (partieller) Verschluss der Arteria carotis vorliegt. Daher ist eine korrekte Einstellung des Blutdrucks und seiner Überwachung für Diabetiker von großer Bedeutung. Ebenso muss in regelmäßigen Intervallen die Durchlässigkeit der Halsschlagader mittels Duplexsonographie geprüft werden.
4. **pAVK**
   Verschlüsse und Stenosen können nicht nur am Herzen und im Gehirn auftreten, sondern auch in den Unterschenkeln. Es kommt dann zu Schaufensterkrankheit, der partiellen arteriellen Verschlusskrankheit, die bei Nicht-Diabetikern gut zu diagnostizieren ist. Bei Diabetikern ist die Schmerzwahrnehmung gestört, so dass die schmerzfrei zurückgelegte Gehstrecke mehrere Kilometer betragen kann. Um eine pAVK bei einem Diabetiker abzuklären, ist der Arzt daher auf die Duplexsonografie, die Angiografie und die Messung des transkutanen Sauerstoffdrucks angewiesen. Auf „wahrnehmbare“ oder fehlende Symptome des Patienten darf er sich nicht verlassen.
5. **Diabetische Retinopathie**
   Diese Komplikation ist wohl am meisten gefürchtet. Erhöhte Blutzuckerwerte führen in der Netzhaut des Auges zu Gefäßverschlüssen, kleinen Aneurysmen und Blutungen. Es kommt zwar auch zur Neubildung von Adern, allerdings sind diese ziemlich brüchig und können leicht reißen. Neben z.T. gravierenden Gesichtsfeldeinschränkungen kann es zur Netzhautablation mit vollständiger Erblindung kommen. Ist eine Schädigung der Netzhaut bereits eingetreten, so ist der Schaden irreparabel. Durch konsequente Ausschaltung der Risikofaktoren, z.B. durch

Nikotinverzicht und Blutdrucksenkung und Behandlung des Diabetes lässt sich ein Fortschreiten der Augenschäden verhindern. Im Falle einer partiellen Ablatio retinae kann eine Lasertherapie helfen.

Quelle: National Eye Institute, National Institutes of Health. Fundus photo showing focal laser surgery for diabetic retinopathy.

6. **Diabetische Nephropathie**
   Durch den hohen Zuckerspiegel im Blut kommt es zu Schäden an den Blutgefäßen in den Nieren mit der Folge, dass die Nierenzellen nur noch eingeschränkt Schadstoffe aus dem Blut filtern können. Ein typisches Frühsymptom ist eine plötzlich auftretende Mikroalbuminurie, d.h. eine vermehrte Ausscheidung von Eiweiß im Urin. Durch Reduktion des Blutzuckerspiegels und des Blutdrucks lässt sich eine Progression der Nierenschäden verhindern.
   Aber nicht jede Eiweißausscheidung im Urin eines Diabetikers ist für eine diabetische Nephropathie beweisend. Ca. 50 % aller Diabetiker haben eine nichtdiabetische Nierenerkrankung, insbesondere wenn eine Hämaturie oder eine Leukozyturie auftreten. Auch das Fehlen einer Retinopathie, eine Nephropathie kurz nach Diagnosestellung des Diabetes oder auffallend kleine Nieren sprechen gegen eine diabetische Nepropathie.
   Nach einer 10-Jahres Studie von Rossing von 1996 soll die Präsenz einer Mikroalbuminurie das Mortalitätsrisiko von Diabetespatienten verdoppeln.
7. **Diabetisches Fußsyndrom**
   Diabetiker haben aufgrund fehlender Schweißabsonderung trockene Füße. Da der Haut die normale Elastizität fehlt. Kommt es zu spaltenartigen Einrissen, sog. Rhagaden. Außerdem wird die Haut anfälliger für Druckstellen und kleinere Verletzungen, die eine perfekte Eintrittsstelle für Keime darstellen. Da das Schmerzempfinden bei Diabetikern deutlich herabgesetzt ist, können sich so ausgedehnte und schmerzlose Infektionen ausbilden, die im schlimmsten Fall in eine Sepsis münden können. Zusätzlich können Infektionen und Geschwüre Gewebe und Knochen angreifen, was zu destruktiven Veränderungen am Fuß führt.

   Besonders tückisch ist die diabetische neuropathhische Osteoarthropathie (DNOAP), die auch als Charcot-Fuß bezeichnet wird. Durch langandauernden unbehandelten Diabetes werden die Knochen nichtinfektiös geschädigt, was das gesamte Fußskelett irreparabel zerstört. Die Patienten werden invalide. Kommen noch Entzündungen und Geschwüre hinzu, ist eine Amputation oft unvermeidlich. Die DNOAP betrifft

beide Geschlechter gleichermaßen und scheint nach einer Studie von Baal et al mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten einherzugehen.

Beim Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms müssen nicht nur oberflächliche Wunden und Druckstellen versorgt werden, sondern auch „innenliegende“ Läsionen. Die Gabe eines Breitbandantibiotikums ist sinnvoll und häufig notwendig, da es zu ausgedehnten Infektionen mit unterschiedlichsten Keimen gekommen sein kann. Die üblichen Entzündungszeichen wie Fieber, Rötungen, beschleunigte BSG usw. fehlen oft.

8. **Hauterkrankungen**
   Obwohl es keine diabetesspezifischen Hauterkrankungen gibt, kommt es durch den gestörten Zuckerstoffwechsel zu deutlichen Hautveränderungen. Am häufigsten tritt Pruritus, also Juckreiz auf. Durch das häufige Kratzen entstehen Hautdefekte, die durch Pilze oder bakteriell infiziert werden können:

Staphylococcus aureus	Furunkel, Impetigo contagiosa (Grindflechte, Eitergrind, Schmierflechte) hoch ansteckend
Streptokokken	Erysipel (Rotlauf), Fasciitis necroticans (foudroyant, sehr gefährlich)
Gramnegative Bakterien	Otitis externa maligna (nekrotisierende Gehörgangsinfektion, kann auf das Gehirn übergreifen)
Dermatophyten	Onycomykosen, Tinea
Candida albicans	Candidose, Candidasepsis, Cheilitis, Vulvovaginitis, Balanoposthitis

   Von eher untergeordneter Bedeutung sind allergische Reaktionen auf Antidiabetika. So können tierische Insuline eine Vasculitis allergica hervorrufen, hier hilft eine Umstellung auf Humaninsulin. Bekannt sind auch Allergien auf Sulfonylharnstoffe, wobei schwere Reaktionen sehr selten sind. Unangenehmer können bei dieser Verbindungsklasse fototoxische Reaktionen oder die Folgen einer verminderten Alkoholtoleranz mit Kopfschmerzen und Flush sein.

9. **Depression**
   Ca. 30 % aller Diabetespatienten leiden an Depressionen. Obwohl die Ursachen dafür nicht eindeutig geklärt sind, gibt es einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression. Je depressiver ein Mensch ist, umso höher ist der Blutzuckerspiegel. Als Behandlungsoptionen lassen sich sowohl Verhaltenstherapien als auch Pharmaka einsetzen.

10. **Diabetisches Koma**
    Das Diabetische Koma wird auch hyperglykämisches Koma genannt und bezeichnet eine durch absoluten oder relativen Insulinmangel ausgelöste schwere Störung des Zuckerstoffwechsels mit Bewusstseinseinschränkungen bis zur Bewusstlosigkeit. Das Stadium der Bewusstlosigkeit erreichen nur ca. 10 % der Patienten. Ein Koma ist eine lebensgefährliche Situation und bedarf sofortiger stationärer Krankenhaus-Behandlung. Bemerkenswert ist, dass es sich in ca. 25 % der Fälle handelt es sich um

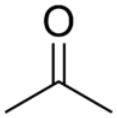
einen Diabetes handelt, von dem der Patient noch nichts wusste. Ausgelöst werden kann ein diabetisches Koma durch drei Faktoren:

- **Fehlende Insulinzufuhr:** Neben der Erstmanifestation eines dem Patienten bisher unbekannten Diabetes mellitus kann eine über mehrere Stunden bis Tage unterlassene Insulin-Injektion die Ursache sein. Aber auch eine medikamentöse orale Diabetestherapie kann im Verlauf nicht mehr ausreichend sein und zu einem diabetischen Koma führen.
- **Unzureichende Insulinzufuhr:** Dies kann sowohl bei einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus als auch bei Bedienungsfehlern der Spritzen, Pens oder Insulinpumpen auftreten.
- **Erhöhter Insulinbedarf**: Bei lange anhaltenden Stresssituationen, z. B. Infektionen, schwere Erkrankungen, Operationen reicht die bisherige Insulindosis nicht mehr aus.

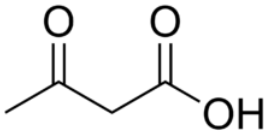
Man unterscheidet zwei Arten des Komas:

a) Ketoazidotisches Koma

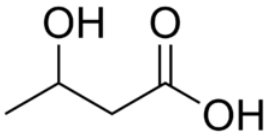
Dieses Koma tritt beim **<u>absoluten</u>** Insulinmangel auf und ist daher typisch für den Diabetes Typ I. Da kein Insulin mehr von der Bauchspeicheldrüse produziert wird und die Zellen somit keinen Zucker aus dem Blut aufnehmen können, versucht der Körper durch Abbau von Fetten und Eiweißen Energie zu gewinnen. Dabei entstehen „saure“ Stoffwechselprodukte, z. B. die Ketoverbindungen Aceton, Acetoacetat und Beta-Hydroxybutyrat:



Aceton



Acetoacetat



Beta-Hydroxybuttersäure

Der Blutzuckerspiegel steigt beim ketoazidotischen Koma auf Werte zwischen 16,65 und 38,85 mmol/l (300–700 mg/dl) an. Das verursacht eine Polyurie, da die Glucose in der Niere nicht vollständig rückresorbiert werden kann, was zu osmotischer Diurese führt. Die Polyurie führt zur Exsikose und eventuell zu einem Nierenversagen. Zusätzlich kommt es zu einer Azidose. Der Körper versucht, dies durch verstärkte Abatmung von Kohlendioxid auszugleichen. Typisch dafür ist eine häufige, regelmäßige, tiefe Atmung (Kussmaulatmung) mit süßlichem Acetongeruch. Durch den Wasserverlust erhöht sich die Konzentration der Elektrolyte, insbesondere Kalium. Typisch sind oft massive Bauchschmerzen (brettharter Bauch: Pseudoperitonitis), es kann auch zu Herzrhythmusstörungen kommen.

b) Hyperosmolares Koma

Dieses Koma tritt beim **relativen** Insulinmangel auf und ist typisch für Diabetes Typ II. Die Bauchspeicheldrüse produziert noch so viel körpereigenes Insulin, so dass es nicht zum Fett- und Eiweißabbau kommt.

Auch hier sind die massiv erhöhten Blutzuckerwerte von über 33,3 mmol/l [600–1000 mg/dl]) das Problem. Die Osmolarität des Blutes erhöht sich, und es kommt durch Polyurie zur Austrocknung, mit eventuellem Nierenversagen. Durch den Wasserverlust erhöht sich die Konzentration der Elektrolyte, insbesondere Kalium.

11. Tumorerkrankungen

Im Vergleich zu Gesunden haben Diabetiker ein erhöhtes Sterberisiko auch durch maligne Tumore. Die folgenden Zahlen sind der Emerging Risk Factors Collaboration von 2011 entnommen und beschreiben das relative Risiko für einen Diabetiker, an Krebs zu erkranken:

Organ	Relatives Risiko in %
Leber	2,16
Pankreas	1,51
Ovarien	1,45
Kolon/Rektum	1,40
Harnblase	1,40
Mundhöhle	1,38
Haut	1,36
Niere	1,28
Lunge	1,27
Brust	1,25
Ösophagus	1,21

6. Änderung des Lebensstils

Diabetes vom Typ II ist wie kaum eine andere Krankheit vom persönlichen Lebensstil abhängig. Das heißt, dass man mit relativ geringem Aufwand eine deutliche Reduktion des Diabetes bis hin zur Diabetesfreiheit erreichen kann.

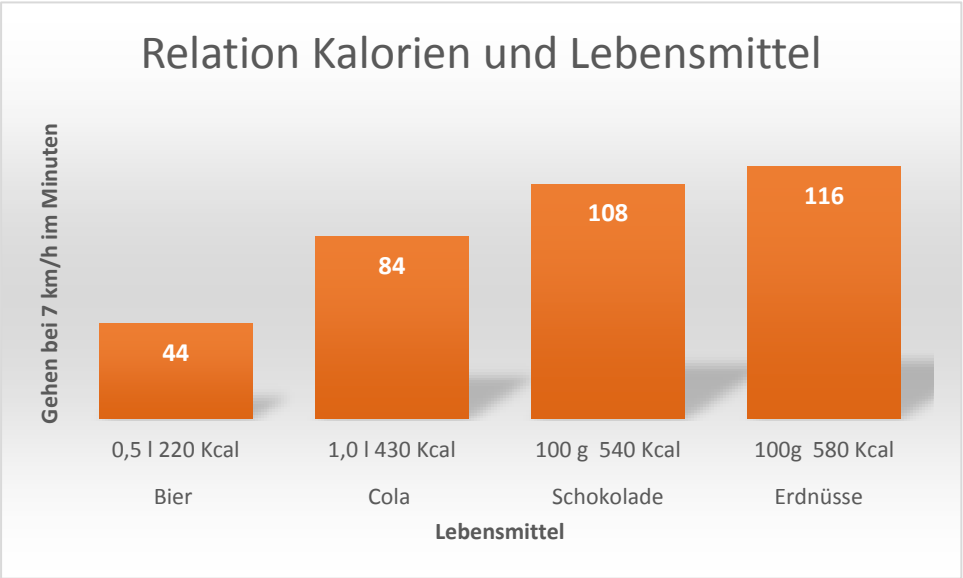
1) Normalisierung des Körpergewichts

Es ist erwiesen, dass jede Steigerung des BMI über den Normalbereich hinaus, das Risiko für einen Diabetes mellitus deutlich erhöht. Umgekehrt führt eine Gewichtsreduktion bis zu einem BMI zwischen 22,5 und 24 zu einer Erhöhung der Insulinempfindlichkeit der Körperzellen, was zur Folge hat, dass Glucose wieder besser in die einzelnen Zellen gelangt.

2) Bewegung

Regelmäßige Bewegung führt zu einer Reduktion des Körpergewichts und erhöht ebenfalls die Insulinempfindlichkeit der Zellen. Idealerweise bewegt man sich an 5 Tagen in der Woche täglich 30 Minuten lang. Optimal ist eine Kombination aus Ausdauersport und Kraftübungen. Nur durch Muskeltätigkeit lassen sich Kalorien verbrennen, insbesondere bei einer hochkalorischen Lebensweise. Der Energiebedarf eines Menschen setzt sich aus seinem Grund- und seinem Leistungsumsatz zusammen. Der Grundumsatz hängt von Alter und Geschlecht ab und wird für die Funktionen von Herz, Kreislauf, Gehirn und Organen

benötigt. Es gilt:
Grundumsatz (Kcal) Mann = Körpergewicht x 24 x 1,0
Grundumsatz (Kcal) Frau = Körpergewicht x 24 x 0,9
Der Leistungsumsatz ist die Energiemenge, die für körperliche und/oder geistige Tätigkeiten benötigt werden. Eine zusätzliche Energiezufuhr, die nicht benötigt wird, z.B. Süßigkeiten oder Alkohol, wird nicht verbraucht, sondern lagert sich bei Bewegungsmangel als Fettreserve ab:



Hat man eine ausgeglichene Energiebilanz und trinkt dann an 5 Tagen die Woche jeweils zusätzlich eine Flasche Bier (220 Kcal), so ergibt das nach einem Jahr eine Gewichtszunahme von knapp 6 Kg.
Zu beachten ist auch, dass Muskelmasse, selbst in Ruhe, mehr Energie verbraucht als Fett. Sportliche Menschen haben demnach einen höheren Grundumsatz, so dass ihnen eine Gewichtsreduktion leichter fällt als fettreichen Menschen.
Wer bisher keinen Sport getrieben hat, sollte sich vor Beginn ärztlich untersuchen lassen, vor allem das Herz-Kreislauf-System, da Diabetiker ansonsten Warnzeichen von Herzproblemen aufgrund gestörter Nervenfunktionen nicht wahrnehmen.

3) Ernährung

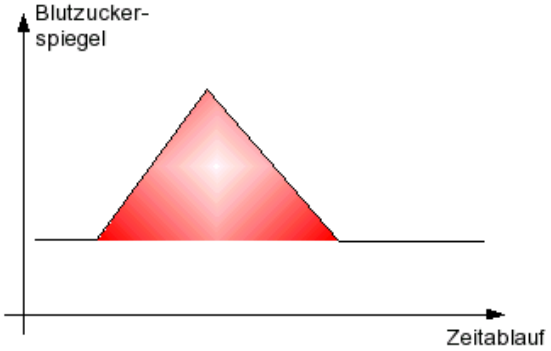
Für Diabetiker gelten die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für Menschen ohne Diabetes, allerdings müssen Diabetiker diese konsequenter befolgen. Zuckerhaltige Getränke sollten vermieden werden, da es sonst im Blut zu Blutzuckerspitzen kommen kann, die gefäßschädigend wirken. Die Gesamtmenge Zucker, einschließlich „versteckter“ Zucker aus Obst, Konserven, Brotaufstrichen usw. sollte 40 – 50 g pro Tag nicht überschreiten. Es ist empfehlenswert, Zucker in Form langsam verdaulicher Nahrungsmittel zu konsumieren wie Stärkeprodukte, Maltodextrin etc. Das bewirkt nur einen mäßigen Anstieg und Abfall des Blutzuckerspiegels, so dass Heißhungerattacken vermieden werden können. Die Mahlzeiten sollten ballaststoffreich sein, da diese die Fett- und Zuckeraufnahme aus dem Darm in das Blut verzögern. Durch den Quelleffekt der Ballaststoffe tritt zudem relativ früh ein Sättigungsgefühl ein.
Im Übrigen gelten die Empfehlungen der Landesgesellschaften für Ernährung, hier der Schweiz, die in der Ernährungspyramide visualisiert sind:

Verzichten sollte man auf fettreiche Wurst- und Käsesorten und auch ansonsten fettreduzierte Nahrungsmittel wählen. Zu bevorzugen sind Öle mit ungesättigten Fettsäuren, z.B. Walnuss-, Raps- oder Olivenöl. Mindestens 2mal pro Woche muss frischer Seefisch auf dem Speiseplan stehen.

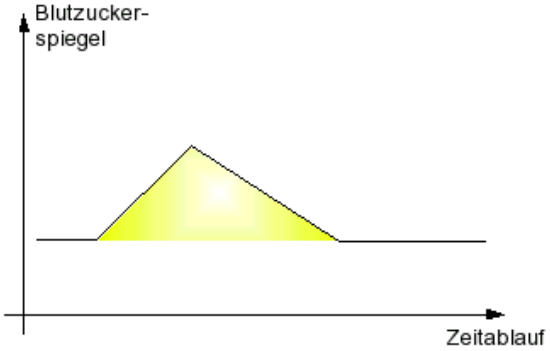
Glykämischer Index und glykämische Last

Man hört oft, dass Diabetiker die Auswahl ihrer Lebensmittel nach dem glykämischen Index ausrichten sollen. Dies scheint auf den ersten Blick vernünftig zu sein, ist aber nicht unproblematisch.

Es ist allgemein bekannt, dass sich unterschiedliche Lebensmittel auch unterschiedlich auf den Blutzuckerspiegel auswirken. Im Jahre 1981 führten Jenkins et al den Begriff des glykämischen Index (GI) ein, der ein Maß für die Höhe des Blutzuckerspiegels und damit der Insulinausschüttung nach Zufuhr von **50 g Kohlenhydraten in einem Lebensmittel** ist. Die Wirkung von Traubenzucker gilt dabei als Referenz. Der glykämische Index ist über das Integral unter der Linie der Blutzuckerwerte während der ersten beiden Stunden nach dem Verzehr der Mahlzeit definiert, demzufolge dürfen GI-Werte verschiedener Lebensmittel nicht einfach addiert werden. Das führt zu falschen Ergebnissen.
Grafik: Birgit Lachner



Blutzucker-Anstieg bei Traubenzucker



Blutzucker-Anstieg bei unbekanntem Nahrungsmittel

Beträgt der GI z.B. 50, so bedeutet das, dass die gelbe Fläche nur 50 % so groß ist wie die Referenzfläche des Traubenzuckers.
Ein Beispiel: Wassermelonen haben einen hohen GI von 72, aber nur 6 g verwertbare Kohlenhydrate pro 120 g. Um 50 g Kohlenhydrate zuzuführen, muss man demnach 1 Kg Wassermelone essen. Baguettebrot mit Nuss-Nougat-Creme hat ebenfalls einen GI von 72, enthält aber 37 g Kohlenhydrate pro 70 g. 50 g Kohlenhydrate entsprechen also 95 g Baguettebrot mit Aufstrich.
Der GI sagt demnach nur aus, dass 1 Kg Wassermelone dieselbe Blutzuckerreaktion ergibt wie 95 g Baguettebrot mit Nuss-Nougat-Creme.

Der glykämische Index hat einige offensichtliche Nachteile:
1) Da stets 50 g Kohlenhydrate miteinander verglichen werden, ist der GI nur ein Maß für die Qualität der Kohlenhydrate, nicht aber für die Quantität.

2) Kohlenhydrathaltige Lebensmittel, die einen schnellen Blutzuckerspiegelanstieg auslösen, müssen nicht automatisch einen hohen GI haben. Fällt der Zuckerspiegel schnell wieder ab, so gibt es sehr ungesunde Blutzuckerspitzen, aber der GI ist trotzdem niedrig. Umgekehrt können Lebensmittel nur einen geringen Blutzuckerspiegelanstieg auslösen und einen sehr hohen GI haben, falls die Erhöhung sehr lange anhält.

3) Zubereitung: Kochen führt in der Regel zu einem Anstieg des GI. Rohe Karotten haben einen niedrigen GI von 30, beim Kochen dringt Wasser in die Stärkekörnchen, die aufquellen und dann aufbrechen, was zu einer besseren Verdauung und damit zu einem höheren GI von 85 führt.

4) Der Grad der Verarbeitung: Kartoffeln, mit Schale gegart, haben einen mittleren GI von 60, Kartoffelbrei hat jedoch einen GI von 85. Der Grad der „Zerkleinerung“ wirkt sich auf die Verdaulichkeit und die Magenentleerung aus.

Glykämische Last

Der glykämische Index bezieht sich stets auf standardisierte 50 g Kohlenhydrate in einem Lebensmittel, berücksichtigt aber nicht die Kohlenhydrat**menge** pro Portion. Deshalb wurde der Begriff der **glykämischen Last als Maß der Glucoseäquivalenz** eingeführt. Die glykämische Last (GL) ist definiert als das Produkt des glykämischen Index multipliziert mit der Kohlenhydratmenge pro Portion dividiert durch 100:

GL = GI x m (KH)/100

Die Menge an Kohlenhydraten pro Portion wird auch als Kohlenhydratdichte bezeichnet. Für das Beispiel mit den Wassermelonen und dem Baguettebrot gilt dann:

GL(Wassermelone) = 72 x 5/100 = 3,6 pro 100 g (!) Wassermelonen
GL (Baguettebrot mit Aufstrich) = 72 x 52,8/100 = 38 pro 100 g (!) Lebensmittel

Dieses Ergebnis bedeutet zweierlei. Zum einen ist der Effekt auf den Blutzuckerspiegel von 100 g Baguettebrot mit Nuss-Nougat-Creme etwa 10,5mal so hoch ist wie von einer vergleichbaren Portion Wassermelonen, und das trotz desselben glykämischen Index. Zum anderen haben 100 g des Baguettebrotes mit Nuss-Nougat-Creme und einer GL von 38 die gleiche Wirkung wie 38 g reine Glucose, daher der Name Glucoseäquivalenz.

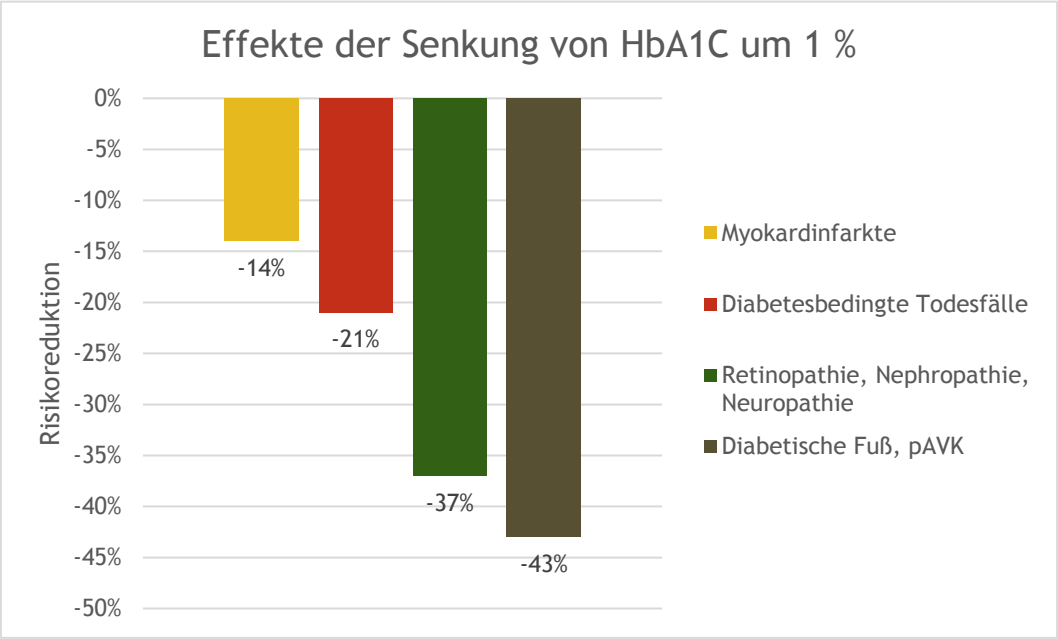
Zweifellos ist die glykämische Last eines Lebensmittels bezüglich des Blutzuckerspiegels aussagekräftiger als der glykämische Index, trotzdem sollte man seine Ernährung nicht nur auf GL bzw. GI ausrichten, denn es ist zu beachten, dass

5) Makronährstoffe, z.B. Fett oder Ballaststoffe die Magenentleerung verzögern, somit die Resorption von Kohlenhydraten behindern und damit GI und GL senken können.

6) Enzyminhibitoren wie Tannine, Phytate, Saponine oder α-Amylasehemmer (in Getreide) die Stärkeverdauung verlangsamen und somit GI und GL senken können.

7) Die Tagesform eine nicht unerhebliche Rolle spielt. Bei ein und derselben Person können die GI- und GL-Werte je nach „Tagesform“ um bis zu 23 % schwanken.

Es ist oftmals möglich, nur durch Änderungen des persönlichen Lebensstils einer Diabeteserkrankung vorzubeugen und sogar einen bereits bestehenden Diabetes deutlich zu verbessern. Oftmals gelingt es auch, die Zuckerkrankheit zu besiegen.
Jede Senkung des Blutzuckerspiegels bzw. des glykylierten HbA1C hat dramatische Effekte wie die folgende Grafik zeigt:



7. Medikamente

a) Insulinotrope Präparate

Diese bewirken an den β-Zellen des Pankreas eine Insulinausschüttung und behandeln somit einen Sekretionsmangel. Die Wirkung kann im Laufe der Zeit bei späteren Stadien des Diabetes nachlassen, da die Funktion der β-Zellen mit zunehmender Krankheitsdauer abnehmen kann. Eine grundsätzliche Nebenwirkung aller insulinotropen Präparate ist im Falle einer Überdosierung die Hypoglykämie.

1) Insuline

Therapiert man einen Diabetiker mit Insulin, so sind Herkunft des Präparates sowie Wirkeintritt und Wirkdauer zu berücksichtigen.
Rinderinsulin unterscheidet sich in drei Aminosäuren vom Humaninsulin und kann daher zur Antikörperbildung mit allergischen Reaktionen führen. Schweineinsulin weicht von menschlichem Insulin nur durch eine Aminosäure ab, Threonin ist an Position B30 durch Alanin ersetzt. Dieser Unterschied macht sich in der Praxis kaum bemerkbar, allerdings ist Humaninsulin etwas stärker wirksam. In der Praxis wird das Alanin des Schweineinsulins chemisch durch Threonin ersetzt, so dass man biosynthetisches Humaninsulin erhält, dass aber immer noch tierischen Ursprungs ist. Zu beachten ist, dass alle aus Tieren gewonnenen Insuline durch tierische Eiweißkörper verunreinigt sein können.
Eleganter und komplikationsloser ist der Weg, das menschliche Gen für die Insulinproduktion in Coli-Bakterien einzubringen, so dass diese reines Humaninsulin herstellen. Dieser gentechnische Weg ist unvermeidbar. Allein in Deutschland sind ca. 2,5 Millionen Menschen auf Insulin angewiesen. Bei einer Tagesdosis von 40 I.E., also 1,6 mg, ergibt das einen Jahresbedarf von knapp 1,5 Tonnen. Da 1 Kg Bauchspeicheldrüse nur etwa 100 mg Insulin enthalten, bräuchte man 15.000 Tonnen Pankreas pro Jahr, das ist auf Dauer mit Schlachtvieh nicht realisierbar.

a) Kurz wirkende Insuline
Sie decken den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten, sog. Bolustherapie. Die Wirkung tritt bereits nach wenigen Minuten ein, erreicht das Wirkmaximum nach ca. 1 h und hält maximal sechs Stunden an. Auf diese Weise werden nach den Mahlzeiten hohe Blutzuckeranstiege besser vermieden und schwere Unterzuckerungen durch zu lange Insulinwirkung zwischen den Mahlzeiten ebenso verringert. Darüber hinaus lassen sich mit ihnen erhöhte Blutzuckerspiegel korrigieren. Für diese "Turbo-Insuline" werden häufig Insulinanaloga verwendet, die in ihrem Aufbau dem Humaninsulin ähnlich, aber nicht identisch sind.

b) Lang wirkende Insuline
Diese Basalinsuline decken den Grundbedarf und sind von den Mahlzeiten unabhängig. Die Wirkdauer beträgt bis zu 24 h. Diese Verzögerungsinsuline werden auf unterschiedliche Arten hergestellt:
- Insulin wird mit Zinksalzen und Protaminsulfat, einem Stoffgemisch aus basischen Peptiden, gemischt und subkutan injiziert. Das Protamin muss sich erst auflösen bevor das Insulin in die Blutbahn gelangen kann.

– Isophanes Insulin bekommt man durch Mischen von gleichen Teilen Protamin und Insulin. Die so entstandene Kristallsuspension wird auch NPH-Insulin genannt (Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn).
– Analog kann man statt (antigenem) Protamin auch Aminoquinurid (Surfen®), ein Desinfektionsmittel auf Harnstoffbasis, nehmen. Man erhält dann kristallines Long-Insulin® oder gelöstes und injizierbares Depot-Insulin®.
– Grobkristalline Insuline oder Ultralente Insuline, die nach Injektion nur sehr langsam in Lösung gehen.

c) Mischinsuline

Sie enthalten eine Mischung aus einem kurz und einem lang wirkenden Insulin, z.B. grobkristallines Ultralente Insulin plus amorph kristallisiertes Semilente-Insulin. Mischinsuline sind nur für Patienten mit festen Ernährungsgewohnheiten geeignet.

Insulintyp	Wirkeintritt	Wirkmaximum nach	Wirkdauer
Normalinsulin (Altinsulin)	30 – 60 min.	2-4 h	4 – 6 h
Schnell wirkendes Analoginsulin	0 – 15 min.	1 – 1,5 h	3 – 5 h
NPH-Verzögerungsinsulin	2 – 4 h	4 – 6 h	12 – 20 h
Lang wirkendes Analoginsulin	3 – 4 h	8 – 14 h	20 – 30 h
Mischinsuline	Abhängig von den einzelnen Komponenten		

2) Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe sind mit den Sulfonamiden strukturverwandt. Sie blockieren die ATP-sensitiven Kaliumkanäle der β-Zellen, so dass es zu einer Depolarisation kommt. Als Folge öffnen sich spannungsgesteuerte Calciumkanäle und der Calciumeinstrom führt zu einer Sekretion des Insulins und somit zu einer erhöhten Insulinfreisetzung ins Blut. Die antihyperglykämische Aktivität der Sulfonylharnstoffe ist aufgrund der Bioverfügbarkeit von 90-100 % sehr gut, allerdings kommt es nach einer HBA_{1C}-Senkung zwischen 1 und 1,5 % wieder zu einem Anstieg um gut 0,3 % (ADOPT-Studie). Je nach Präparat besteht ein gewisses Risiko für hypoglykämische Krisen mit schwerem, z.T. letalem Verlauf. Manchmal kommt es zu Gewichtszunahmen. Außerdem gibt es Hinweise auf eine gesteigerte kardiovaskuläre Letalität (Schramm et al).

Generation	Präparat	HWZ Plasma	Ausscheidung
1	Carbutamid	6 – 89 h	Renal. 30 % acetylierter Metabolit
1	Tolbutamid	2,5 – 15,5 h	Renal
2	Glibenclamid (= Glyburid)	2 – 20 h	Renal und Biliär
2	Glibornurid	5-10 h	Renal und Biliär (nur Metaboliten)
2	Gliquidon	1 – 24 h	Biliär
2	Gliclazid	2 – 15 h	Renal. Wenige Metaboliten
2	Glipizid	4 – 10 h	Renal und Biliär
2	Glisoxepid	2 – 25 h	Renal und Biliär. Metaboliten
3	Glimepirid	2 – 8 h	Renal und Biliär. Metaboliten

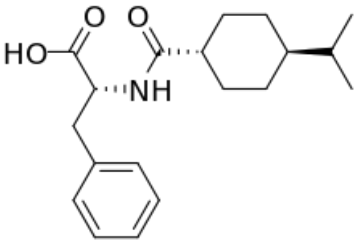
Gliquidon wird als einziger Vertreter der Sulfonylharnstoffe nur über die Leber abgebaut und kann daher bei Niereninsuffizienz gegeben werden. Glibenclamid ist wirksam zur Risikosenkung mikrovaskulärer Ereignisse.

3) Glinide

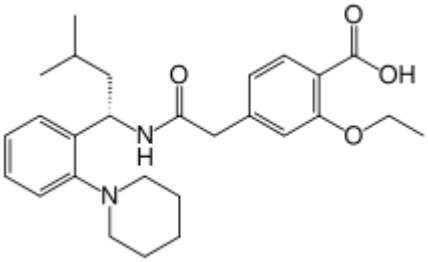
Glinide sind schwefelfreie Verbindungen, die strukturell mit den Sulfonylharnstoffen verwandt sind und auch als Sulfonylharnstoffanaloga bezeichnet werden. Der Wirkmechanismus ist praktisch identisch: ATP-sensitive Kaliumkanäle an den β-Zellen des Pankreas werden blockiert und das Membranruhepotential bricht zusammen. Es kommt zur Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle und Calcium Ionen strömen ins Zellinnere, was zu einer verstärkten Insulinfreisetzung führt. Die Bioverfügbarkeit der Glinide liegt zwischen 60 und 75 % und die Halbwertszeit im Plasma beträgt ein und drei Stunden. Aufgrund der sehr schnellen Resorption können Glinide kurz vor den Mahlzeiten genommen werden.

Glinid	Ausscheidung
Nateglinid	Renal
Repaglinid	Biliär

Verstoffwechselt werden die Glinide durch Cytochrom P450. Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Nach Einnahme von Repaglinid wurden Sehstörungen beobachtet.
Als insulinotrope Antidiabetika sind die Glinide bei Diabetes mellitus Typ 1 kontraindiziert. Glinide dürfen nicht bei schweren Lebererkrankungen, bei diabetischer Ketoazidose sowie während Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden.
Bei Repaglinid ist zusätzlich die gleichzeitige Verwendung mit Gemfibrozil, einem oralen Lipidsenker aus der Gruppe der Fibrate, kontraindiziert, da Gemfibrozil ein Inhibitor des Repaglinid-abbauenden Cytochrom P450-Isoenzyms CYP2C8. Bei Hemmung dieses Enzyms durch Gemfibrozil-Einnahme steigen die Repaglinid-Plasmaspiegel um ein Vielfaches an, was mit einer unkontrollierbaren Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung einhergeht.



Nateglinid

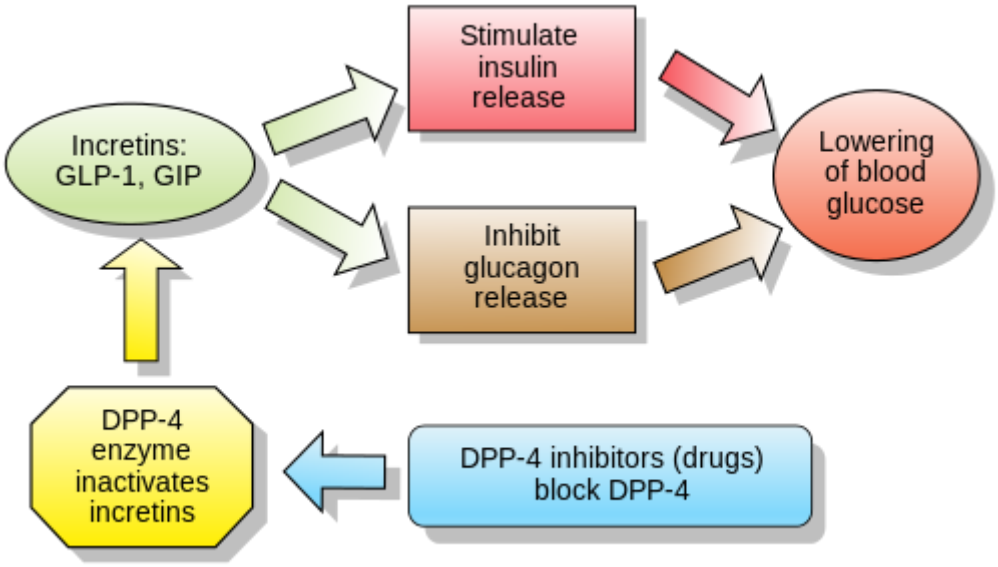


Repaglinid

4) Gliptine

Das Hormon Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) wird in den Inselzellen des Pankreas, im oberen Dünndarm, im distalen Ileum und im Kolon gebildet. Bei der Nahrungsaufnahme steigt sein Spiegel glucoseabhängig an, man spricht vom sogenannten Inkretin-Effekt. GLP-1 steigert nun die Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse in den β-Zellen und drosselt gleichzeitig die

Produktion des Insulinantagonisten Glucagon in den α-Zellen. Zusätzlich kommt es zu einer verlangsamten Magenentleerung und zu einer Steigerung des Sättigungsgefühls. Die Aktivität des GLP-1 ist nicht grenzenlos, sondern wird durch die Dipeptidylpeptidase 4 eingeschränkt, die GLP-1 in einen inaktiven Metaboliten überführt.
Gliptine sind Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 und werden auch als DPP4-Inhibitoren oder als Inkretinverstärker bezeichnet. Sie hemmen den Abbau des Hormons Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und führen so zu einer Erhöhung des Insulinspiegels.
Derzeit sind im Handel erhältlich: Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin. Die Dosierungen schwanken zwischen 5 und 100 mg täglich. Die Verträglichkeit ist ausgezeichnet, Nebenwirkungen wie Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen und Nasopharyngitis sind relativ selten.



Quelle: Drawn in Inkscape by Ilmari Karonen based on w:Image:Incretins and DPP 4 inhibitors.jpg from http://casesblog.blogspot.com/2006/11/dpp-4-inhibitors-for-treatment-of.html

5) Inkretinmimetika

Inkretinmimetika werden auch als GLP-1-Analoga bezeichnet und ahmen die Wirkung von GLP-1 nach. Es handelt sich um Peptide, von denen das Exenatid auch aus dem Speichel der Gila-Krustenechse Heloderma suspectum stammt. Bemerkenswert sind die Dosierungsunterschiede:

Inkretinmimetikum	Protein	Dosierung
Exenatid	Speichelprotein	2 x tgl. 5-10 µg
Liraglutid	Synthetisches GLP-Analogon	1 x tgl. 1,2 mg
Albiglutid	GLP-1-Dimer an Albumin	1 x wöchentlich 30-50 mg

2011 veröffentlichte die American Diabetes Society zwei Metaanalysen aus insgesamt 21 randomisierten Vergleichsstudien mit einer Laufzeit von mindestens 20 Wochen zur Frage der Glucose- und Gewichtsreduktion. Im Vergleich zu anderen Antidiabetika reduzierten die untersuchten GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatid und Liraglutid den HbA_{1C}-Wert im Mittel um 0,66 Prozent, die Gewichtsreduktion lag im Mittel bei 2,9 Kilogramm. Eine höhere Dosis

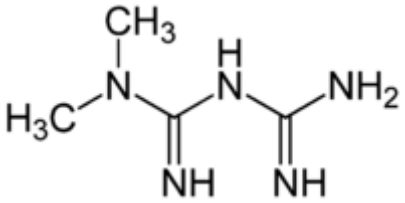
Liraglutid führte zu einer stärkeren Gewichtsreduktion als die niedrige Dosis. Kein Unterschied zeigte sich zwischen der täglichen und der einmal wöchentlichen Gabe von Exenatid. Als Nebeneffekte zeigten sich eine leichte Blutdrucksenkung und eine Senkung des Gesamtcholesterins.
Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall und Erbrechen. Ob diese Substanzklasse Amputationen, Erblindung und Nierenversagen verhindern kann, ist derzeit noch unklar. Da die mit GLP-1-Analoga durchgeführten Therapien das Pankres negativ beeinflussen können, wie in einer Autopsiestudie an Diabetes-Patienten festgestellt wurde, stehen diese Verbindungen unter besonderer Beobachtung von der FDA und der EMA.

b) Nicht-Insulinotrope Präparate

Diese Präparate stimulieren nicht das Pankreas, sondern wirken in der Peripherie, z.B. durch Reduktion der Insulinresistenz, Verzögerung der Glucoseresorption aus dem Darm oder durch forcierte Ausscheidung von Glucose über die Niere. Eine Hypoglykämie ist so ausgeschlossen, ebenso das Risiko einer Gewichtszunahme, was insbesondere für Übergewichtige und Adipöse wichtig ist.

1) Biguanide

Aus der Substanzklasse der Biguanide ist derzeit nur Metformin im Handel. Es wirkt nicht appetitsteigernd wie manche Sulfonylharnstoffe und ist auch für Übergewichtige und Diabetiker geeignet, allerdings setzt die blutzuckersenkende Wirkung erst nach mehreren Tagen ein. Bei Gesunden beeinflusst Metformin den Zuckerspiegel nur in geringem Maße.



Der Wirkmechanismus beruht auf zwei Effekten: Zum einen lagert sich das Biguanid in die Membran der Darmepithelzellen ein und vermindert dort den aktiven Transport von Glukose und damit die Resorption aus dem Darm. Zum zweiten reichert sich Metformin in Leberzellen an, wo sie den Transport von Pyruvat in die Mitochondrien hemmen, was zu einer Unterbrechung der Atmungskette führt und damit zu einer Verringerung der Gluconeogenese. Sehr selten kann es zu einer Laktatazidose kommen, die in 50 % der Fälle zum Tode führt, daher ist Metformin bei folgenden Erkrankungen kontraindiziert:

- Herzinsuffizienz
- Chronische Lebererkrankungen mit stark erhöhten Transaminasen
- Niereninsuffizienz
- Alkoholkrankheit
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Vorsicht ist geboten bei Fastenkuren mit einer täglichen Kalorienzufuhr unter 1000 Kcal oder bei der Gabe von Kontrastmitteln (i.V.).
Um Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden zu vermeiden, sollte die Dosierung einschleichend erfolgen. Man beginnt mit 500 mg täglich, steigert die Dosis nach einer

Woche auf 2 x 500 mg und nach einer weiteren Woche auf 2 x 1 g täglich.

2) α-Glucosidasehemmer

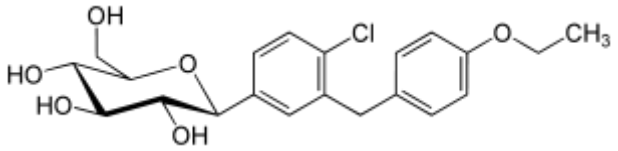
Es gibt derzeit drei α-Glucosidasehemmer, Acarbose (Glucobay®), Miglitol (Diastabol®) und Voglibose (Basen®), die Pseudotetrasaccharide sind. Diese Substanzen hemmen im Darm die α-Glucosidasen Glucoamylase, Saccharase und Maltase und verhindern so eine Spaltung von Oligo- und Disacchariden zu Glucose und anderen Monosacchariden. Zucker kann so nicht mehr aufgenommen werden. Nachteilig und therapielimitierend wirkt sich aus, dass Stärke nicht mehr im Dünndarm gespalten werden kann, so dass es im Dickdarm durch Fermentation zu einer Buttersäurebildung kommt. Dies erklärt die Nebenwirkungen wie Völlegefühl und Bauchschmerzen, Übelkeit, Meteorismus und Diarrhoe. Diese Symptome lassen sich durch die Gabe kleiner Mengen Zucker mindern.

3) Glitazone/Glitazare

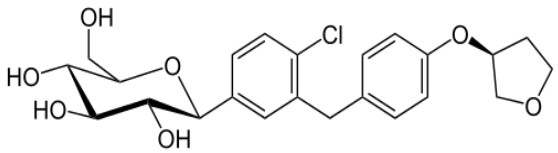
Glitazone sind Insulin- Sensitizer und bewirken eine Sensibilisierung der Zellen gegenüber Insulin. Körpereigenes Insulin ist daraufhin wieder in der Lage, erhöhte Blutzuckerspiegel zu senken. Glitazone haben eine ausgezeichnete orale Bioverfügbarkeit, im Blut werden sie zu 99 % an Plasmaproteine gebunden. Der Abbau erfolgt über das Cytochrom P450-System, die Elimination erfolgt renal und biliär. Der Wirkstoff Rosiglitazon musste vom Markt genommen werden, nachdem zwar die blutzuckersenkende Wirkung gut war, jedoch das Risiko für Herzinfarkt um 43 % anstieg. Der Wirkstoff Pioglitazon ist noch im Handel, allerdings rät das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte von dessen Einnahme ab, da die Substanz in starkem Verdacht steht, die Knochendichte zu verringern und damit das Frakturrisiko zu erhöhen. Außerdem scheint sich das Risiko für Blasenkarzinom um bis zu 20 % zu steigern.
Glitazare sind ebenfalls Insulin-Sensitizer. Alle entwickelten Substanzen haben aufgrund enormer Nebenwirkungen die klinischen Prüfungen nicht bestanden. Ragaglitazar führte zu einem verstärkten Tumorwachstum bei Nagetieren, Aleglitazar reduzierte die Nierenfunktion und Muraglitazar hatte starke kardiovaskuläre Effekte.

4) Gliflozine

Gliflozine sind SGLT-2-Inhibitoren, d.h. sie hemmen die Glucoseresorption in der Niere, so dass der Körper vermehrt Zucker ausscheidet. Zugelassen sind bisher Dapaglifozin (Forxiga®), Canaglifozin (Invokana®), das mittlerweile vom Hersteller vom Markt genommen wurde und Empaglifozin.



Empagliflozin



Dapagliflozin

Obwohl die orale Bioverfügbarkeit zwischen 65 und 85 % liegt, die Substanzen eine

Proteinbindung zwischen 86 und 99 % aufweisen und die maximale Plasmakonzentration bereits nach 1-2 h erreicht wird, ist der Einsatz der Medikamente nicht unumstritten, da es trotz hoher (dosisabhängiger) Glucoseausscheidung von bis zu 47 g/d relativ häufig zu unangenehmen Nebenwirkungen kommen kann, z.B. Infektionen des Genitalbereiches.

5) Amylin-Analoga

Amylin ist ein Polypeptid und wird zusammen mit Insulin in den β-Zellen des Pankreas gebildet. Es hemmt die Glukagonsekretion nach dem Essen. Bei Diabetikern ist die Ausschüttung verringert.
Pramlintide (Symlin®) ist ein Analogon des Hormons Amylin und wurde in den USA für die Behandlung von Typ-1- und auch von Typ-2-Diabetikern zugelassen. Symlin ist damit das erste Medikament, das seit Insulin für **Typ-1-Diabetiker** zugelassen wurde.

7. Mikronährstofftherapie

L-Carnitin ist wichtig für den Energiestoffwechsel. Es ist essentiell für den Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien, so dass diese energetisch nutzbar werden. Bei Diabetes mellitus Patienten verbessert L-Carnitin die Insulinempfindlichkeit. Der hohe oxidative Stress von Diabetikern führt zu einem Anstieg der Triglyceride. Durch Die Gabe von L-Carnitin wird eine Anreicherung dieser Substanzen im Körper vermieden. Außerdem kann L-Carnitin das Risiko für koronare Herzkrankheiten vermindern und helfen, die Regeneration und Reparatur von Nerven im Rahmen diabetischer Neuropathien zu stimulieren.

Coenzym Q10 ist wichtig für das einwandfreie Funktionieren der Atmungskette. Bei Diabetikern ist aufgrund des oxidativen Stresses die Konzentration an Coenzym Q10 vermindert, was mit Müdigkeit und Antriebslosigkeit einhergeht. Das Coenzym scheint auch eine positive Wirkung auf den Blutzuckerspiegel zu haben.

Alpha Liponsäure und **Glutathion** sind wichtig für eine antioxidative Wirkung. Ohne diese Substanzen würde es zu einem Versagen zahlreicher Enzyme kommen. Diese beiden Antioxidantien stellen einen wichtigen Beitrag dar, um Polyneuropathien, Nephropathie und Retinopathie zu bekämpfen.

B-Vitamine sind wichtig für einwandfreie Nervenfunktionen und helfen, Neuropathien zu mindern oder zu beseitigen. Besonders wichtig ist es für Diabetiker, einen erhöhten Homocysteinspiegel mit Hilfe der Vitamine B6, B12 und Folsäure zu senken. Homocystein ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant erhöht. Die Gabe von Folsäure reduziert den Gehalt an glykosiliertem Hämoglobin HbA_{1C} und damit den Blutzuckerspiegel. Insbesondere bei einer Therapie mit Metformin sind Vitamin B12 und Folsäure indiziert, da es ansonsten zu einer megaloblastären Anämie kommen kann. Davon sind ca. 10 % der Metformin-Patienten betroffen.

Vitamin C ist als Antioxidans zusammen mit **Vitamin E** extrem wichtig, um Schäden durch oxidativen Stress zu verhindern oder zu reparieren. Diabetiker haben oft zu niedrige Vitamin C-Spiegel, da Glucose im Blut die Vitamin C-Resorption aus dem Darm hemmt. Nicht zu unterschätzen ist die Bedeutung des Vitamin C für die Verhinderung einer diabetischen Retinopathie.

Ein Mangel an **Vitamin D** wird für die Entstehung von Diabetes des Typs II verantwortlich gemacht, und zwar unabhängig vom Körpergewicht, d.h. auch schlanke und normalgewichtige Menschen mit Vitamin-D-mangel können einen Diabetes entwickeln. In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Zipitis et al bedeutsam, die zeigte, dass durch die Gabe von Vitamin D die Wahrscheinlichkeit an Diabetes Typ I zu erkranken um 80 Prozent gesenkt werden kann.

Chrom ist ein essentieller Mikronährstoff und notwendig für die normale Funktion von Insulin und die Regulation des Blutzuckerspiegels. Es ist ein Bestandteil des Glukose-Toleranz-Faktor (GTF), der aus Chrom, Niacin und Glutathion im Verhältnis 1:2:1 besteht Ein Unterschuss an Chrom bzw. GTF erhöht das zu sezernierende Insulin, was mit einer partiellen Glucoseresistenz einhergeht. Nahas et al konnten zeigen, dass die Wirkung des Insulins durch Chrom verhundertfacht wurde, so können selbst kleine Mengen Insulin effizient wirken.

Selen ist ein extrem wichtiges Spurenelement, um oxidativen Stress zu bekämpfen. Studien haben gezeigt, dass Diabetes mellitus durch Selenmangel begünstigt wird, allerdings sollte die Dosierung 200 µg pro Tag nicht übersteigen, da es ansonsten zu Nebenwirkungen an der Bauchspeicheldrüse kommen kann.

Zink ist an fast allen Stoffwechselfunktionen direkt oder indirekt beteiligt. Es gilt als gesichert, dass ein Zinkmangel mit einer verminderten Glucosetoleranz und einer gestörten Wundheilung einhergeht. Da Diabetiker mehr Zink ausscheiden als Nicht-Diabetiker, muss der Mineralstoff in jedem Fall bei Diabetes supplementiert werden. 2009 veröffentlichten Sun et al die Resultate einer 24jährigen Studie an 82.000 Frauen, die bewies, dass Zink das Risiko an Diabetesvorstufen bzw. Diabetes Typ II zu erkranken, signifikant senken konnte. Zu empfehlen sind zwischen 15 und 30 mg Zink pro Tag.

Mangan wird ebenfalls vermehrt von Diabetikern ausgeschieden. Da der Mineralstoff ein essentieller Bestandteil der Mangan Superoxiddismutase ist, kommt es bei einem Mangel an Mangan zu einem Abfall des antioxidativen Potentials im Körper. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, an diabetischer Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie zu erkranken deutlich an. Außerdem verbessert Mangan die Glucosetoleranz gegenüber den Zellen.

Kamille enthält eine Vielzahl von Antioxidantien und anderen sekundären Pflanzenstoffen, z.B. Flavonoide, Lutein, Quercetin, Apigenin, Cosmosiin usw. Diese Substanzen üben einen protektiven Effekt auf das Pankreas aus, indem sie die β-Zellen schützen. Khan konnte 2014 in einer Studie zeigen, dass Kamillentee vergleichbare Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel hat wie der Sulfonylharnstoff Glibenclamid. Zemestani et al konnten in einer Humanstudie zeigen, dass Kamillentee die Konzentrationen an HbA_{1C}, Seruminsulin sowie die Insulinresistenz reduzierte. Kamille hat eine Schutzwirkung vor Diabetes und vermag bereits entstandene Schäden beim Diabetiker deutlich zu reduzieren.

Citrus-Bioflavonoide sind sekundäre Pflanzenstoffe, z.B. Hesperidin, Rutin, Naringin und Quercetin. Diese Substanzen haben antioxidative Eigenschaften und können einen Schutz gegen diabetische Neuropathien, Nephropathien und Retinopathien bieten.

Leinsamen sind reich an ungesättigten Fettsäuren und Lignanen. Letztere gehören zu den Phytoöstrogenen, d.h. diese Substanzen sind selbst keine Hormone, können aber eine schwach östrogene Wirkung entfalten. Getrocknetes Leinsamenpulver enthält prozentual mehr Lignane als frischer Leinsamen oder gar Leinsamenöl. Pan und Hutchins konnten

unabhängig voneinander zeigen, dass sich die Blutzucker- und Glucosewerte von übergewichtigen Diabetespatienten und solchen mit einer Diabetesvorstufe verbesserten, wenn sie täglich Leinsamen zu sich nahmen. Zusätzlich verminderte sich die Insulinresistenz. Zu beachten ist, dass die tägliche Einnahmemenge von Leinsamen bei mindestens 10 g liegen sollte.

Heidelbeeren werden traditionell in der Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt. Tatsächlich ergibt sich aus Humanstudien, dass sich die Insulinsensitivität an übergewichtigen Personen erhöht. Zudem verringert sich die Wahrscheinlichkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden. Kinbakht et al wiesen in einer Doppelblind- und placebokontrollierten Studie nach, dass die Gabe von 350 mg (kaukasischem) Heidelbeerextrakt alle 8 Stunden über einen Gesamtzeitraum von 2 Monaten die Blutzuckerwerte und den HbA1C-Spiegel deutlich senken kann. 2013 veröffentlichte Hoggard et al eine Humanstudie, in der bereits eine einzelne Aufnahme von Heidelbeerextrakt mit einem Feuchtgewicht von 36 % Anthocyanen, entsprechend 50 g frischen Heidelbeeren, den Blutzuckerspiegel von Diabetikern deutlich zu senken vermag.

Coprinus comatus (Schopftintling) enthält neben Spurenelementen und Vitaminen alle acht essentiellen Aminosäuren sowie das Spurenelement Vanadium. Obwohl das Metall als toxisch gilt und es auch keine vanadiumhaltigen Arzneimittel (Ausnahme: Homöopatika) gibt, hat es sich in der Kombination mit Polysacchariden, wie sie im Coprinus comatus vorkommen, eine deutliche blutzuckersenkende Wirkung gezeigt. Es scheint so zu sein, als ob Vanadiumsalze die Wirkung des Insulins imitieren könnten, was sich in einer Senkung des HbA_{1C}-Spiegels ausdrückte und sogar zu einer Gewichtsreduktion führte. Bemerkenswerterweise wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Zweifellos hat der Pilz das Potential, im Rahmen einer ganzheitsmedizinischen Therapie zur Behandlung des Diabetes eingesetzt zu werden.

Grifola frondosa (Maitake) ist ein Pilz, der die Insulinresistenz zu vermindern vermag. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einem α-Glucan, das an die Insulinrezeptoren der Zellen ankoppelt. Auch β-Glucan scheint einen antidiabetischen Effekt zu haben, der vermutlich in Kombination mit einer Stärkung des Immunsystems einhergeht.

Empfohlene Dosierungen:

Mikronährstoff	Empfohlene Tagesdosis
Chrom	40-120 µg
Selen	55-110 µg
Zink	10-20 mg
Mangan	1-3 mg
Coprinus comatus	60-120 mg
Grifola frondosa	60-120 mg
Kamillenextrakt	20-50 mg
Citrus-Bioflavonoide	20-100 mg
Leinsamen	60-120 mg
Heidelbeerenextrakt	60-120 mg
Alpha Liponsäure	200-500 mg
Glutathion	60-250 mg
L-Carnitin	60-250 mg
Coenzym Q10	15-50 mg

Vitamin C	200-500 mg
Vitamin D	15-30 µg
Vitamin E	14-42 mg
Vitamin B6	1,4-4,2 mg
Folsäure	200-500 µg
Vitamin B12	2,5-10 µg

Literaturverzeichnis:

1. IDF Diabetes Atlas, sixth edition 2013. ISBN 2-930229-85-3

2. Fehmann HC et al (2004) Maturity-onset diabetes of the young (MODY) - sechs mutierte Gene - Sechs Erkrankungen mit unterschiedlichen Therapien. In: Deutsches Ärzteblatt 101, S. A860-A867

3. Engelgau, MM et al (1995): The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U. S., 1988. Diab. Care 18 S. 1029–1033.

4. Weiss P et al (1999): Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. In: Geburtsh Frauenheilk 59: 535–44.

5. Heike Schuh: Diabetes in der Schwangerschaft. Der Ratgeber für Schwangere mit Gestationsdiabetes, Kirchheim, Mainz 2007, ISBN 978-3-87409-441-2

6. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group In: The New England Journal of Medicine, Volume 358:1991-2002 May 8, 2008

7. Tennant PWG et al (2014) Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia 57:285-294

8. Armstrong DG et al (1998) Validation of a diabetic wound classification system. Diabetes Care 21:856-859

9. Wagner FW (1981) The dysvascular foot. A system in diagnosis and treatment. Foot Ankle 2:84-122

10. Van Baal J et al (2010) Mortality associated with acute Charcot foot and neuropathic foot ulceration. Diabetes Care. 2010 May;33(5):1086-9

11. Baglioni P et al (2012) Acute Charcot foot. BMJ 344:e1397

12. Bundesärztekammer (2010) Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2 Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen.

13. Hovind P et al (2001) Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. Kidney Int 60:277-283

14. Wolfe et al (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on

dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 341:1725-1730

15. Rossing P et al (1996) Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 years observational follow up study. BMJ 313:779-784

16. Huntley AC (1989) Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatol Clin 7:531-546

17. Wohlrab J et al (2007) Hauterkrankungen bei Diabetes mellitus. J Dtsch Dermatol Ges 5:37-53

18. Meurer M et al (2004) Hautveränderungen bei Diabetes mellitus. Hautarzt 55:428-435

19. Emerging Risk Factors Collaboration (2011) Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 364(9):829-841

20. Otto H et al (1973) Kohlenhydrataustausch nach biologischen Äquivalenten. In Otto H, Spaethe R (Hrsg): Diätetik bei Diabetes mellitus. Hans Huber, bern:41-50

21. Jenkins DJ et al (1988) Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and glycaemic response. BMJ 297:958-960

22. Wolever T et al (2003) Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. Am J Clin Nutr 77:612-621

23. Kahn SE et al (2006) ADOPT Study group. Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355(23):2427-2743

24. Schramm TK et al (2011) Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes with or without a previous myocardial infarction. A nationwide study. Eur Heart J 33(10):1183

25. Matthaei S et al (2009) Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 In: Diabetologie 4:32–64.

26. Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier Verlag. München, Jena, 2006. S. 626-9. ISBN 978-3-437-44490-6.

27. Jose T et al (2012) Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. Diab Vasc Dis Res 9:109-116

28. Baggio LL et al (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 132:2131-2157

29. Neumiller JJ et al (2009) Differential chemistry (structure), mechanism of action,

and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. In: Journal of the American Pharmacists Association. 49 Suppl 1, S. S16–29

30. Svec F et al (2010) Incretin physiology and its role in type 2 diabetes mellitus. In: The Journal of the American Osteopathic Association. 110, Nr. 7 Suppl 7, S. eS20–24

31. Luft D et al (1978) Lactic acidose in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. Diabetologia:75-87

32. Salpeter SR et al (2010) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 4:CD002967

33. Fölsch UR et al (1991) Inhibition der intestinalen Alpha-Glucosidase in der Therapie des Diabetes mellitus. Internist 32:426-429

34. Bray et al (2013) Effect of pioglitazone on body composition and bone density in subjects with prediabetes in the ACTNOW trial. Diabetes Obes Metab 15(10):913-917

35. Nissen SE et al (2010) Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and death from cardiovascular mortality. Arch Intern Med 170:1191-1201

36. Grempler R et al (2012) "Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors". Diabetes Obes Metab 14 (1): 83–90

37. Ryan G et al (2009) Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther:203-14

38. Zipitis CS et al (2008) Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health 3(6):512–517.

39. Nahas R et al (2009) Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. Can Fam Physician: 55(6):591–6.

40. Sun Q et al (2009) Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. American Diabetes Association 32(4):629–34.

41. Khan SS et al (2014) Chamomile tea: herbal hypoglycemic alternative for conventional medicine. Pak J Pharm Sci 27(5 Spec no):1509–14.

42. Zemestani M et al (2016) Chamomile tea improves glycemic indices and antioxidants status in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutrition 32(1):66–72.

43. Pan A et al (2007) Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial. Gagnier J, editor.

Public Library of Science 2(11):e1148.

44. Hutchins AM et al (2013) Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study. Nutr Res. 33(5):367–75.

45. Han C et al (2006) Hypoglycemic activity of fermented mushroom of Coprinus comatus rich in vanadium. J Trace Elem Med Biol 20(3):191–6.

46. Wang G et al (2012) Comparison of effects of vanadium absorbed by Coprinus comatus with those of inorganic vanadium on bone in streptozotocin-diabetic rats. Biol Trace Elem Res 149(3):391–8.

47. Zhou S et al (2015) Hypoglycemic Activity of Polysaccharide from Fruiting Bodies of the Shaggy Ink Cap Medicinal Mushroom, Coprinus comatus (Higher Basidiomycetes), on Mice Induced by Alloxan and Its Potential Mechanism. Int J Med Mushrooms 17(10):957–64.

48. Zhou G et al (2008) The co-effect of vanadium and fermented mushroom of Coprinus comatus on glycaemic metabolism. Biol Trace Elem Res 124(1):20–7.

49. Lei H et al (2013) MT-α-glucan from the fruit body of the maitake medicinal mushroom Grifola frondosa (higher Basidiomyetes) shows protective effects for hypoglycemic pancreatic β-cells. Int J Med Mushrooms 15(4):373–81.

50. Mayell M et al (2001) Maitake extracts and their therapeutic potential. Altern Med Rev 6(1):48–60.

51. Basu A et al (2010) Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. J Nutr. American Society for Nutrition 140(9):1582–7.

52. Stull AJ et al (2010) Bioactives in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. J Nutr. American Society for Nutrition 140(10):1764–8.

53. Kianbakht S et al (2013) Anti-hyperglycemic effect of Vaccinium arctostaphylos in type 2 diabetic patients: a randomized controlled trial. Forsch Komplementmed 20(1):17–22.

54. Hoggard N et al (2013) A single supplement of a standardised bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. J Nutr Sci 2:e22.