Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose

Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (3), 26-31

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
ÖGES
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose

F. Gundling[1], W. Schepp[1], P. M. Schumm-Draeger[2]

Kurzfassung: *Hintergrund:* Störungen des Glukosemetabolismus wie Glukoseintoleranz oder ein hepatogener Diabetes treten bei Patienten mit Leberzirrhose überaus häufig auf. Ursächlich ist eine hepatozelluläre Funktionseinschränkung im Rahmen der Zirrhose, welche u. a. zu einer reduzierten Glykogensynthese sowie einer ausgeprägten Insulinresistenz führt.

Diskussion: Empfehlungen mit Leitliniencharakter zur Diagnostik und Therapie des hepatogenen Diabetes fehlen bislang. Im Hinblick auf basistherapeutische Maßnahmen sollte eine ausreichende Deckung des Energie- und Proteinstoffwechsels gewährleistet sein, da ein Großteil der Zirrhosepatienten mangelernährt ist. Bei der medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes muss auf die erhöhte Hypoglykämiegefährdung geachtet werden. Geeignete orale Antidiabetika sind insbesondere Sulfonylharnstoffanaloga, DPP4-Hemmer sowie GLP1-Analoga, allerdings liegen diesbezüglich keine Daten aus klinischen Studien vor. Wenn eine suffiziente Diabetes-Einstellung mit oralen Antidiabetika nicht gelingt, sollte eine prandiale Therapie mit Insulinen von kurzer Wirkdauer oder kurz wirksamen Insulinanaloga eingesetzt werden.

Schlussfolgerung: Die Optimierung einer diabetischen Stoffwechsellage hat neben der Vermeidung typischer diabetischer Spätkomplikationen eine wichtige Bedeutung für die Reduzierung von zirrhoseassoziierten Komplikationen, wie z. B. hepatische Enzephalopathie oder das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms.

Schlüsselwörter: hepatogener Diabetes, hepatische Enzephalopathie, hepatozelluläres Karzinom, Zirrhose

Abstract: Hepatogenous Diabetes in Liver Cirrhosis. *Background:* Disturbances of glucose metabolism, eg glucose intolerance or hepatogenous diabetes, occur frequently in patients with liver cirrhosis. They are caused by loss of hepatocellular function and insulin resistance due to chronic liver disease.

Discussion: Until now there are no recommendations or guidelines regarding diagnosis and treatment of hepatogenic diabetes. Basic treatment should guarantee sufficient daily energy and protein intakes since the majority of patients with liver cirrhosis are malnourished. The risk of hypoglycaemia must be carefully considered when treating hepatogenic diabetes. Suitable oral antidiabetics are glinides, DPP4-inhibitors, and GLP1 analogues. However, there are no data from clinical studies so far. If sufficient control of diabetes cannot be achieved by oral antidiabetics prandial insulin therapy using short-acting insulins or rapid-acting insulin analogues should be applied.

Conclusion: Optimisation of metabolic control is not only important to avoid typical late diabetic but also cirrhosis-associated complications, eg, gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, or the occurrence of hepatocellular carcinoma. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 26–31.**

Key words: hepatogenous diabetes, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, cirrhosis

Einleitung

Die Prävalenz von Störungen des Glukosemetabolismus wie Diabetes und Glukoseintoleranz ist bei Patienten mit Zirrhose überaus hoch. Die Häufigkeit einer Glukoseintoleranz wird in der Literatur mit 60–80 % angegeben, während ein manifester Diabetes mellitus bei ca. 20–30 % aller Patienten mit Zirrhose diagnostiziert werden kann [1–3].

Ungeachtet dessen werden Häufigkeit und Bedeutung von Glukosestoffwechselstörungen bei chronischen Lebererkrankungen im praktischen Alltag selbst bei schwerpunktmäßig hepatologisch tätigen Kollegen unterschätzt [4].

Die Beschreibung dieser häufigen Assoziation eines Diabetes mit einer Leberzirrhose ist historisch mit 2 Namen verknüpft. Dem Internisten Bernhard Naunyn fiel 1898 erstmals die hohe Frequenz von Glukosestoffwechselstörungen, wie z. B. Glukosurie und Glukoseintoleranz, bei Zirrhotikern auf, für die er den Begriff des „Leberdiabetes“ prägte [5].

Der Endokrinologe Werner Creutzfeld konnte 1971 zeigen, dass der Diabetes mellitus oftmals pathophysiologisch als Folge der chronischen Lebererkrankung zu werten ist [6]. Außerdem wurde nach orthotoper Lebertransplantation die Normalisierung einer diabetischen Stoffwechsellage bei Leberzirrhose beschrieben [7, 8].

Der begriffliche Terminus des „hepatogenen Diabetes“ ist also historisch zu verstehen und wird in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Klassifikationssystemen zur Ätiologie des Diabetes mellitus nicht berücksichtigt [9]. Trotzdem hat die Bezeichnung nach wie vor eine Berechtigung, da sie Besonderheiten der diabetischen Stoffwechsellage im Hinblick auf Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie bei synchroner Leberzirrhose unterstreicht.

Pathophysiologie

Die Leber als Ort der Glykogensynthese und Glukoneogenese ist ein zentrales Organ im Glukosestoffwechsel. Die hohe Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Zirrhose kann im Wesentlichen auf die hepatozelluläre Insuffizienz im Rahmen des zirrhotischen Umbaus der Leber zurückgeführt werden, welche über zahlreiche pathophysiologische Mechanismen in einem Diabetes mellitus resultiert. Dazu gehören u. a. eine reduzierte Insulin-Clearance der Leber, eine verminderte Fähigkeit der Leber zur Glykogensynthese, toxische Auswirkungen auf das endokrine Pankreas im Rahmen einer Alkoholkrankheit – analog zum pankreopriven Diabetes bei chronischer Pankreatitis –, Störungen der gastrointestinalen Motilität sowie das verstärkte Vorkommen insulinantagonistischer

Eingelangt am 9. März 2013; angenommen nach Revision am 25. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 4. Juli 2013

Aus der [1]Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie und [2]Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, München, Deutschland
Korrespondenzadresse: Dr. med. Felix Gundling, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, D-81925 München, Englschalkingerstraße 77; E-Mail: felix.gundling@gmx.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Hormone wie z. B. endogener Katecholamine bei Zirrhose („chronischer Schockzustand“) [10–12]. Alle diese Faktoren (Abb. 1) führen neben einer Hyperglykämie zu einer Hyperinsulinämie mit progredienter Insulinresistenz der peripheren Gewebe.

Im Detail ist die Pathophysiologie des hepatogenen Diabetes jedoch noch nicht geklärt. So scheint verständlicherweise die Genese der Zirrhose eine wichtige Rolle zu spielen: Eine posthepatitische Zirrhose bei chronischer Virushepatitis C ist besonders häufig mit einer diabetischen Stoffwechsellage assoziiert [14–16].

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass natürlich ein Diabetes mellitus nicht obligat als Folge der Zirrhose auftreten muss. Große epidemiologische Studien bei US-Veteranen konnten zeigen, dass das kumulative Risiko für chronische Lebererkrankungen (inklusive einer Zirrhose) bei Diabetikern signifikant erhöht ist [17, 18]. Im klinischen Alltag kann in der Regel zwischen einem hepatogenen Diabetes *sui generis* oder einem Diabetes mellitus Typ 2 nicht unterschieden werden.

Definition

Generell gibt es – anders als beim Diabetes mellitus Typ 1 – keinen spezifischen biochemischen oder genetischen Marker, um einen hepatogenen Diabetes von Diabetesformen anderer Ätiologie abzugrenzen. Die Diagnose ist stets eine klinische und somit in der Regel nicht mit letzter Sicherheit zu stellen. Typischerweise entwickelt sich die diabetische Stoffwechsellage erst auf dem Boden einer bereits lang bekannten Zirrhose. Ebenso spielen – in Abgrenzung zum Diabetes mellitus Typ 2 – eine positive Familienanamnese oder genetische Prädisposition eine untergeordnete Rolle, ebensowenig ein erhöhtes Lebensalter oder ein gesteigerter Body-Mass-Index (BMI) [19]. Allerdings ist eine dezidierte ätiologische Abgrenzung des hepatogenen Diabetes in der klinischen Praxis eher von akademischem Interesse: Die speziellen Probleme hinsichtlich Diagnostik und Therapie gelten für alle Diabetes-Formen bei Patienten mit Leberzirrhose. Im Hinblick auf das klinische Bild muss betont werden, dass (Warn-) Symptome einer manifesten diabetischen Stoffwechsellage wie Müdigkeit, gehäuftes Auftreten von Infektionen, Polyurie oder Polydipsie oft fälschlich als Beschwerdebild der chronischen Lebererkrankung oder einer diuretischen Therapie bei hydropischer Dekompensation interpretiert werden [19].

Hepatogener Diabetes versus Diabetes mellitus Typ 2 – Besonderheiten bezüglich Diagnostik und Therapie

Während der klinische Phänotyp bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch einen erhöhten BMI oder Adipositas charakterisiert wird, ist bei Patienten mit hepatogenem Diabetes auf dem Boden einer fortgeschrittenen Leberzirrhose Malnutrition, d. h. Mangel an spezifischen Stoffen des Mikro- und Makronährstoffwechsels, ein häufiges Problem. Dieser Punkt muss insbesondere bei den „Basismaßnahmen“ berücksichtigt werden: Im Einzelfall ist nämlich keine Gewichtsreduktion analog zum Diabetes mellitus Typ 2 anzustreben, sondern

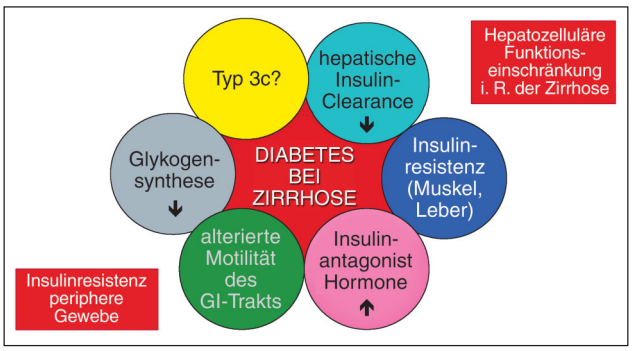

Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen für die hohe Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Zirrhose. Mod. nach [13].

im Gegenteil u. U. eine Zusatzernährung zu erwägen, welche eine erhöhte Zufuhr von Gesamtkalorien und Protein beinhaltet [20].

Ist zur Stoffwechseleinstellung eine pharmakologische Intervention erforderlich, muss beachtet werden, dass die meisten Antidiabetika formal bei Zirrhose kontraindiziert sind oder zumindest ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil besitzen [21].

In besonderem Maße muss angesichts der reduzierten Glykogenspeicher sowie im Falle einer fortgesetzten Alkoholkrankheit einer therapieinduzierten Hypoglykämie vorgebeugt werden. Pauschal betrachtet weisen Patienten mit hepatogenem Diabetes postprandiale Blutzuckerspitzen auf, sodass eine prandiale medikamentöse Therapie günstig ist. Betont sei an dieser Stelle, dass evidenzgesicherte Empfehlungen oder gar Leitlinien zur optimalen Behandlung eines Diabetes bei Zirrhose fehlen.

Im Hinblick auf die Diagnosestellung einer diabetischen Stoffwechsellage gilt der Stellenwert glykierter Hämoglobine wie z. B. HbA_{1c} als problematisch, wenn eine Zirrhose vorliegt. Dies ist auf die gesteigerte Rate gastrointestinaler Blutungsereignisse zurückzuführen, welche einen falsch-niedrigen HbA_{1c}-Wert vortäuschen kann [22]. Als Extremfall sei hier auf die regelmäßige Aderlasstherapie bei Patienten mit Hämochromatose verwiesen [23].

Als Screeninguntersuchung ist der orale Glukosetoleranztest (oGTT) nach WHO-Kriterien am besten geeignet. Daher sollte bei jedem Patienten mit Leberzirrhose und Nachweis einer Glukosurie, einer erhöhten „Gelegenheits-Plasmaglukose“ (unabhängig von Tageszeit und Mahlzeiten) oder aber einer erhöhten Nüchternglukose ein oGTT angestrebt werden [24]. Falls eine orale Verabreichung von Glukose nicht möglich ist, kann alternativ ein intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT) durchgeführt werden.

Bedeutung der Diabetes-Therapie hinsichtlich Prognose und Komorbiditäten bei Zirrhose

Angesichts der zahlreichen Folgeerkrankungen im Gefolge einer Zirrhose, wie Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie und hepatozelluläres Karzinom [25], gilt die Behandlung eines hepatogenen Diabetes manchmal als untergeordnetes Problem im therapeutischen

Gesamtkonzept der Systemerkrankung Leberzirrhose. Als wichtiges Argument, welches scheinbar einen therapeutischen Nihilismus rechtfertigen könnte, wird immer wieder auf die niedrige Rate von kardiovaskulären Erkrankungen sowie diabetischen Spätschäden bei Patienten mit Zirrhose hingewiesen. Diese Annahme stützt sich auf zahlreiche, zunächst plausible Beobachtungen bei Vorliegen einer Leberzirrhose, wie z. B. die häufige Hypotonieneigung, die seltenere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie als additiver Risikofaktor für Gefäßerkrankungen und letztlich die deutlich reduzierte Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose [19]. Auch wenn klinische Studien zum hepatogenen Diabetes nur in geringer Zahl vorliegen, existieren genügend Hinweise, dass insbesondere die äthyltoxische Zirrhose mit einer gesteigerten Häufigkeit von z. B. koronarer Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu Kontrollgruppen assoziiert ist [22].

Ebenso konnte in großen Autopsieserien eine erhöhte Prävalenz von Gefäßkrankheiten wie KHK oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit gerade bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt werden [26].

Interessanterweise kommt einer antidiabetischen Behandlung bei Zirrhose über die üblichen Intentionen – kardiovaskuläre Protektion, Vermeidung von diabetischen Spätschäden – eine besondere Bedeutung im Hinblick auf Vermeidung „klassischer“ Zirrhosekomplikationen zu.

Ein hepatogener Diabetes besitzt außerdem prognostische Bedeutung für die Überlebenszeit sowie die Häufigkeit von zirrhoseassoziierten Komplikationen [24]. Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage und Leberzirrhose weisen eine wesentlich höhere Rate bakterieller Infektionen [27], ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und schwerwiegendere und frühzeitigere Manifestationen einer HE auf [28]. Außerdem findet man bei Zirrhosepatienten mit diabetischer Stoffwechsellage häufiger einen therapierefraktären Aszites. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die deutlich höhere Inzidenzrate eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Patienten mit Diabetes mellitus verglichen mit Normalpersonen [18, 29]. Besondere Bedeutung kommt der Behandlung des hepatogenen Diabetes bei Patienten zu, welche für eine Lebertransplantation evaluiert werden. Auch für den weiteren postoperativen Verlauf nach Leberresektion bei Vorliegen eines HCC stellt der hepatogene Diabetes mellitus einen ungünstigen prognostischen Faktor dar [30].

Therapie

Ernährungstherapie

Das Konsumieren komplex aufgebauter Kohlenhydrate gegenüber niedermolekularen Kohlenhydraten ist sinnvoll. Eine Umsetzung auf 5–6 kleinere und über den Tag verteilte Mahlzeiten einer laktovegetabilen Ernährung auf Basis der leichten Vollkost ist günstig [20, 31]. Außerdem konnte für kohlenhydratreiche Spätmahlzeiten („late-evening snack“) bei Patienten mit Leberzirrhose ein positiver Effekt im Hinblick auf den Energiehaushalt sowie eine bereits bestehende Glukoseintoleranz gezeigt werden [32, 33]. Die Spätmahlzeit ist für Leberzirrhotiker besonders wichtig, da aufgrund der eingeschränkten Glukoneogenese sowie der oft reduzierten Glykogenspeicher nächtliche Hypoglykämien drohen.

Weiterhin sollte eine Ernährung mit mindestens normalem, wenn nicht gar leicht erhöhtem Eiweißgehalt gewährleistet sein. Zur konstanten Erhaltung der Körperzellmasse darf eine Eiweißzufuhr < 0,8 g/kg Körpergewicht (KG)/Tag nicht unterschritten werden (funktionelles Eiweißminimum). Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGE) sowie der European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) wird daher eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g Protein/kg KG/Tag empfohlen. Liegt bereits eine ausgeprägte Proteinmalnutrition vor, muss die Eiweißzufuhr gegebenenfalls auf 1,5 g/kg KG/d gesteigert werden, um eine anabole Stoffwechselsituation zu erzielen [20, 31, 34, 35].

Eine Proteinrestriktion sollte nur bei Vorliegen einer therapierefraktären, chronischen hepatischen Enzephalopathie (HE) oder kurzfristig in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III–IV nach West-Haven-Kriterien) verordnet werden [34]. Pflanzliche Eiweiße (Hülsenfrüchte, Kartoffeln) sollten bei Zirrhosepatienten aufgrund ihres erhöhten Anteils an verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) sowie des höheren Ballaststoffgehalts (Modifizierung der Darmflora, Erhöhung der gastrointestinalen Motilität) gegenüber tierischem Protein bevorzugt werden [20, 31].

Pharmakologische Therapie

Generell gibt es nur vereinzelte Studien, welche bestimmte antidiabetische Präparate bei Patienten mit Zirrhose und Diabetes systematisch untersucht haben [36, 37]. In Anbetracht dieser sehr begrenzten Datenlage wird die Wahl des eingesetzten Antidiabetikums weniger von Endpunkten als vielmehr von Kontraindikationen und dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum bestimmt (Tab. 1). Weiterhin besteht bei vorliegender Zirrhose stets die Gefahr einer Dekompensation mit Verschlechterung der Synthesefunktion, welche theoretisch mit einer höheren medikamentösen Nebenwirkungsrate verbunden ist. Angesichts ihrer zentralen Funktion beim Metabolismus der meisten Medikamente kann eine Zirrhose zu einer längeren Halbwertszeit bestimmter Präparate führen, sodass generell Antidiabetika mit eher kürzerer Wirkdauer zu bevorzugen sind. Die Behandlungsziele, also die Intensität der diabetischen Stoffwechseleinstellung, sollte durch die chronische Lebererkrankung bestimmt sein. Bei bereits fortgeschrittener Leberzirrhose mit absehbar limitierter Prognose scheint eine pragmatische Diabetes-Einstellung gerechtfertigt, bei der die Vermeidung von therapieinduzierten Hypoglykämien im Vordergrund steht. Voraussetzung jeder pharmakologischen Behandlung sollte eine konsequente Alkoholkarenz sein. Wie bereits ausgeführt, sind Präparate mit sowohl verhältnismäßig kurzer Halbwertszeit als auch geringer Hypoglykämierate (DPP4-Hemmer, GLP1-Analoga) günstig.

Orale Antidiabetika (OAD)

Generell sind lang wirkende OAD (z. B. Glibenclamid) aufgrund ihrer verzögerten Metabolisierung zur medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes nicht geeignet. Biguanide (Metformin) gelten wegen der Gefahr einer potenziellen Laktatazidose bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen als obsolet, weil bei Leberzirrhose die hepatische Laktat-

Tabelle 1: Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen einer medikamentösen antidiabetischen Therapie bei Patienten mit Zirrhose und diabetischer Stoffwechsellage.

Substanzgruppe		Kontraindikation	Spezielle Probleme bei Zirrhose
Biguanide	*Cave!*	Leberinsuffizienz	Laktatazidose, gastrointestinale Nebenwirkungen
Sulfonylharnstoffe	*Cave!*	Leberinsuffizienz	Synchroner Alkoholismus
Glukosidasehemmer	*Cave!*		Gastrointestinale Nebenwirkungen
Glitazone	*Cave!*	Leberinsuffizienz	
Glinide	*Cave!*	Leberinsuffizienz	
DPP4-Hemmer	*Cave!*		Verdauungsbeschwerden
GLP1-Analoga			
SGLT2	*Cave!*		Synchrone Diuretikatherapie
Langwirksame Insuline/Insulinanaloga	*Cave!*		Hypoglykämiegefahr wegen langer Halbwertzeit

elimination reduziert, die periphere Laktatbildung unter körperlicher Belastung aber häufig erhöht ist. Allerdings scheint bei kompensierter Zirrhose und guter Compliance die Anwendung von Metformin sicher zu sein. Von besonderem Interesse ist die in Studien gezeigte signifikante Senkung der Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms durch Metformin, weshalb die Beurteilung dieser Substanz bei Zirrhose offenbar einen gewissen Paradigmenwechsel erfährt [38]. Insulinsensitizer (PPAR-γ-Agonisten, Glitazone: Pioglitazon, Rosiglitazon) sind bei Leberfunktionsstörungen ebenfalls kontraindiziert, weil sie bei Vorliegen einer Zirrhose schwere Komplikationen auslösen können [19]. Die Vorläufersubstanz Troglitazon wurde nach rezidivierenden hepatotoxischen Ereignissen zurückgezogen [21].

In Anbetracht des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils alternativer Substanzen eignen sich für eine orale medikamentöse Behandlung des hepatogenen Diabetes zum Beispiel Glinide, also prandiale Glukoseregulatoren, welche unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Glinide haben ein ähnliches Wirk- und Nebenwirkungsspektrum, aber eine deutlich kürzere Halbwertszeit als konventionelle Sulfonylharnstoffe und sind somit, insbesondere im Hinblick auf die Hypoglykämierate, besser steuerbar. Ein weiterer Vorteil ist ihre größere Flexibilität in Bezug auf die Nahrungsaufnahme. Angesichts des geringen Hypoglykämierisikos scheint der Einsatz von Inkretin-Mimetika wie DPP4-Hemmer oder GLP1-Analoga eine besonders bei gleichzeitig vorhandener Leberzirrhose vielversprechende Substanzgruppe zu sein. Allerdings muss betont werden, dass bisher diesbezüglich keinerlei gesicherte Daten existieren, sodass hier keine evidenzgesicherten Empfehlungen gelten.

In Anbetracht der umfangreichen therapeutischen Erfahrungen, der guten Kombinierbarkeit mit Insulin oder anderen Substanzgruppen und letztlich auch des niedrigen Kostenfaktors können Sulfonylharnstoffe (SH), auch wenn Empfehlungen mit Leitliniencharakter bislang nicht vorliegen, als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Ihr therapeutischer Effekt auf die Senkung des Nüchtern-Blutzuckers ist, verglichen mit den Sulfonylharnstoffanaloga, etwas größer. Allerdings muss unbedingt beachtet werden, dass bei Leberzirrhose die hepatische Elimination eingeschränkt ist und eine Akkumulation von aktiven Metaboliten schwere Hypoglykämien auslösen kann. SH, welche vorwiegend über die Leber metabolisiert werden, z. B. Gliquidon, sind daher nicht geeignet. Außerdem konnten für Patienten mit Leberzirrhose nach Einnahme bestimmter SH, z. B. Glibenclamid), hämodynamische Veränderungen wie z. B. eine Reduktion des Herzindex demonstriert werden. Von Vertretern der dritten Generation (z. B. Glimepirid) ist aus diabetologischer Sicht abzuraten, da unter Glimepirid (wenn auch seltener als unter Glibenclamid) schon bei gesunder Leberfunktion eine relevante Hypoglykämierate nachweisbar ist. α-Glukosidashemmer wie z. B. Acarbose oder Miglitol bewirken eine Hemmung der intestinalen Glukosidasen. Sie vermitteln so eine reduzierte postprandiale Aufspaltung von komplexen Kohlenhydraten, was zu einer verzögerten Resorption der Monosaccharide und einer Reduktion postprandialer Hyperglykämien führt. Ein großer Vorteil bei der Behandlung eines hepatogenen Diabetes mit α-Glukosidasehemmern ist das Fehlen spezifischer hepatotoxischer Nebenwirkungen. Ihr Nebenwirkungsprofil wird im Wesentlichen durch die Symptome der Kohlenhydratmaldigestion bestimmt. Häufig sind meteoristische Beschwerden und Bauchschmerzen. Viele Patienten mit Leberzirrhose weisen jedoch einen bakteriellen Überwuchs auf (z. B. nach gastrointestinalen Blutungsereignissen, durch Medikamente wie z. B. Antibiotika oder Lactulose) und entwickeln oft eine portal-hypertensive Gastropathie und Enteropathie oder eine Steatorrhö im Rahmen einer cholestatischen Lebererkrankung. Alle genannten Faktoren führen häufig ebenfalls zu Blähungen und abdominellen Schmerzen, sodass die Nebenwirkungsrate der α-Glukosidasehemmer noch erhöht wird. Daher ist auch diese Substanzgruppe keine ideale Medikation bei Leberzirrhose. Sinnvoll kann ein Einsatz z. B. von Acarbose in der Frühphase des hepatogenen Diabetes mellitus sein oder aber im Rahmen einer Kombinationstherapie, da seine antihyperglykämische Potenz selber im Vergleich mit SH oder Metformin schwächer ist [10]. Zusätzlich konnte in einer prospektiven Studie ein positiver Effekt von Acarbose auf den klinischen Verlauf einer HE nachgewiesen werden [12, 19].

Insulintherapie

Angesichts des problematischen Sicherheitsprofils der meisten oralen Antidiabetika (insbesondere Glinide und SH) bei Patienten mit Leberzirrhose sollte der Einsatz vor allem kurz wirksamer Insuline (prandiale Insulintherapie) frühzeitig erwogen werden. Bei vorwiegend postprandial erhöhten Blutzuckerwerten sollte eine gut steuerbare prandiale Insulintherapie in Betracht gezogen werden. Eine prandiale Insulintherapie mit Insulinen von kurzer Wirkdauer (z. B. „Human-

insuline“ bzw. „Normalinsuline“) oder kurz wirksamen Insulinanaloga (z. B. Lispro, Aspart, Glulisin) zu den Mahlzeiten muss gegenüber Präparaten mit verzögertem Wirkeintritt bevorzugt werden, da die Halbwertzeit von Insulin bei Leberzirrhose verlängert ist und Hypoglykämien aufgrund der chronischen Lebererkrankung nur insuffizient kompensiert werden können. Außerdem weisen Patienten mit einem hepatogenen Diabetes häufig vor allem postprandiale Blutzuckerspitzen und weniger hohe Nüchternglukosewerte auf, sodass diese Therapieform, verglichen mit der konventionellen Insulintherapie (CT) mit Mischinsulinen zu festen Zeitpunkten, wesentlich besser geeignet ist.

Im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Normalinsulinen haben kurz wirksame Insulinanaloga (z. B. Insulin lispro, Insulin aspartat, Insulin glulisin) ein günstigeres Wirkprofil, da der Spritz-Ess-Abstand entfällt und das unmittelbar vor oder gar während dem Essen zu spritzende Insulinanalogon in der Regel zu signifikant besseren postprandialen Blutzuckerwerten, einer damit besseren Stoffwechselkontrolle und einer flexibleren und sicheren Therapie führt. Ein weiterer Vorteil bei kurz wirksamen Insulinanaloga ist die deutlich seltenere Rate von postprandialen, d. h. zwischen den Mahlzeiten auftretenden Hypolykämien, gegenüber der Therapie mit Normalinsulinen. Dies ist insbesondere bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit hepatogenem Diabetes wichtig. Für die Therapie mit lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) konnte ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate von Hypoglykämien, insbesondere nächtlichen Unterzuckerungen, gegenüber herkömmlichen NPH-Insulinen nachgewiesen werden [12, 19].

Zusammenfassung

Ein hepatogener Diabetes stellt eine häufige, aber unterschätzte Komplikation bei Leberzirrhose dar und gilt als Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose und den Verlauf bestimmter zirrhoseassoziierter Komplikationen. Die Bedeutung einer antidiabetischen Therapie liegt analog zu anderen Diabetes-Formen in der Reduzierung kardiovaskulärer Komorbiditäten und diabetischer Spätschäden, dient insbesondere aber auch der Vermeidung charakteristischer Zirrhosekomplikationen wie hepatischer Enzephalopathie und eines HCC. Je nach Schweregrad der Zirrhose sowie der Compliance des betroffenen Patienten muss in Ermangelung von Leitlinien jede Behandlung eines Diabetes bei Zirrhose als extrem individuelles Therapiekonzept verstanden werden. Basismaßnahmen sind wichtig, aber möglicherweise fundamental anders als bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, da bei fortgeschrittener Zirrhose häufig Malnutrition und Kachexie vorliegen. Ein Großteil der antidiabetischen Medikation ist zumindest formal bezüglich Kontraindikationen und Nebenwirkungen als problematisch einzustufen, obwohl eine kompensierte Zirrhose nicht obligatorisch mit einer Leberinsuffizienz gleichzusetzen ist. Gleichwohl sind Leitlinien zur Diagnostik und Therapie z. B. des Diabetes mellitus Typ 2 nur bedingt auf die Situation des Diabetes bei Zirrhose zu übertragen, insbesondere weil prospektive Studien zur optimalen Behandlung an diesem Kollektiv fehlen. Bei jeder pharmakologischen Behandlung muss, vor allem bei fortgesetztem Alkoholabusus, das Risiko einer therapieinduzierten Hypoglykämie berücksichtigt werden. Eine Alkoholkarenz sollte insofern als Basis jeder medikamentösen Therapieeskalation gelten. Für bestimmte Präparate wie z. B. Metformin scheint sich bei der Behandlung des Diabetes bei Zirrhose ein gewisser Paradigmenwechsel abzuzeichnen, da ein Einsatz bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und guter Compliance als sicher gilt und möglicherweise als chemopräventive Maßnahme im Hinblick auf ein HCC zu werten ist [38].

Relevanz für die Praxis

- Ein Diabetes bei Zirrhose/hepatogener Diabetes gilt als Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose und den Verlauf bestimmter zirrhoseassoziierter Komplikationen.
- Jede antidiabetische Therapie zielt neben einer Reduzierung kardiovaskulärer Komorbiditäten und diabetischer Spätschäden vor allem auf die Vermeidung charakteristischer Zirrhosekomplikationen ab.
- In Ermangelung von Leitlinien muss angesichts drohender Nebenwirkungen einer medikamentösen Behandlung jede Therapie eines Diabetes bei Zirrhose individuell an den Schweregrad sowie die Prognose der Lebererkrankung und an die Compliance des Patienten angepasst werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. El Serag HB, Everhard JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. Gastroenterology 2002; 122: 1822–8.
2. Merli M., Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. Hepatol 1999; 30: 649–54.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007; 30: 734–43.
4. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis. Academic sport or a neglected disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120: 469–71.
5. Naunyn B. Glykosurie und Diabetes durch experimentelle Insulte und Krankheiten der Leber. In: Naunyn B (Hrsg). Der Diabetes mellitus. A. Holder, Wien, 1898; 38–49.
6. Creutzfeldt W, Sickinger K, Frerichs H. Diabetes und Lebererkrankungen. In: Pfeiffer EF (Hrsg). Handbuch des Diabetes mellitus. Band 2. Lehmann, München, 1971; 807–59.
7. Perseghini G, Mazzaferro V, Sereni LP, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. Hepatology 2000; 31: 694–703.
8. Shetty A, Wilson S, Kuo P, et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. Transplantation 2000; 69: 2451–4.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. Diabetes Care 2004; 27: s5–s10.
10. Krauns P, Ruge W. Plasma catecholamine levels in liver disease. Z Gastroenterol 1985; 23: 64–73.
11. Proietto J, Dudley FJ, Aitken P, et al. Hyperinsulinaemia and insulin resistance of cirrhosis: the importance of insulin hypersecretion. Clin Endocrinol 1984; 21: 657–65.
12. Siegel EG, Jakobs R, Riemann JF. Pancreatic insufficiency-induced and hepatogenic diabetes. Special aspects in pathophysiology and treatment. Internist 2001; 42 (Suppl 1): 8–19.
13. García-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. Ann Hepatol 2009; 8: 13–20.
14. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. Liver Transp 2002; 8: 356–61.
15. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 30: 1059–63.
16. Greco AV, Mingrone G, Mari A, et al. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. Gut 2002; 51: 870–5.
17. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, et al. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. Am J Physiol 1984; 247: G206–G212.
18. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126: 460–8.

19. Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W. Hepatogenous diabetes – diagnostics and treatment. Z Gastroenterol 2009; 47: 436–45.

20. Gundling F, Seidl H, Löffler N, et al. Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 1) – hepatic osteopathy and malnutrition. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2461–4.

21. Murphy EJ, Davern TJ, Shakil AO, et al. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure. Acute Liver Failure Study Group. Dig Dis Sci 2000; 45: 549–53.

22. Schnedl WJ, Wallner SJ, Piswanger C, et al. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. Wien Med Wochenschr 2005; 155: 411–5.

23. Niederau C. [Diabetes mellitus in hemochromatosis]. Z Gastroenterol 1999; (Suppl 1): 22–32.

24. Imano E, Nishida T, Shibata M, et al. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. Int Med 1999; 38: 918.

25. Gundling F, Seidl H, Strassen I, et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. Digestion 2013; 87: 75–84.

26. Vanecek R. Atherosclerosis and cirrhosis of the liver. Bull World Health Organ 1976; 53: 567–70.

27. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. Gut 1987; 28: 623–41.

28. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, et al. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1490–6.

29. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. Int J Cancer 1997; 73: 204–7.

30. Huo TI, Lui WY, Huang YH, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2293–8.

31. Gundling F, Teich N, Strebel HM, et al. Nutrition in liver cirrhosis. Med Klin (Munich) 2007; 102: 435–44.

32. Sakaida I, Tsuchiya M, Okamoto M, et al. Late evening snack and the change of blood glucose level in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2004; 30 (Suppl): 67–72.

33. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2005; 31: 95–103.

34. Gundling F, Seidl H, Pehl C, et al. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21: 756–61.

35. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. Clin Nutr 2006; 25: 285–94.

36. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 184–91.

37. Gentile S, Turco S, Guarino G. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 33–40.

38. Gundling F, Schepp W. Risk reduction of hepatocellular carcinoma by metformin – time for a change of paradigm? Z Gastroenterol 2012; 50: 232–3.

Dr. med. Felix Gundling

Facharzt für Innere Medizin, Zusatzbezeichnungen Gastroenterologe, Proktologie und Medikamentöse Tumortherapie. Oberarzt an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, München. 2013 Habilitation zum Thema „Alternative Diagnostikverfahren bei Patienten mit Leberzirrhose und manifester sowie subklinischer hepatischer Enzephalopathie, verglichen mit etablierten diagnostischen Methoden".

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**