

S. Fischer, K. Schmidt-Göhrich, M. Verlohren, J. Schulze

Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

TU Dresden
Medizinische Fakultät
III. Medizinische Klinik

Zusammenfassung

In den nächsten Jahren ist mit einer drastischen Zunahme des Diabetes mellitus sowohl in Deutschland als auch weltweit zu rechnen. Im Jahre 2010 werden nach aktuellen Schätzungen ca. 8 Millionen Deutsche an einem Diabetes leiden, davon sind ca. 95 Prozent Typ 2 Diabetiker. Zwischen

2000 bis 2010 ist von einem Anstieg des Diabetes weltweit um 46 Prozent und in Europa um 24 Prozent auszugehen. In Folge der damit verbundenen immensen Kosten ist eine rationale Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung auch in Zukunft von größter Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Publikation soll es sein, die diagnostischen Kriterien und den aktuellen Stand der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 darzustellen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ 2, diagnostische Kriterien, Therapieprinzipien

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus

Die Diagnostik des Diabetes beruht auf der Messung der Plasmaglukose, der HbA1c-Wert ist kein Kriterium in der Diagnostik des Diabetes.

Nach den Empfehlungen der American Diabetes Association und der WHO von 1997 ist von einem Diabetes auszugehen, wenn der Gelegenheitsblutzucker $\geq 11,1$ mmol/l (venöses Plasma oder kapilläres Vollblut) beträgt und klassische diabetische Symptome bestehen (Polyurie, Polydipsie, Leistungsinsuffizienz, ungewollte Gewichtsabnahme). Weiterhin besteht ein Diabetes, wenn die Nüchternplasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l beträgt ($> 6,1$ mmol/l im kapillären Vollblut) oder wenn im 75 g oralen Glukosetoleranztest der 2-Stunden-Wert, d. h. der Wert 120 Minuten nach Aufnahme von 75 g Glukose, $\geq 11,1$ mmol/l (venöses Plasma oder kapilläres Vollblut) ist (Tabelle 1). Es ist darauf hinzuweisen, dass venöses Plasma die besten und reproduzierbarsten Werte für die Messung des Blutzuckers liefert und deshalb für die Diagnostik bevorzugt werden sollte. In Tabelle 2 sind die

Grenzwerte für venöses Vollblut, kapilläres Vollblut und Plasma aufgeschrieben. Bei Benutzung der Serumglukose können infolge der in vitro Glykolyse falsch niedrige (nicht jedoch falsch hohe) Werte gemessen werden. Serumproben zur Bestimmung klinisch-chemischer Parameter ohne Zusatz von Glykolysehemmstoffen dürfen deshalb nicht zur Glukosebestimmung verwendet werden. Blutzuckermessgeräte zur Selbstkontrolle sind selbstverständlich nicht zur Diagnostik des Diabetes einzusetzen, es sind nur qualitativ gesicherte Untersuchungsmethoden zugelassen. Auch die Diagnostik der Diabetesvorstadien gestörte Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG) und gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) wird in Zukunft an Bedeutung gewinnen, da jährliche Konversionsraten von 2 bis 3 Prozent zum Diabetes mellitus gefunden wurden. Von einer gestörten Nüchternglukose spricht man, wenn die Nüchternplasmaglukose $\geq 6,1$ bis $< 7,0$ mmol/l beträgt (kapilläres Vollblut: $\geq 5,6$ bis $< 6,1$ mmol/l). Von einer gestörten Glukosetoleranz geht man aus, wenn der 2-h-Wert im 75 g oralen Glukosetoleranztest zwi-

schen 7,8 und 11,0 mmol/l liegt (venöses Plasma oder kapilläres Vollblut) (Tabelle 1).

Therapieziele

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist auch heute noch durch eine herabgesetzte Lebenserwartung und eine eingeschränkte Lebensqualität infolge einer sich frühzeitig manifestierenden und im Vergleich zum Nichtdiabetiker schwerer verlaufenden Arteriosklerose gekennzeichnet. Deshalb sind Diabetiker streng euglykämisch einzustellen. Die anzustrebenden Therapieziele sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Um eine gute Glykämie-lage zu erreichen, sind nicht nur die HbA1c-Werte interessant, sondern auch die Nüchtern- und die postprandialen Blutzuckerwerte von größter Bedeutung. Neben Hyperglykämien sind auch schwere Hypoglykämien zu vermeiden, besonders bei älteren Patienten, da diese zu cerebralen Komplikationen führen können (Glucose ist der wichtigste Energielieferant des Gehirns).

Zur exakten Beurteilung der Glykämie-lage sind neben der Messung der HbA1c-Werte Blutzuckerselbstkontrollen unter Einschluss

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose	Gelegenheitsblutzucker	Oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)
Normal	$< 6,1$ mmol/l (< 110 mg/dl)		2 h-Wert $< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl)
Gestörte Glukose-Homöostase („impaired fasting glucose“)	$\geq 6,1 < 7,0$ mmol/l ($\geq 110 < 126$ mg/dl)		pathologische Glukose-Toleranz 2 h-Wert $\geq 7,8 < 11,1$ mmol/l ($\geq 140 < 200$ mg/dl)
Diabetes	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) und Symptome	2 h-Wert $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus nach den Empfehlungen der ADA/WHO (1997)

	Vollblut (venös)	Vollblut (kapillär)	Plasma
nüchtern	6,1 mmol/l (110 mg/dl)	6,1 mmol/l (110 mg/dl)	7,0 mmol/l (126 mg/dl)
2 Stunden nach Glukosebelastung	10,0 mmol/l (180 mg/dl)	11,1 mmol/l (200 mg/dl)	11,1 mmol/l (200 mg/dl)

Tabelle 2: Grenzwerte für die Diagnose des Diabetes mellitus (ADA/WHO 1997)

	venös	Vollblut (kapillär)
BZ nüchtern, präprandial (mmol/l)	5,0 - 6,7	5,0 - 6,7
BZ 1 - 2 h postprandial (mmol/l)	-	7,2 - 8,9
BZ vor dem Schlafengehen (mmol/l)	6,1 - 7,8	6,1 - 7,8
HbA1c (%)	6,5 oder niedriger	

Tabelle 3: Zielwerte in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 unter Vermeidung von postprandialen Blutzuckerspitzen und Hypoglykämien (Deutsche Diabetes Gesellschaft)

von Blutzucker-Tag-Nacht-Profilen zu empfehlen. Diese sollten entsprechend der aktuellen Glykämieeinstellung und der Therapie (orale Antidiabetika oder Insulin) alle 2 Wochen, einmal im Monat, alle 2 Monate oder bei schlechter Glykämieeinstellung auch häufiger angefertigt werden. Ein Beispiel eines solchen Blutzucker-Tag-Nacht-Profiles ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die Korrektur der Therapie (orale Antidiabetika und/oder Insulin) kann dann aufgrund der früh nüchtern und im Tagesverlauf postprandial gemessenen Werte erfolgen. Da der Typ 2 Diabetes im Gegensatz zum Typ 1 eher stabil ist, genügen meist 2 – 3 Profile, um die Glykämieeinstellung beurteilen und die Therapie modifizieren zu können. Urinzuckermessungen sind nur noch bei rein diätetischer Führung des Diabetes sinnvoll.

Wichtig sind die Blutzucker-Tag-Nacht-Profile auch deshalb, da wahrscheinlich kurze postprandiale Blutzuckerspitzen nicht in den HbA1c-Wert einfließen, aber zur Endothelschädigung führen. Der HbA1c-Wert entsteht in 2 Reaktionsschritten. Erst der 2. Reaktionsschritt ist irreversibel. Durch Verbindung der Glukose mit dem Häm-Molekül kommt es in einem 1. Reaktionsschritt zur Bildung einer

Aldiminform (Schiffsche Base). Diese Schiffssche Base kann wieder zerfallen. Erst wenn die Blutzuckerwerte wahrscheinlich über 6 – 8 Stunden erhöht sind, kommt es in einer 2. Reaktion zur Bildung der Ketoaminform (Amadori-Produkt), die dann die irreversible Verbindung darstellt. Kurze postprandiale Blutzuckerspitzen, z. B. nach einer Mahlzeit, beeinflussen deshalb den HbA1c-Wert kaum (Abb. 1).

Wegen der sich auch infolge des metabolischen Syndroms frühzeitig manifestierenden und schwerer verlaufenden Arteriosklerose ist nicht nur die Glykämieeinstellung eines Diabetikers sehr gut einzustellen, sondern sind auch die assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren optimal zu führen. Das gilt besonders für die Lipidparameter und den Blutdruck. Hier sind ebenfalls stringente Zielwerte anzustreben.

Das komplexe Krankheitsbild des Typ 2 Diabetes mellitus kann nur durch ein integriertes Diagnose- und Behandlungskonzept langfristig erfolgreich beherrscht werden. Hauptbestandteile eines solchen Konzeptes sind Schulung und Beratung des Patienten, Ernährungs- und Bewegungstherapie, psychologische Unterstützung und die medikamentöse Stufentherapie. Parallel zu diesen Maßnahmen müssen die vorliegenden weite-

ren Komponenten des metabolischen Syndroms wie Hyper- und Dyslipoproteinämie, Hypertonie sowie Adipositas behandelt und Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus bekämpft werden. Handlungsanleitungen für die Diagnostik und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom bieten zum Beispiel die Euronormen oder die Sächsischen Leitlinien.

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Dazu wurde von der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) folgender Stufenplan erstellt (Abbildung 2).

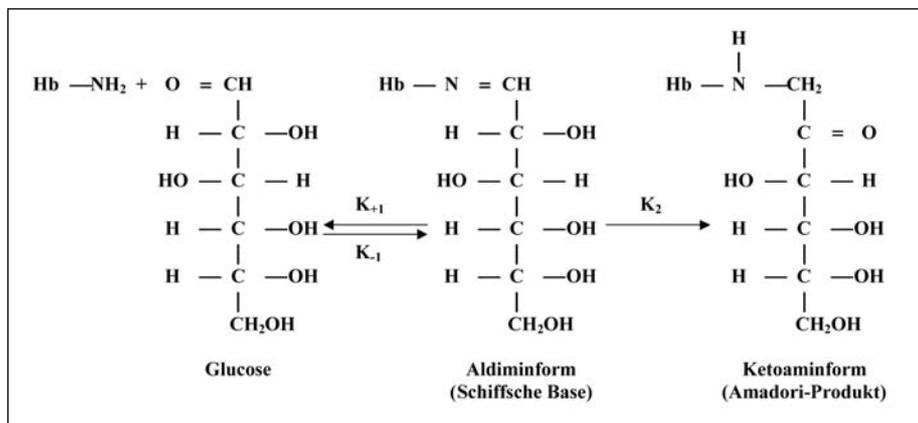


Abbildung 1: Reaktionsschema der Glykierung einer freien Aminogruppe des Hämoglobins mit Glukose und nachfolgender Amadori - Umlagerung

Am Morgen nach dem Aufstehen	2 Stunden nach dem Frühstück	vor dem Mittagessen	2 Stunden nach dem Mittagessen	vor dem Abendbrot	2 Stunden nach dem Abendbrot	In der Nacht	
7:00 Uhr	9:00 - 10:00 Uhr	12:00 Uhr	14:00 - 15:00 Uhr	18:00 Uhr	20:00 - 21:00 Uhr	24:00 Uhr	3:00 Uhr

Tabelle 4: Empfehlungen für die häusliche Blutzuckerselbstkontrolle (Tag-Nacht-Profil) bzw. für die Blutzuckerkontrolle auf Station

Stufenplan

Basistherapie: Ernährung, Gewichtsreduktion, Schulung, Bewegung
Zielwert: HbA1c ≤ 6,5 %
Intervention: HbA1c ≥ 7,0 %

Bei HbA1c > 7,0 % nach 3 Monaten:

bei Übergewicht:
 Monotherapie mit Metformin
 Andere Option: α-Glukosidasehemmer
 Bei Kontraindikation für Metformin: Sulfonylharnstoffderivate(SH), Repaglinid

bei Normalgewicht:
 Monotherapie mit Glibenclamid
 Andere Optionen: andere SH, Repaglinid

Bei HbA1c > 7,0 % nach 3 Monaten:

Zweites orales Antidiabetikum

bei Übergewicht:

- Metformin/Acarbose
- Metformin/Glinid
- Metformin/Glitazon
- Metformin/SH (kein Glibenclamid)

bei Normalgewicht:

- SH/α-Glukosidasehemmer
- SH/Glitazon (bei KI für Metformin)
- SH (kein Glibenclamid)/Metformin
- Glinide/Metformin

Bei HbA1c > 7,0 % nach 3 Monaten:

Kombinationstherapie:
Insulin + orale Antidiabetika

- Basalinsulin zur Nacht
- tags: Metformin/SH/Glinide
- andere Option: prandiale Insulintherapie

HbA1c > 7 %

Insulintherapie:

- ICT: Prandial: Analogon/Normal, Basal: Bedtime tagsüber nur bei nachgewiesenem Bedarf
- CT: Mischinsulin (bei Indikation)
- ggf. Kombination mit Metformin bei Übergewicht

Abbildung 2: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (DDG)

Die Kombination Metformin plus Glibenclamid ist in den Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft nicht aufgeführt, da mehrere Studien vorliegen, die gezeigt haben, dass die Kombination Metformin + Glibenclamid mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Die Deutsche Diabetesgesellschaft hat deshalb im Jahre 2003 folgende Empfehlung gegeben: „Bezüglich der Kombination Glibenclamid und Metformin kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Ob eine derartige Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff-derivate oder Glinide/Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten völlig unklar. In dieser Situation halten die Autoren der evidenz-basierten Leitlinie antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 der Deutschen Diabetes Gesellschaft eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen doch eine strengere Indikationsstellung, besonders bei Neueinstellung, vor“.

Basale Therapieprinzipien

Die Grundlagen der Behandlung des Typ 2 Diabetes stellen die Empfehlungen zur Umstellung der Ernährung und zur Gewichtsoptimierung dar. Jede Verminderung des Körpergewichtes führt bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern zu einer Reduktion der Insulinresistenz, einem entscheidenden pathogenetischen Faktor des Typ 2 Diabetes. Die Diätberatungen sollten von einer ausgebildeten Diabetesberaterin oder Diätassistentin durchgeführt werden. Dazu liegen Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft, Arbeitsgruppe Ernährung, vor. Diabetiker sollten 60 bis 70 Prozent der Gesamtenergiezufuhr in Form von Kohlenhydraten und einfach ungesättigten Fettsäuren mit cis-Konfiguration zu sich nehmen. Die Aufnahme von Zucker ist heute auch bei Typ 2 Diabetikern möglich, sie ist aber auf maximal 10 % der Gesamtenergiezufuhr zu begrenzen. Die Gesamtfettzufuhr sollte bei 25 bis 35 Prozent der Gesamtenergiezufuhr liegen, wobei gesättigte und transungesättigte Fette ≤ 10 % der Gesamt-

energiezufuhr und mehrfach ungesättigte Fette ebenfalls < 10 Prozent der Energiezufuhr ausmachen sollen. Damit liegt die Aufnahme von Eiweiß bei 10 bis 20 Prozent der Gesamtenergieaufnahme. Die Kost des Diabetikers soll ballaststoffreich sein.

Patienten, die mit Insulin behandelt werden, müssen auf Brot- oder Kohlenhydrateinheiten eingestellt werden. Dazu ist nach langjährigen Erfahrungen eine intensive und mehrfache Schulung der Diabetiker notwendig, damit diese mit Waage und Austauschabelle sicher umgehen können. Die Benutzung der Kohlenhydrataustauschabelle erhöht die Flexibilität und Sicherheit des Diabetikers und ist unbedingt anzustreben.

Ein wichtiger Ansatzpunkt in der basalen Therapie des Diabetes ist die Erhöhung der körperlichen Aktivität. Da Typ 2 Diabetiker Hochrisikopatienten sind, sollte zumindest bei länger bestehendem Diabetes vor Beginn eines körperlichen Trainings eine gründliche kardiologische Diagnostik erfolgen, um eine koronare Herzkrankheit auszuschließen. Bei Vorliegen einer autonomen viszeralen Neuropathie ist von einer gestörten Schmerzwahrnehmung auszugehen. Bei älteren Diabetikern ist tägliches Spazierengehen durchaus ausreichend.

Ein äußerst wichtiger Bestandteil der basalen Therapie ist die strukturierte Diabetesschulung, an der jeder Diabetiker unbedingt teilnehmen sollte und die gegebenenfalls auch zu wiederholen ist.

Bei einer Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin ist die Blutzuckerselbstkontrolle heute ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie. Neben der besseren Blutzuckereinstellung werden auch Compliance und Motivation des Diabetikers klar gefördert.

Orale Antidiabetika

Werden die Therapieziele mit den basalen Behandlungsprinzipien Ernährungsumstellung, Bewegung und Schulung nicht erreicht, ist die Indikation für eine orale antidiabetische Medikation oder für Insulin zu prüfen.

Wenn Diabetiker im Disease Management Programm (DMP) geführt werden, sind die an erster Stelle empfohlenen Medikamente Metformin bei adipösen Patienten, Glibenclamid oder Humaninsulin bzw. Schweineinsulin. Diese drei medikamentösen Optionen sind bei 50 Prozent der im DMP neu eingestellten Patienten im 1. Jahr einzusetzen. Im 2. Jahr sind 70 Prozent der im DMP neu eingestellten

Patienten mit diesen Substanzen zu behandeln. Diese Empfehlungen beruhen auf den Daten der UKPD-Studie. Hier kamen Glibenclamid, Metformin (nur bei adipösen Diabetikern) und Insulin zum Einsatz. Für diese Substanzen konnte in der UKPD-Studie eine signifikante Wirksamkeit für klinisch relevante Endpunkte nachgewiesen werden.

Bei akuten oder schweren chronischen Stoffwechsellentgleisungen sind orale Antidiabetika nicht mehr indiziert, sondern ist Insulin einzusetzen.

Im Folgenden sollen die einzelnen Substanzgruppen der oralen Antidiabetika kurz besprochen werden:

Bei Übergewicht:

Nicht insulinotrop

Metformin:

Indikation:

Besonders Patienten mit Insulinresistenz von Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe

Wirkprinzip:

Senkung der endogenen Glukoseproduktion durch Reduktion der Glukoneogenese, Erhöhung der Glukoseaufnahme in Skelettmuskulatur und Fettgewebe

Dosierung:

Beginn mit 1 x 500 mg/d oder 1 x 850 mg/d, wahrscheinlich maximal effektive Dosis 2000 mg/d

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Durchfälle, selten Laktatazidose

Kontraindikationen:

Kreatinin $> 106 \mu\text{mol/l}$, schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Alkoholismus, hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Kreislaufschock, konsumierende Erkrankungen, hohes Lebensalter, Reduktionskost $< 1000 \text{ kcal/d}$, Schwangerschaft, Stillzeit

Unterbrechung der Therapie 48 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe sowie prä- und postoperativ

Unter einer Monotherapie mit Metformin treten keine Hypoglykämien auf, es kommt

nicht zur Gewichtszunahme, da die Insulinspiegel nicht ansteigen. Die Wirksamkeit bezüglich Stoffwechseleinstellung und Reduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Infarkt) bei Diabetes mellitus und Adipositas ist nachgewiesen (UKPDS).

α-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):

Indikation:

Besonders bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten (Defizit der frühen Insulinsekretion oder Insulinresistenz)

Wirkprinzip:

Reversible kompetitive Hemmung der α-Glukosidasen des Dünndarms

Dosierung:

Beginn mit 1 - 2 x 50 mg/d, Steigerung auf 3 x 100 mg/d, Einnahme mit dem 1. Bissen der Hauptmahlzeit

Nebenwirkungen:

Blähungen

Kontraindikationen:

Chronische Darmerkrankungen, schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit

Unter α-Glukosidasehemmern (Monotherapie) kommt es nicht zu Hypoglykämien und nicht zur Gewichtszunahme, da die Insulinspiegel nicht ansteigen. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. Die Wirksamkeit bezüglich Senkung von HbA1c und Blutzucker ist ausreichend belegt. Endpunktstudien bei Diabetes liegen nicht vor.

Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon):

Indikation:

Insulinresistenz von Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber.

Wirkprinzip:

Verbesserung der peripheren, besonders der muskulären Insulinsensitivität über eine Aktivierung der PPAR-γ-Rezeptoren und Erhöhung der Expression und Translokation der Glukosetransporter Glut 1 und Glut 4.

Bindung der Glitazone an den nukleären Rezeptor (Abb. 3).

Dosierung:

Pioglitazon:

Beginn mit 15 mg/d oder 30 mg/d, nach 8 Wochen eventuell Steigerung auf 45 mg/d

Rosiglitazon:

Beginn mit 4 mg/d, nach 8 Wochen eventuell Steigerung auf 8 mg/d

Beide Substanzen sind in Monotherapie zugelassen, wenn Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, in Kombination zugelassen mit Metformin bei übergewichtigen Patienten, mit Sulfonylharnstoffen nur bei Unverträglichkeit von Metformin oder Kontraindikationen gegen Metformin.

Nebenwirkungen:

Gewichtszunahme um 4 – 6 Prozent subcutanes Fettgewebe ↑, viscerales Fettgewebe ↓
Ödeme in 3 – 4 Prozent (infolge von Flüssigkeitsretention, deshalb kontraindiziert bei Herzinsuffizienz) selten Transaminasenerhöhungen, regelmäßige Transaminasenkontrollen sind erforderlich

Kontraindikationen:

Herzinsuffizienz NYHA I – IV, schwere Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen Schwangerschaft, Stillzeit

Die Wirkung auf HbA1c und Blutzucker wurde durch Studien ausreichend belegt. Endpunktstudien liegen nicht vor, weitere klinische Ergebnisse sind zur endgültigen Beurteilung des Stellenwertes der Glitazone erforderlich.

Besonders bei Normalgewicht:

(DD: an Typ 1 Diabetes auch bei älteren Patienten denken)

Insulinotrop

Sulfonylharnstoffderivate (Glibenclamid, Glimperid und andere):

bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern als Langzeitmonotherapie ungeeignet.

Indikation:

Verminderung der Insulinfreisetzung aus den β-Zellen des Pankreas

Wirkprinzip:

Verstärkung der Insulinfreisetzung aus den β-Zellen des Pankreas

Dosierung:

Glibenclamid: Beginn mit 1 – 2 mg/d, max. 10,5 mg/d
Glimepirid: Beginn mit 1 mg/d, max. 6 mg/d
Weitere, in Deutschland nicht so häufig benutzte Derivate: Glibornurid, Gliclazid, Glitquidon, Tolbutamid.

Nebenwirkungen:

Gewichtszunahme, Hypoglykämiegefahr (besonders bei langwirksamen Präparaten)

Kontraindikationen:

Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, große Operationen, Unfälle, schwere Infekte, Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Chemotherapie, Sulfonamid Diuretica und Probenecid (Kreuzallergien) Schwangerschaft, Stillzeit

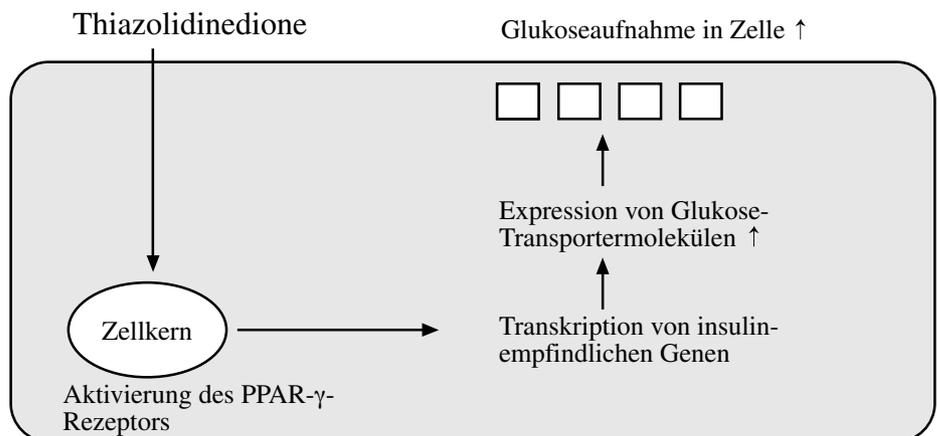


Abbildung 3: Wirkprinzip der Glitazone

Die Wirksamkeit lässt im Behandlungsverlauf nach („sekundäres Sulfonylharnstoffversagen“). Nutzen von Glibenclamid bezüglich Endpunktdaten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen Endpunkte, plötzlicher Tod) nachgewiesen (UKPDS).

Glinide (Nateglinid, Repaglinid):

Indikation:

Besonders bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten (Defizit der frühen Phase der Insulinsekretion)

Wirkprinzip:

Stimulation der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas, aber anderes Bindungsprofil als Sulfonylharnstoffderivate

Dosierung:

Nateglinid: Beginn mit 3 x 60 mg/d, max. Dosis 3 x 120 mg/d, nur in Kombination mit Metformin zugelassen

Repaglinid: Beginn mit 3 x 0,5 mg/d, max. Dosis 3 x 2 mg/d (lt. Roter Liste höhere Dosen möglich)

Einnahme der Substanzen nur in Verbindung mit kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten

Nebenwirkungen:

Hypoglykämiegefahr

Kontraindikationen:

Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz
Schwangerschaft, Stillzeit

Die Wirkung auf HbA_{1c} und Blutzuckerwerte ist ausreichend belegt. Endpunktstudien liegen nicht vor.

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

Wenn die Therapieziele (HbA_{1c}-Wert, präprandiale und postprandiale Blutzuckerwerte) nicht erreicht werden und die Möglichkeiten der oralen antidiabetischen Therapie auch in Kombination ausgeschöpft sind, sollte nicht zu spät eine Insulintherapie zum Einsatz kommen. Weitere Indikationen können auch größere Operationen zum Beispiel am Magen-Darm-Trakt, akute schwere Stoffwechsellstörungen und schwere Infektionen (zum Beispiel eine diabetische Fußkomplikation oder andere schwere diabetische Komplikationen) sein. Ein Herzinfarkt und wahrscheinlich auch ein Schlaganfall sind nach gegenwärtiger Datenlage eine klare Indikation für

die Einleitung einer Insulintherapie. Eine Schwangerschaft ist immer eine unbedingte Indikation für Insulin, die Insulintherapie muss bereits präkonzeptionell beginnen. Alle oralen Antidiabetika sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Wichtig ist es, spätmanifestierte Typ-1-Diabetiker zu erkennen (früher: LADA, late autoimmune diabetes of the adult). Bei diesen ist die Insulintherapie von Beginn an einzusetzen. Charakteristika, welche Zweifel an der Diagnose „Diabetes mellitus Typ 2“ wecken sollten, könnten das Auftreten weiterer autoimmunologischer Erkrankungen (zum Beispiel Thyreoiditis), eine rasche Stoffwechsellverschlechterung nach Manifestation, insgesamt eine schlechte Glykämie Lage, ungewollte Gewichtsabnahme und natürlich das Auftreten von diabetespezifischen Antikörpern sein. Bei Typ 2-Diabetikern sind folgende Optionen der Insulintherapie prinzipiell möglich:

Besonders bei Übergewicht:

– Metformin und Insulin oder

– *tagsüber:*
orale Antidiabetika weiterführen
zur Nacht:

NPH Insulin oder Insulin Glargin
oder Levemir oder

– *tagsüber:*
Normal-Insulin oder kurzwirksames
Analog-Insulin vor den Mahlzeiten

zur Nacht:
Metformin oder

– (Konventionelle Insulintherapie:
2 x täglich Mischinsulin) oder

– Intensivierte Insulintherapie:
früh:

Normalinsulin oder kurzwirksames Analog-Insulin (plus langwirksames Insulin möglich)

mittags:
Normalinsulin oder kurzwirksames Analog-Insulin

abends:
Normalinsulin oder kurzwirksames Analog-Insulin

zur Nacht:
NPH-Insulin oder Semilente oder Insulin Glargin oder Levemir

Kombination der intensivierten Insulintherapie mit Metformin oder Acarbose bzw. Miglitol möglich, wenn pathophysiologisch sinnvoll.

Die Kombination Insulin und Glitazone ist zur Zeit in Deutschland nicht zugelassen.

Eine Kombination oraler Antidiabetika mit einer abendlichen („bedtime“) Insulininjektion ist pathophysiologisch bei überwiegender Insulinresistenz der Leber und damit hauptsächlich frühmorgendlich erhöhten Blutzuckerwerten sinnvoll. Dies kann eine Möglichkeit sein, die Spritzangst des Patienten zu überwinden. Es ist prinzipiell eine „konventionelle Therapie“. Eine Erläuterung der Grenzen des Therapieverfahrens erleichtert später den Umstieg auf eine intensiviertere Therapie.

Eine Kombination kurzwirkender Insuline mit oralen Antidiabetika bzw. die ausschließliche Verwendung kurzwirkender Insuline ist durch die pathophysiologische Komponente der gestörten schnellen Phase der Insulinsekretion bei noch erhaltener Abdeckung des basalen Insulinbedarfes durch die körpereigene Produktion begründet. Diese Therapiemöglichkeit kann demzufolge nur am Anfang der Erkrankung genutzt werden. Sinnvoll wäre dies bei hauptsächlich erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten. Diese Patientengruppe wäre in einer früheren Phase der Erkrankung auch für eine Therapie mit Gliniden geeignet.

Wo immer möglich, sollte der intensivierten Insulintherapie der Vorzug gegeben werden. Sie ist für viele Patienten eine optimale Therapievariante. Einige große Studien haben die Überlegenheit einer intensivierten Insulintherapie vor einer Therapie mit Mischinsulinen gezeigt (Kumamoto-Studie). Eine gute Stoffwechselführung (siehe oben) ist mit keiner Form der konventionellen Therapie langfristig möglich. Diese Therapie sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen psychomotorische Fähigkeiten und die Betreuungssituation häufigeres Spritzen nicht möglich erscheinen lassen oder kann bei Patienten zum Einsatz kommen, die aus Compliance-Gründen nicht gewillt sind, häufigere Injektionen durchzuführen.

Die Insulintherapie erfordert unbedingt die mehrfache tägliche Blutzuckerselbstkontrolle. Eine weitere wichtige Voraussetzung ist die umfassende und, wenn erforderlich, wiederholte Schulung des Patienten. Der Patient sollte möglichst die blutzuckeradaptive Abstimmung von Diät, das heißt der

Anzahl der aufgenommenen Kohlenhydrate, der körperlichen Aktivität und der zu applizierenden Insulinmenge selbst erlernen. Als hilfreich erweisen sich dabei tabellarische Insulindosis-Anpassungsschemata.

Die Möglichkeiten der Insulinanpassung beim jüngeren und beim älteren complianten Typ-2-Diabetiker entsprechen denen beim Typ-1-Diabetiker und sollten auch genutzt werden, zum Beispiel Anpassung an wechselnde körperliche Aktivität, an unterschiedliche Essenszeiten und Essensmengen oder Dosisveränderung bei Infekten. Bei einem Teil der älteren Patienten ist die Insulinanpassung nur eingeschränkt oder nicht mehr möglich. Eine intensivierete Insulintherapie „der Form nach“ kann aber auch hier oft die Einstellungsqualität verbessern und Hypoglykämien vermeiden helfen. Die gleichförmige Lebensweise des älteren Menschen gewährleistet zumeist die von Tag zu Tag ähnliche Kohlenhydratzufuhr. Unverzichtbar sind aber auch hier die Blutzuckermessungen, die beim älteren Patienten teilweise von Pflegediensten oder Angehörigen vorgenommen werden müssen. Diese sollten entsprechend geschult werden.

Der Einsatz der Insulinanaloga ist eine alternative Therapiemöglichkeit auch in der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes. Die Insulinanaloga können – sinnvoll angewandt – die Lebensqualität und Flexibilität des Diabetikers erhöhen. Ein weiterer Vorteil der Insulinanaloga ist die signifikante Reduktion der Hypoglykämiehäufigkeit infolge der kürzeren Wirkungszeit der kurzwirksamen Insulinanaloga und des flacheren Wirkprofils von Insulin Glargin und Levemir im Vergleich zu NPH-Insulin. Außerdem kommt es zu einem geringeren Körpergewichtsanstieg. Verschiedene Studienansätze zeigen aber sehr unterschiedliche Ausprägungen der genannten Vorteile. Der Grad der Verbesserung der metabolischen Kontrolle ist bei Einsatz der Insulinanaloga eher gering, d.h. die Unterschiede im HbA1c-Wert sind zwischen den herkömmlichen Humaninsulinen und den Insulinanaloga eher niedrig.

Wichtig ist es, den Patienten bzw. den Betreuungspersonen den Umgang mit den jeweils verwendeten Insulinen zu erläutern. Bei Anwendung von kurzwirkenden Insulinanaloga ist wegen der kürzeren Wirkungsdauer bei Einnahme von – auch kleinen – Zwischenmahlzeiten meist eine zusätzliche Insulin-

injektion notwendig. Es kann außerdem eine höhere Anzahl von Basalinsulin-Injektionen erforderlich werden. Positiv ist aber der kürzere bzw. häufig nicht erforderliche Spritz-Ess-Abstand. Besonders vor dem Frühstück kann die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes von ca. 15 min. bei Neigung zu postprandialen Spitzen günstig sein. Bei Verwendung von langwirkenden Insulinanaloga kann die nächtliche Dosis alternativ auch zu anderen Zeitpunkten verabreicht werden, was besonders bei Einsatz eines Pflegedienstes praktisch erscheint. Wenn das Basalinsulin mit dem Abendbrot injiziert wird, kann es am Abend zu einer Überlappung der Wirkung des zum Abendbrot injizierten Analog- oder Normalinsulins und des Basalinsulins kommen, deshalb sind bei diesen Patienten Hypoglykämien in den Abend- oder Nachtstunden unbedingt auszuschließen. Bezüglich der langfristigen Einschätzung der Insulinanaloga sind Langzeitergebnisse zu Endpunkten und Sicherheit erforderlich.

Die Kombination von Metformin und Insulin kann mit dem Ziel einer Verminderung der Insulinresistenz und damit der notwendigen Insulindosen sowie einer besseren Steuerbarkeit der Therapie eingesetzt werden. Damit verbunden ist die Verhinderung einer ausgeprägten Gewichtszunahme.

Eine Kombination von Insulin mit kleinen Dosen Acarbose oder Miglitol ist teilweise hilfreich zur Vermeidung postprandialer Blutzuckerspitzen besonders am Vormittag.

Mögliche Nebenwirkungen jeder insulinotropen oralen Therapie und der Insulintherapie sind Hypoglykämien. Zur Erkennung und Behandlung der Hypoglykämien sind wiederholte Schulungen der Patienten nötig. Jeder Patient, der mit Insulin, Sulfonylharnstoff oder Gliniden, das heißt potenziell Hypoglykämien auslösenden Antidiabetica behandelt wird, muss stets Zucker (Traubenzucker), Apfelsaft oder ähnliches sowie bei geplanter physischer Aktivität länger wirkende Kohlenhydrate (zum Beispiel Obst, Brot) bei sich tragen. Es ist wichtig, dass nach jeder aufgetretenen Hypoglykämie Patient und Arzt nach Ursachen suchen, um diese in Zukunft zu vermeiden. Nach den Daten der DCCT-Studie, die allerdings bei Typ 1 Diabetikern durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass je niedriger der HbA1c-Wert eingestellt ist, desto größer die Hypoglykämie-

miegefahr ist. Eine weitere mögliche Nebenwirkung der Insulintherapie ist der Gewichtsanstieg besonders bei hohen Insulindosen infolge der Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes. Sehr häufig ist aber die Gewichtszunahme lediglich Ausdruck der unveränderten Ernährungsgewohnheiten bei durch die Therapie verbesserter Stoffwechsellage. Mit einer Normalisierung der Glykämielage ist ein Rückgang der Glukoseausscheidung über die Nieren und eine effektivere Kalorienverwertung verbunden.

Weitere wichtige Therapiemaßnahmen sind (Tabelle 5):

- die unbedingte Kontrolle der weiteren Risikofaktoren der Arteriosklerose (zum Beispiel Rauchen),
- die konsequente Einstellung der Lipidparameter,
- die konsequente Blutdruckeinstellung,
- **die Sensibilisierung der behandelnden Ärzte für die komplexe Stoffwechselproblematik ihrer Patienten, Geduld und Zähigkeit auch der Therapeuten im Umgang mit „Chronikern“.**

Gesamtcholesterin	< 4,7 mmol/l
LDL-Cholesterin	< 2,6 mmol/l
HDL-Cholesterin	> 1,2 mmol/l
Triglyceride	< 1,7 mmol/l
RR	< 130/85 mmHg
Nikotinverzicht	
bei Übergewicht Anstreben des Normalgewichtes	BMI < 25kg/m ²

Tabelle 5: Zielgrößen für koexistente kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus (Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft).

Literaturverzeichnis beim Verfasser.

Anschrift der Verfasser:

PD Dr. med. Sabine Fischer
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstraße 74
01307 Dresden