

Diabetes

Durchschnittlich zehn Jahre nach der Manifestation eines Diabetes wird - wegen der nur noch unzureichenden Restinsulinsekretion - eine Insulintherapie notwendig. Die Entscheidung darüber, welcher Patient welches Medikament erhält, hängt einerseits von pathophysiologischen Überlegungen ab, andererseits vom Vorhandensein zusätzlicher Erkrankungen.

Von Raimund Weitgasser*

mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen; in Österreich sind etwa fünf Prozent der Bevölkerung davon betroffen. Zusätzlich dürfte es ein bis zwei Prozent erkrankte, aber nicht diagnostizierte Personen geben. Initiativen zur Früherkennung und Maßnahmen zur Reduktion des Krankheitsrisikos stellen damit eine bedeutende gesundheitspolitische Aufgabe dar. Der Großteil der Personen mit einem Diabetes - circa 90 Prozent - ist dabei dem Typ 2 zuzuordnen. Dieser ist neben einer reduzierten Insulinsekretion insbesondere bei übergewichtigen Personen durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet. Einerseits wird dabei zu viel Glukose aus der Leber ausgeschüttet, andererseits zu wenig Glukose in die Muskulatur aufgenommen, was im prädiabetischen

Stadium zu einer Hyperinsulinämie führt, welche mit der Zeit aber die Resistenz nicht mehr kompensieren kann. Diese Veränderungen entwickeln sich meist über Jahre, bevor der Diabetes mit Symptomen klinisch manifest wird.

Risiko und Diagnose

Typische Diabetes-Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Sehstörung, Gewichtsabnahme, Infektneigung - meist verbunden mit reduzierter Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Abgeschlagenheit - sind Zeichen eines bereits länger bestehenden Diabetes mit Blutzuckerwerten $>200\text{mg/dl}$. Meist liegen aber trotz bestehender Erkrankung noch keine Symptome vor, sodass bei entsprechenden Risikofak-

toren eine laborchemische Diagnostik bereits ohne Symptome erfolgen sollte. Dazu zählen vor allem Übergewicht oder Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie, Familienanamnese eines Diabetes bei erstgradig Verwandten, Gefäßerkrankungen (KHK, PAVK, CAVK), viszerale Adipositas und bei Frauen ein Gestationsdiabetes oder ein PCO-Syndrom. All diese Personen sollten, falls eine wiederholte Blutzucker-Messung nicht bereits diabetische Werte zeigt, einer Diagnostik mittels oralem Glukosetoleranz-Test (oGTT) zugeführt werden. Damit kann eine gestörte Nüchternglukose (impaired fasting glucose=IFG), eine pathologische Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance=IGT), oder ein Diabetes festgestellt beziehungsweise ausgeschlossen werden (Tab. 1). ▶▶



Das HbA_{1c} allein ist noch nicht als diagnostisches Mittel etabliert; das steht aber in Diskussion. Es kann jedenfalls als hilfreicher zusätzlicher Parameter dienen (HbA_{1c} >6,5% = Diabetes mellitus; laut Empfehlung der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft). Bei Diagnose eines Diabetes ist es wichtig, zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfassen und bei jeder Person mit einem Diabetes eine Basisuntersuchung durchzuführen. Diese sollte neben der Anamnese sowie der physikalischen und neurologischen Untersuchung die Messung von Blutdruck, Blutfetten (Cholesterin, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterin), Harnsäure, Kreatinin, eGFR, Mikroalbumin im Harn, GPT, GOT, gGT, AP und TSH beinhalten. Eine Untersuchung der aktuellen Insulinsekretion durch Bestimmung des C-Peptids hat hingegen keinen diagnostischen oder therapeutischen Wert. Bei jungen, schlanken Patienten und kurzer symptomatischer Anamnese ist zum Ausschluss eines Typ 1-Diabetes die Untersuchung der Immunmarker GADA und IA2 zu erwägen. Weiters ist eine Raucheranamnese, Fußuntersuchung

und augenfachärztliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Augendruck und Augenfundus nötig. Ergänzend ist die weitere Risikoevaluierung mittels EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Carotis-Sonographie, Dopplerindex (ankle brachial index=ABI), Abdomen-Sonographie, und bei über 50-Jährigen eine Vorsorge-Coloskopie zu empfehlen.

Therapie des Typ 2-Diabetes

Diabetesschulung

Grundlage jeder Diabetestherapie ist die Diabetesschulung, welche als Kombination von individueller Beratung und Gruppenschulung die besten Erfolge zeigt. Dazu stehen verschiedene Schulungsmodelle aufbauend auf dem in den 1980er Jahren entwickelten „Düsseldorfer Schulungsprogramm“ zur Verfügung. Die Patienten werden dabei in vier Einheiten zu je zwei Stunden mit den Grundlagen der Erkrankung, der Vorsorge von Komplikationen (zum Beispiel Fußschulung), der Ernährung,

der Selbstkontrolle, den möglichen Folgeerkrankungen und der Therapie vertraut gemacht. Um allerdings anhaltende Lebensstilmaßnahmen zu etablieren, ist neben der Basisschulung und Ernährungsberatung eine laufende Beschäftigung mit der Erkrankung in Form von Nachschulungen beziehungsweise Betreuungsprogrammen notwendig.

Dazu wurde in Österreich das Disease Management Programm (DMP) Typ 2-Diabetes „Therapie aktiv“ (www.therapie_aktiv.at) entwickelt und in den letzten zwei bis drei Jahren in der Ebene 1 (niedergelassene Ärzte für Allgemeinmedizin und Fachärzte für Innere Medizin) in den meisten Bundesländern begonnen. Es handelt sich dabei um ein Betreuungsprogramm, welches auf individuellen Zielvereinbarungen aufbaut, die in regelmäßigen vierteljährlichen Untersuchungsintervallen geprüft und adaptiert werden. Die Umsetzung eines standardisierten Programms mit vergleichbarer Betreuungsqualität für alle Diabetes-Patienten ist Ausgang und Ziel des DMP. Erste Evaluierungen dieses Programms in der Steiermark und in Salzburg zeigen eine deutliche Verbesserung der Prozessqualität (zum Beispiel Augen und Fußuntersuchungen), begleitet von geringen Verbesserungen der kardiovaskulären Risikoparameter nach dem ersten DMP-Jahr. Langfristige Effekte, welche sich in einer Reduktion akuter und chronischer Diabeteskomplikationen niederschlagen, sind zu erwarten. Pilotprojekte wie das DIALA-Programm in Oberösterreich erbrachten außerdem deutliche Kosteneinsparungen durch eine Reduktion von Diabetes-bedingten Krankenhausaufenthalten.

Ernährung und Bewegung

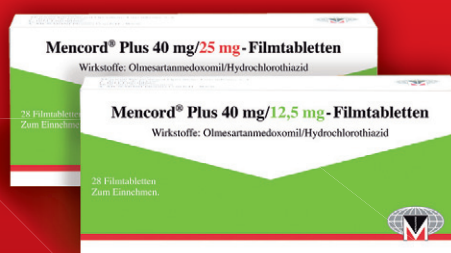
Bei der Ernährung gilt als Empfehlung die tägliche Zufuhr von 50 Prozent Kohlenhydraten, 30 Prozent Fetten und 20 Prozent Eiweiß. Die Zufuhr von gesät-

Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentrationen in Plasma und Vollblut

		Plasma		Vollblut	
		Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
Nüchtern-Wert					
Normal	mg/dl	<100	<100	<90	<90
	mmol/l	<5,6	<5,6	<5,0	<5,0
Gestörte Nüchtern-Glukose	mg/dl	100–125	100–125	90–109	90–109
	mmol/l	5,6–6,9	5,6–6,9	5,0–6,1	5,0–6,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥126	≥126	>110	>110
	mmol/l	≥7,0	≥7,0	>6,1	>6,1
2-h Wert (75 g OGTT)					
Normal	mg/dl	<140	<160	<120	<140
	mmol/l	<7,8	<8,9	<6,7	<7,8
Gestörte Glukosetoleranz	mg/dl	140–199	160–219	120–179	140–199
	mmol/l	7,8–11,1	8,9–12,1	6,7–9,9	7,8–11,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥200	≥220	≥180	≥200
	mmol/l	≥11,1	≥12,2	≥10,0	≥11,1

Tab. 1

Mencord[®] plus
Olmesartan + HCTZ



Ich kombiniere!

Um Ihnen das Kombinieren künftig noch individueller zu ermöglichen, hat Mencord[®] seine Dosierungspalette erweitert:

Mit Mencord[®] Plus 40 mg/12,5 mg und Mencord[®] Plus 40 mg/25 mg stehen Ihnen jetzt 2 weitere starke antihypertensive Kombinationspartner zur Verfügung. 7 Dosierungen auf einen Streich zur maßgeschneiderten Therapie Ihrer Patienten!



▶▶ tigten Fettsäuren soll unter zehn Prozent liegen; Trans-Fette sollten weitgehend vermieden, die Cholesterinaufnahme auf 300mg/Tag beschränkt werden. Bei Übergewicht ist der glykämische Index zu berücksichtigen; rasch resorbierbare Kohlenhydrate sollten nur in geringen Mengen verzehrt werden. Der Ballaststoffanteil sollte circa 14g/1.000Kcal betragen und neben Obst und Gemüse durch Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte zugeführt werden. Die „Mediterrane Kost“ kann dazu als bestes Beispiel genannt werden, sie ist in der Ernährungspyramide der Schweizerischen Diabetesgesellschaft enthalten. Zu alkoholischen Getränken ist zu bemerken, dass bei Patienten mit insulinotroper Medikation oder Insulintherapie die Hypoglykämie-Neigung steigt, und Alkohol nur gemeinsam mit kohlenhydrathaltigen Speisen genossen werden sollte. Bei ausgewogener Mischkost ist eine Supplementierung mit Mikronährstoffen ebenso wenig erforderlich wie bei Personen ohne Diabetes.

Bewegung gilt unabhängig von bisheriger sportlicher Betätigung als wichtigster Bestandteil der Diabetestherapie. Als Empfehlung gilt ein drei bis sieben Mal wöchentliches, 30- bis 60-minütiges Training mit 70 bis 80 Prozent der maximal erreichbaren Herzfrequenz. Letztere sollte mittels Ergometrie festgestellt werden. Neben der zumindest 150 Minuten körperlichen Ausdauerbelastung pro Woche wäre eine Ergänzung mit Krafttraining (zwei bis drei Mal/Woche für 30 Minuten) günstig, welches zumindest vergleichbar gute Effekte auf den Stoffwechsel zeigt. Die Kombination von Kraft- und Ausdauertraining wirkt sich sowohl im prädiabetischen Stadium als auch bei manifestem Diabetes günstig auf die Blutzuckersenkung und die kardiovaskulären Risikoparameter Blutdruck und Blutfette aus. Insbesondere ist dabei die Steigerung des HDL-Cholesterin-

Spiegels durch sportliche Betätigung zu betonen. Wieviel Bedeutung dem Lebensstil im Sinn der Prävention zukommt konnte das US-amerikanische Diabetes Prevention Programme (DPP) zeigen: Bei Personen mit IGT wurde für die Lebensstiländerung eine 59-prozentige Reduktion der Diabetesentstehung im Vergleich zu Placebo erreicht; mit Metformin war dies vergleichsweise um nur 31 Prozent erreichbar.

Rauch-Stopp

Rauchen verstärkt praktisch alle diabetischen Folgeerkrankungen. Neben den kardiovaskulären Schäden ist dabei besonders die Verschlechterung einer Niereninsuffizienz zu betonen. Bei positiver Raucheranamnese sollte eine Nikotinersatztherapie beziehungsweise ein Raucher-Entwöhnungsprogramm initiiert werden. Der Erfolg einer Entwöhnung kann gegebenenfalls durch Vareniclin verglichen zu Placebo um das Doppelte bis Dreifache erhöht werden. Nebeneffekte wie die Verstärkung eines depressiven Zustandsbilds müssen dabei allerdings berücksichtigt werden.

Medikamentöse Therapie der Glykämie

Vor der Überlegung, welches anti-diabetische Medikament eingesetzt werden sollte, steht die Festlegung des individuellen Therapieziels. Die großen Diabetesstudien der letzten Jahre (ACCORD, ADVANCE, VADT) haben dabei zu einer Revision der bisher allgemein gültigen Blutzucker- und HbA_{1c}-Ziele geführt. Weiterhin sind die Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen sowie Symptomfreiheit und Erhalt der Lebensqualität primäre Behandlungsziele.

Patienten mit Diabetes-Neumanifestation, gutem Allgemeinzustand, fehlenden kardiovaskulären Komplikationen oder

bisher akzeptabler Diabeteseinstellung (HbA_{1c} < 7,5-8%) sollten so rasch als möglich eine optimale Diabeteseinstellung mit einem HbA_{1c} ≤ 6,5%, mittleren Nüchtern-Blutzucker-Werten ≤110mg/dl und mittleren 2h-ppBz-Werten ≤135mg/dl erreichen und versuchen, zu halten. Ein im 20-Jahre follow-up der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) beschriebener „Memory-Effekt“ einer guten Blutzuckereinstellung rechtfertigt u.a. dieses Vorgehen auch für den Typ 2-Diabetes. Wenn allerdings aufgrund von Alter und/oder Multimorbidität sowie vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen (wie zum Beispiel Myokardinfarkt, Apoplexie) der Therapieerfolg nur mit Maximaltherapie unter Einsatz von mehr als zwei oralen Antidiabetika plus Insulin erreichbar wird, und damit die Nebenwirkungsrate von beispielsweise Hypoglykämien bedeutend steigt, sind individuell höhere Zielwerte (HbA_{1c} 7-8%) akzeptabel.

Die im Jahr 2009 überarbeiteten ÖDG-Leitlinien zur antidiabetischen Therapie richten sich nach der Höhe des HbA_{1c}-Werts bei Feststellung eines Typ 2-Diabetes. Liegt dieser <6,5%, so wird eine Lebensstilmodifikation ohne medikamentöse Therapie empfohlen, erst wenn nach drei Monaten das HbA_{1c} noch nicht im vereinbarten Zielbereich liegt, wird eine Metformin-Monotherapie empfohlen. Ausnahmen davon sind Kontraindikationen, eine Metformin-Unverträglichkeit oder ein BMI <22kg/m².

Wenn das HbA_{1c} bei Diabetesdiagnose bei 6,5-9% liegt, wird primär eine Metformintherapie, nach Evaluierung nach drei bis sechs Monaten ein zusätzlicher Wirkstoff empfohlen. Bei einem HbA_{1c} >9% reicht eine Monotherapie nicht aus und es wird ein Beginn mit zwei antidiabetischen Medikamenten empfohlen. Bei symptomatischer Hyperglykämie mit metabolischer Dekompen-

36

Colidimin®
36 Stück
green box

Fachkurzinformation siehe Seite 68

GPB.COL.091204

Colidimin® 200 mg-Filmtabletten
12 und 36 Stück **green box**



 Gebro Pharma



► sation und einer akut nötigen Insulinbehandlung sollte der Patient primär einem Spezialisten beziehungsweise einem Krankenhaus zugewiesen werden. Die für diese Therapieoptionen vorhandenen Medikamente zur Blutzuckersenkung sind entsprechend ihrer Wirkpotenz, der möglichen Hypoglykämierate und den wichtigsten Vor- und Nachteilen zusammengestellt (Tab. 2).

Doch welches Medikament passt für welchen Patienten? Diese Entscheidung hängt einerseits von pathophysiologischen Überlegungen - liegt vorwiegend eine Insulinresistenz oder eher eine Insulinsekretionsstörung vor - und vom Vorhandensein zusätzlicher Erkrankungen wie zum Beispiel einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer Herzinsuffizienz ab.

Patienten mit den typischen Zeichen der Insulinresistenz profitieren von der Zugabe von Pioglitazon, besonders dann, wenn sie bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. Liegt eine Kontraindikation in Form einer kardialen Dekompensation (NYHA II-IV) vor, besteht eine Ödem- oder Osteoporoseanamnese, oder sollte eine Gewichtszunahme unbedingt verhindert werden, ist die Gabe eines anderen Antidiabetikums wie zum Beispiel eines Gliptins (Sita-, Vilda-, oder Saxagliptin) günstiger. Gliptine zeichnen sich durch vergleichsweise gute Verträglichkeit mit Gewichtsneutralität bei aber meist etwas geringerer HbA_{1c}-Absenkung aus. Bei hohem Körpergewicht (BMI >30kg/m²) wirken zur Gewichtsreduktion und damit zur Besserung der Insulinresistenz mit all ihren Folgen GLP-1-Analoga (Exenatide, Liraglutide) sehr gut. Die Verträglichkeit dieser Medikamente - anfangs tritt oft Übelkeit auf - kann durch langsame Dosissteigerung und künftig wohl durch Präparate mit langer Halbwertszeit (Applikation beispielsweise einmal wöchentlich) verbessert werden.

Leitlinie ÖDG 2009, modifiziert September 2010

Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus 2

L E B E N S T I L	HbA1c < 6,5 %	HbA1c 6,5 - 9,0%	HbA1c > 9,0%	symptomatische Hyperglykämie / metabolische Dekompensation
	keine medikamentöse Intervention	Metformin *	Metformin * gleichzeitig mit einer anderen Substanzklasse (siehe Tabelle)	Transfer in ein Krankenhaus, bzw. zu einem Spezialisten
	Reevaluierung nach 3-6 Monaten falls HbA1c nicht im Zielbereich			
	plus Metformin *	plus Wirkstoff aus Tabelle	plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie	

* bei BMI < 22 kg/m² / KI / Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle

Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin *	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)				
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	↓	nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetika	↓↓	nein	Gewichtsreduktion, mögliche Betazellprotektion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	Keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga:				
Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazid und Glimperid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
Glinide	↓ bis ↓↓	ja	Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle	Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Pioglitazon	↓↓	nein	Mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen

↓ = <1,0% HbA1c Senkung, ↓↓ = 1,0-2% HbA1c Senkung, ↓↓↓ = >2,0% HbA1c Senkung

Reevaluierung alle 3 Monate
Falls HbA1c nicht im Zielbereich plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie

© Antidiabetische Therapie des DM-2, ÖDG Leitlinien 2009, modifiziert September 2010

Tab. 2

Neben diesen neueren Medikamenten, welche neben einer Verstärkung der Insulinausschüttung die postprandiale Glukagonsekretion mindern, haben aber die bewährten Sulfonylharnstoffe weiterhin ihre Berechtigung. Gliclazid

und Glimperid, bei eingeschränkter Nierenfunktion Gliquidon, sind potente Mittel, welche durch Insulinsekretionssteigerung eine rasche und starke Blutzucker- und HbA_{1c}-Absenkung erreichen können. Allerdings besteht bei

JANUMET® (Sitagliptin/Metformin, MSD) für eine starke Blutzuckersenkung



Klinische Studien zeigten:

- 🎯 **Eine starke Senkung des HbA_{1c}, des postprandialen und des Nüchternblutzuckers** hilft Ihren Patienten das Ziel (HbA_{1c} ≤ 6,5 %)*** zu erreichen.¹
- 🎯 **Gewichtsverlust und weniger Hypoglykämien** unter Sitagliptin 100 mg + Metformin versus Sulfonylharnstoff* + Metformin²
- 🎯 **Kontrolle in 3 Dimensionen:**
Umfassende Wirkung auf 3 Schlüsseldefekte des Typ-2-Diabetes.

Referenzen:

1. Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, et al; for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–1987.
2. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al; for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205.

* Glipizid

** EKO Stand Februar 2011

*** Laut den aktuellen ÖDG Leitlinien für die Praxis Diabetes mellitus

Die Abbildung ist eine künstlerische Darstellung und stellt nicht notwendigerweise den klinischen Effekt dar.

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

MSD DIABETES

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. EURO PLAZA Gebäude G, 5. Stock, Am Euro Platz 2, A-1120 Wien
© Eingetragene Handelsmarke. © Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp.,
ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A. Alle Rechte vorbehalten.
01-2012-JMT-2011-AT-5294-J, Erstellt: Jänner 2011

Fachkurzinformation siehe Seite 68



Breiteste Erstattungskriterien
in der dunkelgelben Box (RE1)**

Janumet
(Sitagliptin/Metformin, MSD)
Kurs auf Blutzuckerkontrolle



► ihrem Einsatz die Gefahr, Hypoglykämien zu induzieren. Die Glinide (Repaglinid, Nateglinid) - in Österreich ist nur Repaglinid im Handel erhältlich - wirken wie die Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) bei vorwiegend postprandialer Hyperglykämie günstig. Erstere können - den Sulfonylharnstoffen gleich - zu Hypoglykämien führen; letztere sind oft wegen Meteorismus- und Flatulenzneigung schlechter verträglich. Im Laufe der Erkrankung wird dann meist die Zugabe eines dritten antiglykämischen Medikaments nötig. Die günstigste Tripeltherapie scheint aus pathophysiologischer Sicht die Kombination von Metformin, Glitazon und Gliptin zu sein; ausreichende Studiendaten fehlen dazu aber noch.

Im Durchschnitt wird etwa zehn Jahre nach Diabetes-Manifestation eine Insulintherapie wegen nur noch unzureichender Restinsulinsekretion nötig. Reicht die orale Kombinationstherapie

nicht mehr aus, wird die zusätzliche Gabe eines langwirksamen Insulins (NPH-Insulin) - als Basal unterstützte Orale Therapie (BOT) bezeichnet - oft als nächster Therapieschritt gewählt. Vorteile für Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien unter NPH-Insulin bieten dazu langwirksame Insulinanaloga (Insulin Glargin, Insulin Detemir) mit flacherem Wirkspiegel und längerer, bis zu 24 Stunden anhaltender Wirkung. Üblicherweise kommt man unter Beibehaltung der bisherigen oralen Therapie und einmal täglicher, meist abendlicher Insulinverabreichung, für zumindest ein bis zwei Jahre damit aus. Danach wird eine komplexere Insulintherapie nötig.

Der optimale Weg für Patienten, welche einen wechselnden Tagesablauf haben und eine möglichst flexible Therapie anstreben, wäre eine Basis-Bolus-Therapie mit ein- bis zweimal täglicher Gabe eines NPH-Insulins und Verabrei-

chung eines kurzwirksamen Insulinanalog vor den Mahlzeiten, jeweils angepasst an die gemessenen präprandialen Blutzucker-Werte. Häufig lässt sich aber vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten eine solche nicht einsetzen und eine zwei- bis dreimal tägliche Mischinsulingabe bleibt als sinnvollere und vergleichbar wirksame Alternative. Sollten dazu Mischinsulinanaloga verwendet werden, ist bei den entsprechenden Wirkprofilen eine dreimal tägliche Insulininjektion sinnvoll, welche bei schnellem Wirkeinsatz jeweils direkt vor den Hauptmahlzeiten verabreicht werden kann. Die Blutzuckermessung sollte dabei in strukturierter Form - zum Beispiel als Stufenprofil erfolgen - um adäquate Insulindosisanpassungen zu ermöglichen.

Medikamentöse Therapie der Hypertonie

Bei der häufigen Assoziation von Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und Typ 2-Diabetes konnten sich die entsprechenden Fachgesellschaften einigen, übereinstimmende Empfehlungen abzugeben. ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) stehen mit Diuretika und Kalziumantagonisten an erster Stelle der Behandlung. Der lange als primäre Substanz verwendete Beta-Blocker wird gemeinsam mit den Alpha-Blockern und zentralen Sympathikolytika erst in der Reihe der Ergänzungsmedikamente geführt (Abb. 3).

Bei koronarer Herzkrankheit, insbesondere nach Myokardinfarkt, haben Beta-Blocker aber weiterhin auch beim Diabetes-Patienten ihren Platz. Eine etwaige Verschlechterung der Glukosetoleranz spielt beim manifesten Diabetes keine Rolle; eine Verschleierung von Hypoglykämie-Symptomen ist nur bei sehr hohen Tagesdosen anzunehmen.

Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

© Wien Klin Wochenschr (2009) 121:21-22 (Suppl 5), S1-S87, Springer-Verlag 2009

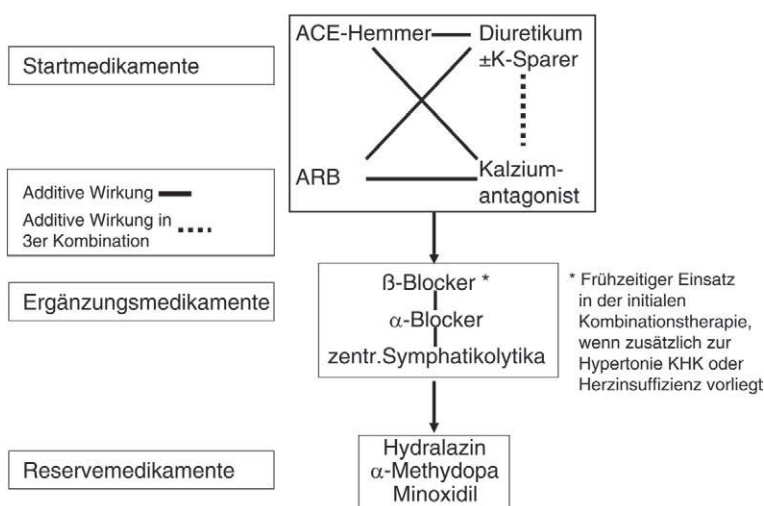


Abb. 3

LDL- und Non-HDL-Zielwerte in Abhängigkeit von der kardiovaskulären Risikokategorie

Risiko-Kategorie	LDL-C-Zielwert	Non-HDL-C-Zielwert* (bei TG > 200 mg/dl)	LDL-C-Schwellenwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie
sehr hoch	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	> 70 mg/dl
hoch	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	> 100 mg/dl**
mittel	< 130 mg/dl***	< 160 mg/dl	> 130 mg/dl
niedrig	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl	> 190 mg/dl

* $Chol_{Non-HDL} = Chol_{gesamt} - Chol_{HDL}$
 ** Bei Patienten mit manifester KHK oder zerebrovaskulärer Atherosklerose oder mit Typ-2-Diabetes ist eine Statin-Therapie, mindestens in Standarddosis¹⁷, bei LDL-C > 70 mg/dl immer indiziert.
 *** Im Einzelfall (vor allem bei Personen mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom) kann es sinnvoll sein, eine LDL-C-Absenkung auf < 100 mg/dl anzustreben.

Tab. 4

Das Behandlungsziel sollte ein Blutdruckmittel <130/80mmHg sein. Bei multimorbiden und älteren Patienten reicht wie bei der Blutzuckertherapie eine weniger starke Absenkung mit Mittelwerten um 140/85mmHg aus. Selbst um diese Werte zu erreichen, ist aber häufig eine Kombinationstherapie mit zumindest zwei unterschiedlichen Substanzen nötig. Kombinationspräparate erleichtern dabei die regelmäßige Einnahme. ACE-Hemmer oder ARB sind in der Lage, einerseits präventiv auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu wirken, andererseits die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz zu reduzieren und sollten damit als primäre Medikation zur Behandlung der Hypertonie bei Diabetes eingesetzt werden. Als Therapieziel bei bereits bestehender diabetischer Nephropathie gilt es, noch niedrigere Mittelwerte <125/75mmHg anzustreben.

Medikamentöse Therapie der Dyslipidämie

Aufgrund der Studien der letzten Jahre kann man davon ausgehen, dass der Patient mit Typ 2-Diabetes dem Patienten mit manifester koronarer

Herzkrankheit entspricht. Danach richten sich die Empfehlungen zur Lipidtherapie, welche 2010 in einem gemeinsamen österreichischen Konsensuspapier aller betroffenen Fachgesellschaften formuliert wurden. Zur Diagnostik ist die Bestimmung des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride sowie des HDL- und LDL-Cholesterins nötig, um die Indikation zur Therapie stellen zu können. (Tab. 4 gibt dazu die Therapieziele wieder.) Beim primären Ziel einer Senkung des LDL-Cholesterins ist eine initiale Statintherapie vorrangig. Mit Statinen in Standarddosis ist dabei eine LDL-Cholesterin-Absenkung um bis zu 37 Prozent möglich. Atorva- und Rosuvastatin erreichen in hoher Dosierung Absenkungen bis zu 55 Prozent. Zusätzlich kann durch Ezetimibe eine weitere Senkung um vier bis 27 Prozent erreicht werden. Colesevelam, ein neuer und besser verträglicher Gallensäure-Komplexbildner, kann bei Unverträglichkeit einer dieser Substanzen oder auch in Tripelkombination zum Erreichen des individuellen LDL-Cholesterin-Ziels beitragen. Eine medikamentöse Behandlung der Hypertriglyzeridämie ist bei hohen Ausgangskonzentrationen (>500mg/dl)

durch Fibrate oder Nikotinsäure angezeigt; letztere kann das HDL-Cholesterin um 15 bis 30 Prozent erhöhen und somit laut Datenlage das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. Die Kombination von retardiertem Niacin mit dem Prostaglandin-Rezeptorantagonisten Laropiprant reduziert die häufige, störende Flush-Nebenwirkung der Nikotinsäure und kann damit als Alternative eingesetzt werden.

Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern

Die Indikation zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern - üblicherweise 100mg Acetylsalicylsäure täglich - hat sich aufgrund neuerer Daten verändert. Eine solche besteht jedenfalls bei schon bereits stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen. Die Empfehlung zur Primärprävention beim Vorhandensein von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren konnte in einer aktuellen Metaanalyse nicht nachvollzogen werden. Die Indikation zur Gabe von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel unterscheidet sich nicht von den Indikationen bei Personen ohne Diabetes. ▶▶



» Diabetische Neuropathie

Am häufigsten manifestiert sich diese als distal symmetrische Polyneuropathie mit den typischen Symptomen von socken- oder strumpfförmigen Parästhesien oder Hypästhesien. Als schmerzhaftes Polyneuropathie mit Restless legs-Syndrom und ziehenden Beinschmerzen ist sie oft schwer therapierbar. Die Optimierung der Blutzuckereinstellung ist dazu Basismaßnahme. Als einzige pathophysiologisch angreifende Therapie ist Thiocytid als intravenöse Infusionsbehandlung mit 600mg täglich durch zwei Wochen verabreicht wirksam. Symptomatisch können Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin gemeinsam mit Amitriptylin oder Duloxetin eingesetzt

werden. Dabei sind häufig hohe Dosen von zum Beispiel 3.400mg Gabapentin nötig, welche auch bei langsamer Dosissteigerung oft nur schlecht vertragen werden. NSAR und Metamizol sind meist unwirksam. Die Gabe von Tramadol oder Morphinderivaten kann bei massiven Schmerzzuständen ergänzend nötig werden.

Um dem diabetischen Fußsyndrom als der schwerwiegendsten Folge der diabetischen Neuropathie vorzubeugen, sind regelmäßige Fußuntersuchungen nötig. Neben der Inspektion umfasst diese die Spitz-Stumpf-Diskriminierung, die Untersuchung mit dem Monofilament, die Vibrationstestung mittels Stimmgabel, die Achilles- und Patellarsehnenreflex-Prüfung und die Untersuchung der Temperaturdiskri-

minierung. Zur weiteren Quantifizierung können die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und die Elektromyographie beitragen. Die Diabetesschulung mit Hinweisen auf die adäquate Fußpflege trägt wesentlich zur individuellen Fußvorsorge bei.

Neben der distal symmetrischen Polyneuropathie kommt der autonomen Neuropathie insbesondere bei Vorhandensein einer kardialen autonomen Neuropathie Bedeutung zu. Diese zeichnet sich durch eine Herzfrequenzstarre mit fehlender respiratorischer Variabilität und einer orthostatischen Dysregulation aus. Weiters können bei fehlender Angina pectoris-Symptomatik stumme Ischämien oder Myokardinfarkte die Koronardiagnostik und Koronarthherapie einschränken oder sogar ►►

Modifiziert nach der Einteilung der National Kidney Foundation [2]

Stadium	Definiert durch	Albumin-Ausscheidung mg/24h ¹	Kreatinin-Clearance (oder eGFR) ml/min ³	Bemerkungen
1a	Mikroalbuminurie, normale Nierenfunktion	30–300	> 90	Serum-Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance normal, Blutdruck ev. erhöht, Dyslipidämie.
1b	Makroalbuminurie, normale Nierenfunktion	> 300	> 90	Raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie und Neuropathie
2	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz leichtgradig	> 300	60–89	Kreatinin-Clearance bzw. eGFR ³ erniedrigt. Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung. Mit zunehmendem KDOQI-Stadium immer raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie, Neuropathie.
3	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz mittelgradig	> 300	30–59	Zusätzlich Auftreten von renaler Anämie. Zunehmend Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels mit Vitamin D-Mangel, Hyperphosphatämie, und sekundärem Hyperparathyreoidismus.
4	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz hochgradig	> 300	15–29	
5	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz terminal	abnehmend	< 15	

¹ Per definitionem muss die Albuminurie über mindestens 2–4 Wochen persistieren (siehe auch „falsch positive Befunde“ im Text). ² Per definitionem muss die Nierenschädigung bzw. Niereninsuffizienz über mindestens 3 Monate persistieren. *KDOQI* Kidney disease outcome quality initiative. ³ Tatsächlich gemessene Kreatinin-clearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – siehe Text. ⁴ *KHK* Koronare Herzkrankheit; *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit; *cAVK* zerebrale arterielle Verschlusskrankheit.

Nomexor[®] plus HCT



Wenn zwei an einem Strang ziehen.





▶▶ verhindern. Hier gilt es, eine kardiale autonome Neuropathie rechtzeitig zu erkennen und weitere Untersuchungen wie Echokardiographie, Ergometrie und bei Bedarf eine Myokardszintigraphie oder Koronar-CT bis zur Koronarangiographie einzusetzen.

Diabetische Nephropathie

Etwa ein Viertel aller Patienten mit Typ 2-Diabetes entwickelt eine Nephropathie mit Proteinurie. Die Ursache ist im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes meist gemischter Natur: Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie tragen gemeinsam zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bei. Die zunehmende Nierenfunktionseinschränkung kann in mehrere Stadien eingeteilt werden, welche über eine Zeitspanne von 15 bis 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen kann (Abb. 5).

Die Bestimmung des Mikroalbumins im Harn (30-300mg/24h) oder praktikabler der Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn (normal <30mg/g) gehört zur Basisuntersuchung bei Diabetesmanifestation und sollte beim Fehlen einer Proteinurie (>300mg/24h) jährlich zweimal untersucht werden. Bei rascher Zunahme der Proteinurie und raschem Kreatininanstieg ist an andere, nicht-diabetische (hypertensive, ischämische, renoparenchymatöse) Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu denken. Therapeutisch sollten bei Mikroalbuminurie ACE-Hemmer oder ARB eingesetzt werden. Die Blutdrucksenkung auf den Zielwert <130/80mmHg, bei Proteinurie >1g/24h auf <125/75mmHg ist neben der Optimierung der Blutzuckereinstellung und einem Rauch-Stopp Voraussetzung für eine Progressionshemmung der Nephropathie. Die Blutdruckmedikation kann gegebenenfalls

mit einem Diuretikum oder/und Kalziumantagonisten kombiniert werden. Zur Blutzuckersenkung ist eine Therapie mit Pioglitazon und Gliquidon ohne Dosisreduktion möglich. Gliclazid und Repaglinid sowie die derzeit verfügbaren Gliptine müssen bei einer eGFR unter 50ml/min in der Dosis reduziert werden; unter 30ml/min sollten sie nicht mehr eingesetzt werden. Auch für Insulin gilt bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine verminderte Clearance, sodass oft deutliche Dosisreduktionen nötig werden. Ab dem Stadium 3 der Niereninsuffizienz (eGFR <60ml/min) sollte eine Vorstellung beim Nephrologen und eine gemeinsame Weiterbetreuung des Patienten erfolgen.

Diabetische Augenerkrankung

Bereits bei etwa 20 bis 30 Prozent aller Patienten mit einer Neumanifestation eines Typ 2-Diabetes liegt eine Retinopathie vor. Nach 20 Jahren Diabetesdauer lässt sich bei circa 60 Prozent der Patienten eine Retinopathie feststellen. Die Augenfundus-Untersuchung zählt damit zum Standard einer Basis- oder Erstuntersuchung. Diese sollte bei Normalbefund einmal jährlich, bei Zeichen einer Retinopathie je nach Befund in kürzeren Abständen wiederholt werden. Eine rechtzeitige Lasertherapie, wenn nötig intravitreale anti-VEGF-Verabreichung oder Vitrektomie stellen neben der möglichst optimalen Blutzuckereinstellung die einzige Visus-erhaltende Therapiemöglichkeit dar. Die Augenuntersuchung sollte sich aber nicht auf den Augenfundus beschränken; Katarakt und Glaukom sind bei Diabetes im Vergleich zu nicht-diabetischen Personen ebenfalls häufiger und frühzeitiger zu finden.

Neben dem regelmäßigen Screening auf mikrovaskuläre Folgeerkrankungen

kommt der Abklärung und Behandlung von makrovaskulären Risiken und Komplikationen große Bedeutung zu. Diabetes-Therapie heißt immer Behandlung aller Risikoparameter, insbesondere der meist vorhandenen Dyslipidämie, der arteriellen Hypertonie, dem Rauchen, dem Übergewicht/der Adipositas. Bei vorwiegender Betonung der kardiovaskulären Risiken in den großen Studien der letzten Jahre sollte in die Vorsorgemaßnahmen auch das bei Diabetes erhöhte Krebsrisiko (v.a. Leber, Colon, Pankreas, Endometrium, postmenopausal Mamma) mit einbezogen werden. ◀◀

***) Univ. Doz. Dr. Raimund Weitgasser,**
Abteilung für Innere Medizin/
Diakonissen-Krankenhaus Salzburg,
Guggenbichlerstr. 20,
5026 Salzburg;
Tel.: 0662/63 85/600;
Fax-DW: 605;
E-Mail: r.weitgasser@diakoniewerk.at

„Ärzte erwarten von einer Bank eine präzise Diagnose.“

Petra Kern, Erste Bank und Sparkasse

ERSTE BANK **SPARKASSE**
In jeder Beziehung zählen die Menschen.

„Und eine individuelle Beratung.“
Martin Wohlich, Erste Bank und Sparkasse

Hinter jedem erfolgreichen Arzt steht eine starke Bank. Ob private oder berufliche Finanzen – unsere Kundenbetreuer liefern rasch und kompetent maßgeschneiderte Lösungen für Ihre Bedürfnisse. Vereinbaren Sie einen Beratungstermin in Ihrer Filiale oder unter 05 0100 - 50500.

Herzlichen Dank für die kostenlose Schaltung!
Foto: Toshirharu Kato, Japanese Red Cross

JAPAN

HILFE FÜR DIE BETROFFENEN MENSCHEN.

Helfen Sie uns helfen!

PSK 2.345.000, BLZ 60000, Kennwort: „Erdbeben Japan“

Online: spende.roteskreuz.at | SMS: 0664/660 00 20

www.roteskreuz.at



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

Aus Liebe zum Menschen.