



Diabetes mellitus Typ 2

Die Zahl der Diabetiker nimmt in Österreich – ebenso wie weltweit – stetig zu. Welcher Stellenwert dem Lebensstil dabei zukommt, konnte das US-amerikanische Diabetes Prevention Programme zeigen. Eine Lebensstiländerung erzielte bei einer pathologischen Glukosetoleranz eine nahezu doppelt so hohe Reduktion des Risikos für die Entstehung von Typ 2-Diabetes im Vergleich zu einem oralen Antidiabetikum.

Von Raimund Weitgasser*

Die weltweit zunehmende Zahl an Personen mit Diabetes mellitus betrifft auch Österreich. Nach einer Erhebung der International Diabetes Federation 2014 (www.idf.org/diabetesatlas) sind rund acht bis neun Prozent der Bevölkerung davon betroffen; etwa zwei Prozent von ihnen wissen von ihrer Erkrankung nichts. Initiativen zur Früherkennung und Maßnahmen zur Reduktion des Krankheitsrisikos stellen damit eine bedeutende gesundheitspolitische Aufgabe dar. Der Großteil der Personen mit Diabetes – circa 90 Prozent – ist dabei dem Typ 2 zuzuordnen. Dieser ist neben einer gestörten und verminderten Insulinsekretion insbesondere bei übergewichtigen Personen durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet. Einerseits wird dabei zu viel Glukose aus der Leber ausgeschüttet, anderer-

seits zu wenig Glukose in die Muskulatur aufgenommen. Im prädiabetischen Stadium führt dies zu einer Hyperinsulinämie, welche mit der Zeit aber die Resistenz nicht mehr kompensieren kann und dann zur Hyperglykämie führt. 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 häufig bereits länger bestehenden Diabetes, wenn die Blutzuckerwerte über 200-250mg/dl ansteigen.

Meist liegen aber trotz bestehender Erkrankung noch keine Symptome vor, sodass bei entsprechenden Risikofaktoren eine laborchemische Diagnostik erfolgen sollte. Zu diesen Risikofaktoren 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. Weiters ist eine etwa 30-prozentige Assoziation des Typ 2-Diabetes mit einer Depression bekannt. 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. Weiters besteht die Möglichkeit, HbA1c als diagnostischen Parameter zu verwenden. Ein HbA1c $>6,5\%$ (47,5 mmol/mol) ist der Diagnose eines Diabetes gleichzusetzen. Für HbA1c-Werte zwischen 5,7% (38,8 mmol/mol) und 6,4% (46,4 mmol/mol) ist ein erhöhtes Risiko anzunehmen, sodass ein oGTT zur weiteren Abklärung empfohlen wird. Bei Diagnose eines Diabetes ist es wichtig, zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfassen und bei jeder Person mit Diabetes eine Basisuntersuchung durchzuführen. Diese sollte neben Anamnese, physikalischer und neurologischer Untersuchung die Messung von Blutdruck, Blutfetten (Cholesterin, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterin), Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, eGFR, Mikroalbumin im Harn oder Albumin/Kreatinin-Ratio 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 ICA,

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, Abdomen-Sonographie und bei über 50-Jährigen eine Vorsorgecoloskopie zu empfehlen.

Therapie

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 den Therapiemöglichkeiten vertraut gemacht. Zunehmend werden neuere Patientenschulungsprogramme eingesetzt, die das „Empowerment“ der Betroffenen fördern

und neben der Ernährungsberatung auch eine Bewegungsberatung integrieren wie etwa Medias2 und DiSKo. In Österreich wurde das Disease Management Programm (DMP) Typ 2-Diabetes (www.therapie-aktiv.at) entwickelt. Es handelt sich dabei um ein Betreuungsprogramm, welches auf individuellen Zielvereinbarungen aufbaut, die in regelmäßigen vierteljährlichen Untersuchungsintervallen geprüft und adaptiert werden.

Ernährung und Bewegung

Als Ernährungsempfehlung gilt ein Anteil von 45 bis 60 Prozent Kohlenhydrate, bis zu 35 Prozent Fette und zehn bis 20 Prozent Eiweiß der täglichen Gesamtkalorienzufuhr. Die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren soll unter zehn Prozent liegen; Trans-Fette sollten weitgehend vermieden, die Cholesterinaufnahme auf 300mg/Tag beschränkt werden. Bei Übergewicht sind der glykämische Index und die glykämische Last zu berücksichtigen; rasch resorbierbare Kohlenhydrate sollten nur in geringen Mengen verzehrt werden. Der Ballaststoffanteil sollte rund 20g/1.000Kcal betragen und neben Obst und Gemüse durch Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte zugeführt werden. Die „Mediterrane Kost“ kann dazu als bestes Beispiel genannt werden. Zu alkoholischen Getränken ist zu bemer- ►►



►► ken, 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: drei bis sieben Mal wöchentlich 30 bis 60 Minuten Training mit 60 bis 70 Prozent der maximal erreichbaren Herzfrequenz. Letztere sollte mittels Ergometrie festgestellt werden. Neben der zumindest 150 Minuten umfassenden körperlichen Ausdauerbelastung pro Woche wäre eine Ergänzung mit Krafttraining aller großen Muskelgruppen (dreimal pro Woche bis zu drei Sätze mit acht bis zehn Wiederholungen) ideal. Die Kombination 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 u.a. das US-amerikanische Diabetes Prevention Programme (DPP) zeigen: bei Personen mit IGT wurde für die Lebensstil-Änderung eine 59-prozentige Reduktion der Diabetesentstehung im Vergleich zu Placebo erreicht; mit Metformin war eine solche 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 Raucherentwöhnungsprogramm initiiert werden.

Medikamentöse Therapie der Glykämie

Vor der Überlegung, welches antidiabetische 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 HbA1c-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 (HbA1c < 7,5-8% beziehungsweise < 58,5-63,9 mmol/mol) sollten versuchen, so rasch wie möglich eine optimale Diabeteseinstellung mit einem HbA1c < 6,5% (< 47,5 mmol/mol), mittleren Nüchtern-Blutzucker-Werten < 110mg/dl und mittleren 2h-ppBz-Werten < 135mg/dl zu erreichen und zu halten.

Ein 20 Jahre nach der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) im Follow-up 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 maximaler Therapie unter Einsatz von mehr als zwei oralen Antidiabetika plus Insulin erreichbar wird und damit die Nebenwirkungsrate vor allem für Hypoglykämien deutlich steigt, sind individuell höhere Zielwerte (HbA1c 7-8% beziehungsweise 58,5-63,9 mmol/mol) akzeptabel. Die im Jahr 2012 überarbeiteten Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur antidiabetischen Therapie richten sich nach der Höhe des HbA1c-Werts bei der Diagnose eines Typ 2-Diabetes. Liegt dieser <6,5% (<47,5 mmol/mol), so wird eine Lebensstilmodifikation ohne medikamentöse

Therapie empfohlen. Erst wenn nach drei Monaten das HbA1c noch nicht im vereinbarten Zielbereich liegt, wird eine Metformin-Monotherapie empfohlen. Ausnahmen davon sind Kontraindikationen oder eine Metformin-Unverträglichkeit. Wenn das HbA1c bei Diabetes-Diagnose bei 6,5-9% (47,5-74,9 mmol/mol) liegt, wird primär eine Metformintherapie, nach einer Evaluierung nach drei bis sechs Monaten ein zusätzlicher Wirkstoff empfohlen. Bei einem HbA1c >9% (>74,9 mmol/mol) reicht eine Monotherapie nicht aus und es wird ein Beginn mit zwei anti-diabetischen Medikamenten empfohlen. Bei symptomatischer Hyperglykämie mit metabolischer Dekompensation und einer akut erforderlichen Insulinbehandlung sollte der Patient primär zu einem Spezialisten beziehungsweise in ein Krankenhaus überwiesen werden. Die für diese Therapieoptionen vorhandenen Medikamente zur Blutzuckersenkung sind entsprechend ihrer Wirkpotenz, der möglichen Hypoglykämierate und den wichtigsten Vor- und Nachteilen zusammengestellt.

Welches Medikament 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 Gabe von Pioglitazon zum Metformin – besonders wenn der Betreffende bereits einen Myokardinfarkt oder einen Insult erlitten hat. 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 indiziert. Gliptine (Sita-, Vilda-, Saxa-, Lina- und Alogliptin) zeichnen sich durch vergleichsweise gute Verträglichkeit mit Gewichtsneutralität aus. ►►



► In den kardiovaskulären Studien SAVOUR-TIMI (Saxagliptin) und EXAMINE (Alogliptin) zeigte sich kein Anzeichen für das vermehrte Auftreten einer Pankreatitis, was in den letzten Jahren häufig diskutiert wurde. Allerdings wurde eine etwas erhöhte Neigung für Herzinsuffizienz beschrieben. Inwieweit dies im klinischen Alltag von Relevanz ist, kann derzeit nicht beurteilt werden. Das hängt von den Ergebnissen weiterer Langzeitstudien, die bereits laufen, ab. Bei hohem Körpergewicht (BMI >30kg/m²) wirken zur Gewichtsreduktion und damit Besserung der Insulinresistenz mit all ihren Folgen GLP-1-Rezeptor-Agonisten (langwirksam - Exenatide, Liraglutide; kurzwirksam - Lixisenatide) sehr gut. Die Verträglichkeit dieser Medikamente - anfangs tritt oft Übelkeit auf - kann durch langsame Dosissteigerung verbessert werden. Ein GLP-1-Präparat mit langer Halbwertszeit (Exenatide ER, Applikation 1x/Woche) ist bereits im Handel, andere folgen in Kürze.

Neben diesen neueren Medikamenten, die neben einer Verstärkung der Insulinausschüttung die postprandiale Glukagonsekretion mindern und zentral Appetit-hemmend wirken, haben aber die bewährten Sulfonylharnstoffe weiterhin ihre Berechtigung. Gliclazid und Glimepirid, bei eingeschränkter Nierenfunktion Gliquidon, sind potente Mittel, welche durch Insulinsekretionssteigerung eine rasche und starke Blutzucker- und HbA_{1c}-Absenkung erreichen können. Allerdings besteht dabei die Gefahr, Hypoglykämien zu induzieren, welche insbesondere bei multimorbiden Patienten fatale Folgen haben können. Die Glinide (Repaglinid, Nateglinid; in Österreich ist nur Repaglinid im Handel) 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. Erst seit kurzem verfügbar ist die neue Medikamentengruppe der SGLT2-Hemmer (Dapa-, Cana-, Empagliflozin),

welche die renale Glukoserückresorption verhindern und wie die GLP-1-Agonisten ebenfalls Gewichts-reduzierend und Blutdruck-senkend wirken. Sie sind in ihrer Wirkpotenz mit den anderen Antidiabetika vergleichbar. Als Nebeneffekt werden - bei Frauen mehr als bei Männern - Genitalinfekte beschrieben. Bei älteren Patienten sollten sie bei möglicher Dehydrierung und Orthostase mit Vorsicht eingesetzt werden.

Im Lauf der Erkrankung wird dann meist bei unzureichender Wirkung von Metformin und eines weiteren Antidiabetikums die Gabe eines dritten Medikaments nötig. Die Wahl des Präparats richtet sich wiederum nach dem individuellen Status des Patienten, gemessen am Allgemeinzustand, vorhandenen Komorbiditäten, der Präparat-Verträglichkeit und nicht zuletzt den Erstattungsrichtlinien.

Im Durchschnitt wird etwa zehn Jahre nach Diabetesmanifestation eine Insulintherapie wegen nur noch unzureichender Rest-Insulinsekretion nötig, kann aber durchaus im Rahmen der Leitlinien alternativ zu einer oralen Kombinationstherapie eingesetzt werden. Dies insbesondere dann, wenn der Insulinsekretionsdefekt im Vordergrund steht (schlanke Patienten) oder eine Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von oralen Alternativen besteht. Häufig wird dann die zusätzliche Gabe eines langwirksamen Insulins (NPH-Insulin) - als Basal-unterstützte Orale Therapie (BOT) bezeichnet - als nächster Therapieschritt gewählt.

Vorteile für Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien unter NPH-Insulin bieten 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 gut aus. Danach wird dann 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 oder langwirksamen Insulinanalogs und Verabreichung eines kurzwirksamen Insulinanalogs vor den Mahlzeiten - jeweils angepasst an die gemessenen präprandialen Blutzucker-Werte. Häufig lässt sich diese aber vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten nicht einsetzen; eine zwei- bis dreimal tägliche Mischinsulingabe bleibt dort 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 erfolgen, um adäquate Insulindosisanpassungen zu ermöglichen.

Medikamentöse Therapie der Hypertonie

Bei der häufigen Assoziation von Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und Typ 2-Diabetes gibt es übereinstimmende Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften. 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. 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. Neuere Beta-Blocker sind dabei zu bevorzugen, da sie praktisch stoffwechselneutral sind. Das Behandlungsziel sollte ein Blutdruckmittel <130- ►►



▶▶ 135/80mmHg sein. Bei multimorbiden und älteren Patienten reicht – ähnlich wie bei der Blutzuckertherapie – eine weniger starke Absenkung mit Mittelwerten um 140/85mmHg aus.

Um selbst diese Werte zu erreichen, ist aber häufig eine Kombinationstherapie mit zumindest zwei unterschiedlichen Substanzen nötig. Kombinationspräparate erleichtern dabei die regelmäßige Einnahme. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind in der Lage, einerseits präventiv auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu wirken, andererseits die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz zu reduzieren. Daher sollten sie als primäre Medikation bei der Behandlung der Hypertonie bei Diabetes eingesetzt werden. Als Therapieziel für die Schlaganfallprävention gilt es, niedrigere Mittelwerte um 120/80mmHg anzustreben.

Medikamentöse Therapie der Dyslipidämie

Aufgrund der Studien der letzten Jahre kann davon ausgegangen werden, 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, des HDL- und LDL-Cholesterins nötig, um die Indikation zur Therapie stellen zu können. 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. Ator- 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. Die rezente IMPROVE-IT-Studie, in welcher eine Kombination von Simvastatin mit Ezetimibe bei kardiovaskulären

Hochrisikopatienten eingesetzt wurde, spricht eindeutig für den Vorteil einer starken LDL-Senkung auf zumindest $< 70\text{mg/dl}$.

Colesevelam kann als Gallensäure-Komplexbildner bei Unverträglichkeit einer dieser Substanzen oder auch in Triple-Kombination zum Erreichen des individuellen LDL-Cholesterin-Ziels beitragen. Eine Kalkulation des LDL-Cholesterins kann mit der Friedewald-Formel erfolgen (Gesamtcholesterin minus HDL-C minus Triglyzerid/5). Die Formel ist aber nur anzuwenden, wenn die Triglyzeride $< 400\text{mg/dl}$ liegen.

Bei einer gemischten Dyslipidämie ist Fenofibrat ein wirksamer Kombinationspartner ohne pharmakodynamische Interaktion mit Statinen. Eine medikamentöse Behandlung der Hypertriglyzeridämie ist bei hohen Ausgangskonzentrationen ($>500\text{mg/dl}$) durch Fibrate angezeigt. Nikotinsäurepräparate konnten sich aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht durchsetzen. Omega-3-Fettsäuren werden primär bei der isolierten Hypertriglyzeridämie eingesetzt. Der Triglyzerid-senkende Effekt beruht auf einer verminderten Bildung und einem vermehrten Abbau von VLDL.

Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern

Die Indikation zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern - üblicherweise 100mg Acetylsalicylsäure täglich - hat sich aufgrund von neueren Daten verändert. Eine solche besteht jedenfalls bei bereits erfolgten kardiovaskulären Ereignissen als Sekundärprävention. Für die Primärprävention gilt, dass jeder Diabetiker ab dem 40. Lebensjahr mit zumindest zwei weiteren Risikofaktoren beziehungsweise ab dem 50. Lebensjahr mit zumindest einem weiteren Risikofaktor behandelt werden sollte. Bei rezidivierenden atherothrombotischen Ereignissen unter Therapie mit Acetylsalicylsäure kann eine Umstellung auf Clopidogrel erwogen werden. Die Indikation zur Gabe von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel unterscheidet sich nicht

von den Indikationen bei Menschen ohne Diabetes.

Diabetische Neuropathie

Am häufigsten manifestiert sich diese als distal symmetrische Polyneuropathie mit den typischen Symptomen socken- oder strumpfförmiger Parästhesien oder Hypästhesien. Als schmerzhaftes Polyneuropathie mit ziehenden Beinschmerzen oder als Restless legs-Syndrom ist sie oft schwer therapierbar. Die Optimierung der Blutzuckereinstellung stellt eine Basismaßnahme dar. Als einzige pathophysiologisch ansetzende Therapie ist Thioctazid 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 beispielsweise 3.400mg Gabapentin nötig, welche allerdings 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 schwerwiegendste 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 Patellarsehnenreflexprüfung und die Untersuchung der Temperaturdiskriminierung.

Zur Quantifizierung können die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und die Elektromyographie beitragen; diese korrelieren jedoch oft nicht mit dem Schweregrad der Symptome. Die Diabeteschulung 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 orthostatischer Dysregulation aus. Weiters können bei fehlender Angina pectoris-Symptomatik stumme Ischämien oder Myokardinfarkte den üblichen Weg der Koronardiagnostik und Koronartherapie einschränken oder sogar 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.

Häufig sind weiters Störungen der Sexualfunktion sowie eine erektile Dysfunktion beim Mann. Seltener sind Verdauungsstörungen, welche sich als Diarrhoe oder Obstipation manifestieren, oder Störungen der Blasenfunktion als Symptome einer autonomen Neuropathie.

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 über eine Zeitspanne von 15 bis 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen.

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) zweimal jährlich untersucht werden. Bei rascher Zunahme der Proteinurie und raschem Kreatininanstieg ist an andere, nicht-diabetische (hyper-

tensive, ischämische, renoparenchymatöse) Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu denken.

Therapeutisch sollten bei Mikroalbuminurie ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker eingesetzt werden. Die Blutdrucksenkung auf den Zielwert <140/90mmHg, bei erhöhter Albumin-ausscheidung im KDOQI Stadium 1 bis 4 auf <130/80mmHg 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 (außer Linagliptin, welches vorwiegend über die Leber metabolisiert wird) bei einer eGFR unter 50ml/min in ihrer Dosis reduziert werden. SGLT2-Hemmer wirken bei zunehmender Niereninsuffizienz kaum und sollten bei einer eGFR unter 50ml/min nicht eingesetzt werden. Auch für Insulin gilt bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine verminderte Clearance, sodass oft deutliche Dosisreduktionen nötig werden. Spätestens bei einer eGFR unter 30ml/min sollte eine Vorstellung beim Nephrologen und eine gemeinsame Weiterbetreuung des Patienten erfolgen.

Diabetische Augenerkrankung

Bei etwa 20 bis 30 Prozent aller Patienten mit einer Neumanifestation eines Typ 2-Diabetes liegt bereits eine Retinopathie vor. Nach 20 Jahren Diabetesdauer lässt sich bei rund 60 Prozent der Patienten eine Retinopathie feststellen. Die Untersuchung des Augenfundus zählt damit zum Standard einer Basis- oder Erstuntersuchung. Diese sollte bei Normalbefund alle zwei Jahre, bei Zeichen einer Retinopathie je nach Befund in kürzeren Abständen wiederholt werden. Die rechtzeitige intra-vitreale operative

Medikamentenverabreichung (IVOM) mit Steroiden oder anti-VEGF-Blockern, eine Laserkoagulation oder bei fortgeschrittener Retinopathie die Vitrektomie stellen neben der möglichst optimalen Blutzucker- und Blutdruckeinstellung die einzigen Visus-erhaltenden Therapiemöglichkeiten dar. Die Augenuntersuchung sollte sich aber nicht auf den Augenfundus beschränken; Katarakt und Glaukom sind bei Diabetes im Vergleich zu nichtdiabetischen 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, arteriellen Hypertonie, dem Rauchen, und dem Übergewicht/der Adipositas. Bei vorwiegender Betonung der kardiovaskulären Risiken in den großen Studien der letzten Jahre sollte in die Vorsorgemaßnahmen aber auch das bei Diabetes erhöhte Krebsrisiko (v.a. Leber, Colon, Pankreas, Endometrium, postmenopausal Mammakarzinom) miteinbezogen werden.



*) **Univ. Doz. Dr. Raimund Weitgasser**,
Privatklinik Wehrle-Diakonissen/
Abteilung für Innere Medizin,
Standort Aigen, Guggenbichlerstraße 20,
5026 Salzburg; Paracelsus Medizinische
Privatuniversität Salzburg
Tel.: 0662/6385/600; E-Mail:
raimund.weitgasser@pkwd.at

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik
Wehrle-Diakonissen, Salzburg

Lecture Board:
Univ. Prof. Dr. Martin Clodi/
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Linz/Abteilung für Innere Medizin
Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner/
Landeskrankenhaus Hochzirl/Abteilung
für Innere Medizin

