

# Diabetes mellitus Typ 2



terung der Gesellschaft wird die Diabetes-Prävalenz weiter zunehmen. Außerdem - und das ist eigentlich eine positive Nachricht - leben Menschen, die an Diabetes leiden, - auf Grund der besseren Betreuung zumindest in entwickelten Ländern deutlich länger bei gut erhaltener Lebensqualität. Diese Tatsache ist neuen Erkenntnissen aus Interventionsstudien und der Entwicklung von neuen Medikamenten beziehungsweise Therapieschemata geschuldet. Vor allem die konsequente Therapie von Hyperlipidämie und Hypertonie haben einen deutlich positiven Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Außerdem konnte in der Follow-up-Studie der UKPDS gezeigt werden, dass eine initial ambitionierte Diabetes-Einstellung sich langfristig in einer signifikant verminderten Mortalität zeigt. Auch wenn vor allem für neue Substanzen noch keine validen Endpunktstudien vorliegen, geben die innovativen Medikamente Anlass zur Hoffnung, die Situation von Diabetikern weiter zu verbessern. Die folgende Übersichtsarbeit soll neueste Entwicklungen in der Diabetologie aufzeigen, wobei jedoch einschränkend anzumerken ist, dass die Evidenzlage nicht immer ganz eindeutig ist und neue Erkenntnisse die Bewertung einzelner Substanzklassen oft relativ rasch verändern.

## Krankheitsbilder

Patienten mit Typ 2-Diabetes werden in der Regel zu spät einer Therapie zugeführt. Dies erklärt sich durch den anfangs symptomlosen Verlauf, sodass der Diabetes erst dann manifest wird, wenn Symptome wie Visus-Veränderungen, unwillkürlicher Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und gehäufte, oft genitale, Infektionen auftreten. Im Extremfall kann es zur Ausbildung eines hyperosmolaren diabetischen Komats kommen, das nicht selten letal endet. Phänotypisch weisen klassische Typ 2-Diabetiker die Merkmale des Metabolischen Syndroms (erhöhter Bauchumfang über 102 cm bei Männern, über 88 cm bei Frauen, erhöhter Nüchternblutzucker über 100

Die aufgrund der Komorbiditäten bei Diabetikern notwendige Polypharmazie erfordert umfassendes Wissen über Medikamenten-Interaktionen - speziell bei Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Blasenkarzinom und Erkrankungen des Pankreas. In näherer Zukunft ist mit weiteren Substanzen aus der Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, DPP-4-Hemmer und langwirksamen GLP-1-Agonisten zu rechnen. **Von Bernhard Ludvik\***

## Aktuelle Entwicklungen

In Österreich leben circa 650.000 Menschen, die an Diabetes mellitus leiden; der überwiegende Teil - 90 Prozent - an Typ 2-Diabetes. Weltweit findet sich eine Zunahme der Diabetes-Prävalenz, welche bereits epidemische Ausmaße annimmt.

Diese Entwicklung geht mit dem Anstieg der Adipositas-Prävalenz einher und beschränkt sich nicht nur auf entwickelte Länder, sondern betrifft in hohem Maße auch Schwellen- und Entwicklungsländer. Die resultierenden Kosten durch Folgeerkrankungen, frühzeitigen Tod und Medikamente übersteigen die finanziellen Kapazitäten aller Länder. Infolge der weiteren Überal-

# - Update

mg/dl, erhöhte Triglyzeride über 150 mg/dl, erniedrigtes HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl bei Männern, 50 mg/dl bei Frauen und erhöhter Blutdruck über 130/85 mm Hg) auf. Leidet ein Elternteil an Diabetes, beträgt das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, 40 Prozent; leiden beide Eltern an Diabetes, liegt das Risiko bei 80 Prozent. Somit ist die Erhebung der Familienanamnese neben der Frage nach einem stattgehabten Gestationsdiabetes oder dem Vorliegen eines Polyzystischen Ovarsyndroms ein wichtiges Instrument, um gefährdete Personen zu identifizieren.

## Wichtigste Symptome

Besonders wegen seines zumeist schleichenden, schmerzlosen und symptomarmen Verlaufs wird der Typ 2-Diabetes immer noch zu spät erkannt. Treten Symptome wie Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und gehäufte Infektionen auf, findet sich bereits eine dekompensierte Stoffwechsellage mit nachhaltiger Schädigung der Betazell-Sekretion. Es gilt daher, diesen Zeitverlust von der Manifestation bis zur Diagnose so weit wie möglich zu verkürzen, um die Betazell-Funktion längerfristig zu erhalten und die Diabetes-Progression zu verlangsamen.

## Diagnose

Bereits vor der Manifestation des Typ 2-Diabetes findet sich ein Anstieg der Glukosewerte noch innerhalb des Normbereichs. Übersteigt der Nüchtern-Glukosewert im venösen Plasma 100 mg/dl, spricht man von abnormer Nüchtern-Glukose. Bei Personen ohne Risikofaktoren sollen ab dem Lebensalter von 45 Jahren im Abstand von drei Jahren die Nüchtern-Plasmaglukose beziehungsweise alternativ HbA1c gemessen oder ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes wie einer positiven Familienanamnese, einem St.p. Gestationsdiabetes, dem Vorhan-

densein eines Metabolischen Syndroms oder eines Polyzystischen Ovarsyndroms muss das Screening früher stattfinden.

## Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des Typ 2-Diabetes umfasst vor allem andere Diabetesformen, allen voran den Typ 1-Diabetes. Patienten mit Typ 2-Diabetes haben sehr oft eine positive Familienanamnese, sind übergewichtig beziehungsweise adipös mit viszeraler Fettverteilung, weisen Merkmale des Metabolischen Syndroms auf und sind bei Manifestation bereits etwas älter. Einen besonderen Risikofaktor stellt ein St. p. Gestationsdiabetes dar. Obwohl der Typ 1-Diabetes in jedem Alter auftreten kann, sind die Patienten meist jung, schlank und weisen sonst keine kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Eine späte Manifestation des Typ 1-Diabetes stellt der LADA (Late onset Autoimmunity Diabetes in the Adult) dar, der im Gegensatz zum Typ 2-Diabetes oft rasch die Einleitung einer Insulintherapie notwendig macht. Die Patienten sind meist über 30 Jahre alt und weisen zumindest einen der für den Typ 1-Diabetes spezifischen Antikörper (ICA, anti GAD 65, anti IA-2) auf. Seltene monogenetische Formen, die sich in der Jugend manifestieren, werden unter dem Begriff MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) zusammengefasst. Sie haben einen autosomal dominanten Erbgang, treten in der Kindheit beziehungsweise Jugend auf und benötigen sehr lange Zeit keine Insulintherapie.

## Therapie

In den letzten Jahren hat die Diabetologie hinsichtlich innovativer therapeutischer Möglichkeiten einen Innovationsschub erfahren, der die Hoffnung zu besseren und vor allem nebenwirkungsärmeren Therapieformen gibt. Diese Medikamente greifen an verschiedenen für den Diabetes relevanten pathogenetischen Mechanismen an, sodass eine Kenntnis der Pathogenese des Typ 2-Diabetes für eine rationale Therapie unabdingbar ist.

Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion und erhöhte Glukoseproduktion der Leber sind die wesentlichen pathogenetischen Defekte des Typ 2-Diabetes. In letzter Zeit konnten ebenfalls eine erhöhte Rückresorption von Glukose in der Niere und eine verminderte Wirkung von Inkretinen bei Diabetikern gefunden werden, welche aber eher als Folge denn als Ursache der Hyperglykämie anzusehen sind. Neben der genetischen Prädisposition, welche im Besonderen bei der gestörten Insulinsekretion zum Tragen kommt (nicht jeder insulinresistente Mensch wird Diabetiker), kommt der viszeralen Fettakkumulation eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz, der erhöhten hepatischen Glukoseproduktion und des Sekretionsdefekts zu. Im Vordergrund steht die Vermehrung viszeralen Fettgewebes, die u.a. in Zusammenhang mit einer stimulierten Hypophysen-Nebennieren-Achse steht, da viszerale Adipozyten vermehrt Kortisol-Rezeptoren exprimieren, welche bei entsprechender Stimulation zur Expansion des Fettgewebes beitragen. Dies führt seinerseits zur lokalen Hypoxämie, verminderten Freisetzung von insulin sensitivierenden Adipokinen (Adiponektin) und zur vermehrten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha und Interleukin 6. Letztere haben einen ungünstigen Einfluss auf Insulinsensitivität und Insulinsekretion. Dieser Mechanismus sowie die erhöhten freien Fettsäuren erklären den „cross-talk“ zwischen Fettgewebe und Muskulatur.

## Therapeutische Interventionen

### Therapeutische Ziele

Entsprechend den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) orientiert sich die Qualität der Diabetes-Einstellung am HbA1c. Die Zielwerte sind individuell hinsichtlich Komplikationen, Lebensstil und Compliance festzulegen. Bei kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung ohne Vorliegen von relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten ist ein HbA1c-Wert von 6,0 bis 6,5% zu empfehlen, wobei hier Medikamente ohne



- ▶▶ Hypoglykämie-Gefährdung eingesetzt werden. Prinzipiell sollte vor allem hinsichtlich der Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen ein HbA1c-Wert unter 7 % angestrebt werden. Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten sind HbA1c-Zielwerte bis 8 % - mitunter auch etwas höher - tolerabel.

Neben der eigentlichen antidiabetischen Therapie ist den Lipiden und dem Blutdruck auf Grund der vorhandenen Evidenz besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Prinzipiell sollte der Blutdruck bei Diabetikern unter 140/90 mmHg liegen; bei einer Niereninsuffizienz mit Mikroalbuminurie unter 130/80 mmHg. Von niedrigeren Zielwerten als 130-135/80 mmHg ist prinzipiell abzuraten.

Das LDL-Cholesterin sollte unter 70 mg/dl gesenkt werden, was in den meisten Fällen mit potenten Statinen erreicht werden kann. Bei Triglyzeriden über 200 mg/dl stellt das Nicht-HDL-Cholesterin einen wichtigen Zielwert dar; er sollte unter 100 mg/dl liegen. Auf Grund der Evidenz stellen Statine die erste Wahl der Therapie dar. Alle Diabetiker ab dem 40. Lebensjahr oder aber mit zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor sollten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden.

### Schulung

Nur der geschulte Diabetiker kann als Partner der behandelnden Ärzte, Diätologen und Diabetes-Berater fungieren. Die Schulung bedingt daher ein Zusammenspiel dieser Berufsgruppen - entweder individuell oder in Gruppen - und ist daher zeitaufwendig und personalintensiv. Da niedergelassene Kollegen dies im Rahmen ihrer Praxis kaum allein bewältigen können, sind strukturierte Behandlungsformen wie Disease Management Programme (Therapie Aktiv) eine wirksame Hilfe zur Umsetzung dieser Aufgabe. Dieses Modell

umfasst drei Ebenen: den Hausarzt, die Diabetesambulanz beziehungsweise den niedergelassenen Endokrinologen und den stationären Bereich. Die Betreuung der Patienten obliegt prinzipiell den Allgemeinmedizinern, welche in spezifischen Situationen (Therapieversagen, Spätschäden, Schwangerschaft) auf Ressourcen im ambulanten beziehungsweise stationären Bereich zurückgreifen können.

### Lebensstil-Intervention

Die Basis der Diabetestherapie umfasst ernährungsmedizinische Ansätze sowie die Implementation einer gesteigerten körperlichen Aktivität. Die Leitlinien zur Ernährung sind von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft im Jahr 2012 aktualisiert worden ([www.oedg.org](http://www.oedg.org)). Vereinfacht gesagt entspricht dies der Umsetzung einer mediterranen Diät, welche sowohl in der Prävention als auch in der Therapie des Typ 2-Diabetes als effektiv bezeichnet werden kann. Sie ist reich an Ballaststoffen, Gemüse, fettarmen Eiweißquellen (Fisch) und einfach- beziehungsweise mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Lediglich bezüglich der Kohlenhydratzufuhr ist auf den glykämischen Index zu achten, welcher den Blutzucker- und schließlich Insulinanstieg berücksichtigt. Hier fällt vor allem ein übermäßiger Konsum von Obst beziehungsweise Fruchtsäften und Weißmehlprodukten ins Gewicht, eine oft übersehene Quelle an hyperglykämisch wirksamen Nahrungsbestandteilen. Ziel ist außerdem die Normalisierung des Körpergewichts, wobei man sich realistischer Weise mit dem Erreichen eines BMI von unter 27 kg/m<sup>2</sup> zufrieden geben wird.

Die Steigerung der körperlichen Aktivität umfasst nicht nur die Alltagsbewegung sondern auch ein gezieltes Training bezüglich Ausdauer und Kraft. Die Umsetzung dieser Ratschläge ist bei den zumeist übergewichtigen beziehungsweise adipösen Diabetikern in Anbetracht lang gewohnter Usancen relativ schwierig und lässt sich daher schwer umsetzen. Daher gilt es, einfach zu befolgende Maßnahmen zu empfehlen. Hierzu eignet sich das Nordic-Walking als gute Methode zum Einstieg zu einem körperlich aktiven Lebensstil, welcher Ausdauer und Kraft betrifft. Prinzipiell wird in den Leitlinien

der ÖDG empfohlen, drei- bis siebenmal pro Woche 30 bis 60 Minuten Ausdauertraining (insgesamt mindestens 150 Minuten) und zusätzlich zwei- bis dreimal 30 Minuten Krafttraining zu betreiben. Ein Rauchstopp ist unbedingt anzustreben, da das inhalative Rauchen nicht nur die Entwicklung eines Diabetes sondern auch das Auftreten und die Progression von makro- und mikrovaskulären Erkrankungen fördert.

### Medikamentöse Therapie

In letzter Zeit konnte das Armamentarium zur Verfügung stehender Medikamente zur Behandlung des Typ 2-Diabetes wesentlich erweitert werden, was auch zu einer Neubewertung etablierter Substanzen führt.

- Metformin kommt auf Grund positiver Daten bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen seit der Publikation der UKPD-Studie die Rolle der medikamentösen Ersttherapie bei der Behandlung des Typ 2-Diabetes zu. Obwohl diese Daten nur bei adipösen Patienten erhoben wurden, bezieht sich die Empfehlung zum first-line-Einsatz auf faktisch alle Typ 2-Diabetiker. Dies erscheint auch in Anbetracht der Auswertung von Kohortenstudien, welche außerdem eine geringere Krebsinzidenz unter Metformin zeigen, gerechtfertigt. Gelegentlich kommt es zum Auftreten von Magenbeschwerden und Durchfall; in diesen Fällen muss der Wirkstoff reduziert oder abgesetzt werden. Auf jeden Fall empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung. Bei niereninsuffizienten Patienten ist der Einsatz von Metformin wegen der Gefahr des Auftretens einer Laktazidose kontraindiziert. Es gibt jedoch vermehrt Ansätze, diese Regelung zu lockern und Metformin in halber Dosierung (1000 mg täglich) auch bei Patienten mit einer GFR zwischen 45 und 60 ml/min einzusetzen. Die Metformintherapie wird üblicherweise bei Zugabe weiterer oraler Antidiabetika im Sinne einer Kombinationstherapie beibehalten.
- Die Gruppe der Insulinsensitizer oder Glitazone (Pioglitazon) verbessert die ▶▶



- Empfindlichkeit von Muskel- und Fettgewebe gegenüber Insulin und somit den Blutzucker über die Aktivierung des nukleären Faktors PPAR $\gamma$ . Neben einer guten Wirkung auf den Blutzucker findet sich auch ein günstiger Effekt auf die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Von den bisher untersuchten Substanzen dürften sie als einzige - eventuell neben Metformin - die Progression des Diabetes verzögern. Dazu passen auch die positiven Daten in der Diabetesprävention. In der PROACTIVE-Studie wurde außerdem eine Verminderung des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet. Dies mag durch eine Erhöhung des HDL-Cholesterins oder durch spezifische pleiotrope Effekte bedingt sein. Pioglitazon, der einzige Vertreter dieser Klasse, führt gelegentlich zur Flüssigkeitsretention mit Auftreten von Beinödemen und gegebenenfalls zum Lungenödem bei bestehender Herzinsuffizienz. Ebenso wurde über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Makulaödems berichtet. Außerdem gibt es Hinweise für eine erhöhte Knochenfrakturrate, sodass diese Substanz besonders bei postmenopausalen Frauen nur mit Vorsicht eingesetzt werden soll. Die Bedenken über ein gehäuftes Auftreten von Blasenkrebs dürften durch eine kürzlich veröffentlichte Studie zumindest nach derzeitigem Wissensstand nicht gerechtfertigt sein.
- Sulfonylharnstoffe und Glinide fördern die Glukose-unabhängige Freisetzung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse. Es besteht daher die Gefahr der Hypoglykämie sowie einer durch die Hyperinsulinämie bedingten Gewichtszunahme. Speziell das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien wird mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht. Außerdem mehren sich die Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu anderen Substanzen mit einer erhöhten

Krebsinzidenz assoziiert sind. Dies lässt sich am ehesten durch die Hyperinsulinämie erklären, welche zwar nicht die Krebsentstehung, jedoch das Tumorstadium fördert. Aus diesen Gründen gibt es zunehmend Bedenken über den Einsatz von Sulfonylharnstoffen in der Diabetestherapie. Allerdings dürften sich die Sulfonylharnstoffe in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. So wurde für Gliclazid in der ADVANCE-Studie kein Nachteil im Vergleich zu anderen verwendeten Antidiabetika gefunden.

- Die Resorptionshemmer Acarbose und Miglitol verzögern durch Hemmung der Alpha-Glucosidase die Aufnahme von Kohlenhydraten im Darm und senken so vor allem postprandial den Blutzucker. Obwohl günstige Wirkungen auch hinsichtlich der Diabetesprävention vorliegen, ist ihr Einsatz auf Grund der beschränkten Wirksamkeit und der relativ hohen Nebenwirkungsrate wie Blähungen und abdominelle Krämpfe limitiert.
- Seit kurzem stehen mit Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin und Alogliptin Vertreter einer neuen Gruppe von Medikamenten, der Gliptine oder DPP-4-(Dipeptidyl-Peptidase) Hemmer, zur Verfügung. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung des Abbaus von Inkretinen (vor allem Glukagon-like peptide 1, GLP-1). Dies führt nach Nahrungszufuhr in Abhängigkeit vom Glukosespiegel zur Stimulierung der Insulinsekretion und Supprimierung der Glukagonsekretion mit konsekutiv verminderter hepatischer Glukoseproduktion. In Vergleichsstudien mit Sulfonylharnstoffen sind sie bezüglich der glykämischen Wirksamkeit gleichwertig, führen jedoch zu keinen Hypoglykämien. Außerdem haben sie einen neutralen bis günstigen Einfluss auf das Körpergewicht. Bezüglich der Wirksamkeit besteht zwischen den einzelnen Vertretern dieser Substanzgruppe kein Unterschied. Bis auf Linagliptin werden sie vorwiegend renal ausgeschieden, sodass bei einer Niereninsuffizienz die Dosis außer bei Linagliptin nicht reduziert werden muss. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herzschwäche, hier

sind noch weitere Daten bezüglich des Sicherheitsprofils notwendig.

- Inkretin-Mimetika oder GLP-1-Agonisten (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid) sind resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und entfalten ihre Wirkung durch Bindung an den GLP-Rezeptor. Sie müssen im Gegensatz zu den Gliptinen ein- bis zweimal täglich beziehungsweise einmal wöchentlich subkutan injiziert werden. Neben einer stärkeren Blutzucker-senkenden Wirksamkeit im Vergleich zu DPP-4-Hemmern führen sie zu einem moderaten Gewichtsverlust und einer Verbesserung des Blutdrucks und der Lipide ohne Hypoglykämien zu verursachen. An Nebenwirkungen finden sich gelegentlich Übelkeit und Erbrechen, welche jedoch mit der Zeit an Intensität und Auftreten abnehmen. Sowohl für die Verabreichung von GLP-Agonisten als auch von DPP-4-Hemmern wurde - teilweise im Tierversuch - ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Pankreatitiden oder Pankreaskarzinomen suspekt. Diese Nebenwirkung konnte jedoch in den bisherigen Studienprogrammen und im Rahmen der Pharmakovigilanz nicht bestätigt werden.
- Die SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) Inhibitoren repräsentieren die neueste Substanzklasse der Antidiabetika zur Therapie des Typ 2-Diabetes. Sie hemmen die Rückresorption von Glukose im proximalen Tubulus und führen zu einer Glukosurie im Ausmaß von 70 g. Dies entspricht einem Verlust von circa 280 kcal pro Tag. Der erste in Europa zugelassene Vertreter dieser Klasse ist Dapagliflozin. Neben einer guten antiglykämischen Wirksamkeit werden das Körpergewicht um rund drei Kilogramm und auch der Blutdruck gesenkt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Substanzgruppe besteht darin, dass sie mit fast allen verfügbaren Diabetes-Medikamenten kombiniert werden kann. An Nebenwirkungen treten vor allem bei Frauen gehäuft Pilzkrankungen im Genitalbereich und seltener Harnwegsinfekte auf. Weiters findet sich eine Erhöhung des Cholesterinspiegels, dessen Relevanz noch unklar ist.



- Dapagliflozin verliert seine Wirksamkeit bei eingeschränkter Nierenfunktion. Infolge des mit der Glukosurie einhergehenden diuretischen Effekts ist die Verabreichung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und (Schleifen-)Diuretikatherapie nicht erlaubt. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dapagliflozin und dem Auftreten von Blasenkarzinomen in Zulassungsstudien scheint durch einen statistischen Zufall bedingt und ist außerdem pathophysiologisch nicht plausibel.

#### **Rationale Kombinationsstrategien**

Metformin bildet - bei normaler Nierenfunktion und sofern es gut vertragen wird - die Basis der medikamentösen Diabetestherapie und wird, wenn das antidiabetische Spektrum erweitert werden muss, in Kombination mit anderen Substanzen beibehalten. Die Blutzuckersenkende Wirksamkeit ist bei allen Kombinationspartnern mit Ausnahme der GLP-1-Analoga, welche etwas stärker wirken, annähernd gleich. Somit beeinflussen die Wahl des zweiten Antidiabetikums phänotypische Merkmale wie Adipositas oder Überlegungen bezüglich zusätzlicher Vorteile wie kardiovaskulär günstiger Effekte oder dem Vorliegen von Endpunktstudien. Tab. 1 bietet eine - freilich subjektive - Entscheidungshilfe für die Kombinationstherapie mit Metformin oder den first-line-Einsatz dieser Medikamente bei Kontraindikationen gegenüber Metformin beziehungsweise Unverträglichkeit von Metformin. Entsprechend der komplementären Wirkweise können diese Medikamente auch in Triple-Kombination angewandt werden, wobei SGLT-2-Inhibitoren in allen Kombinationsstrategien additiv wirksam sind.

#### **Insulintherapie**

Kann durch eine Kombination von oralen Medikamenten beziehungsweise GLP-1-Analoga das individuell vereinbarte glykämische Ziel nicht erreicht werden, ist die Einleitung einer Insulintherapie in-

diziert. Gewichtszunahme, Hypoglykämien und ein vermutlich erhöhtes Tumorrisiko beziehungsweise die Ablehnung subkutaner Injektionen sind die häufigsten Hindernisse für die zeitgerechte Einleitung einer Insulintherapie. Es stehen jedoch verschiedene Schemata der Insulintherapie zur Verfügung, die individuell an die Bedürfnisse des Patienten, seine Komorbiditäten und nicht zuletzt Prognose angepasst werden müssen. Prinzipiell gilt, dass die Möglichkeit der Zielwert-Erreichung mit der Komplexität des Insulintherapie-Schemas zunimmt: BOT (Basalinsulin-unterstützte Orale Therapie) - konventionelle Insulintherapie (zwei bis dreimal täglich Mischinsulin(analogon) - konventionell-intensivierte Insulintherapie (getrennte Verabreichung von Basal- und Prandialinsulin) - funktionelle oder Basis-Bolus-Insulintherapie. Bei der Wahl des Insulinpräparats wird auf Grund der physiologischeren Pharmakokinetik vorwiegend auf Insulinanaloga zurückgegriffen. Bei allen Nachteilen einer Insulintherapie sollte jedoch bedacht werden, dass der Einsatz meist zu spät erfolgt.

#### **Bariatrische/Metabolische Chirurgie**

Patienten mit morbidem Adipositas (BMI über 40 kg/m<sup>2</sup>) weisen eine hohe Zahl an Begleiterkrankungen und eine verminderte Lebenserwartung auf. Die Gewichtsreduktion durch bariatrische Eingriffe vermag nicht nur das Körpergewicht maßgeblich zu verringern, sondern mindert auch Komorbiditäten und vor allem bei Diabetikern die Mortalität. Die häufigsten Eingriffe sind der Magenbypass und die Sleeve-Gastrektomie. Beide Methoden verändern die Konzentration und das Sekretionsmuster von Hunger- und Sättigungsfaktoren, sodass sich ein von der Gewichtsreduktion unabhängiger Effekt auf den Glukosestoffwechsel findet. In einem Kollektiv des AKH führte die Magenbypass-Operation bei 73 Prozent der Diabetiker zu einer Diabetesremission nach fünf Jahren. Daher empfehlen die entsprechenden Fachgesellschaften bei Diabetikern ab einem BMI von über 35 kg/m<sup>2</sup> die bariatrische Operation als therapeutische Option. Besonders wichtig sind die präoperative Evaluation und die ernährungsmedizinische und internistische Nachsorge, da diese Operationen einer

lebenslangen Substitution von Vitaminen, Mikronährstoffen und gegebenenfalls Eisen und Eiweiß bedürfen. In diesem Sinne sollten Patienten nur in Zentren mit ausreichender Erfahrung und entsprechender Infrastruktur behandelt werden.

#### **Neue Entwicklungen**

In näherer Zukunft ist vor allem mit zusätzlichen Vertretern aus der Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, DPP-4-Hemmer (einmal wöchentliche Gabe) und langwirksamen GLP-1-Agonisten zu rechnen. Bei den ultra-langwirksamen Insulinen ist Degludec bereits zugelassen. An ähnlichen Insulinpräparationen, die eine stabilere Stoffwechseleinstellung mit weniger Hypoglykämien erwarten lassen, wird auch in anderen pharmazeutischen Unternehmen gearbeitet. Die Pipeline für neue antidiabetische Medikamente ist äußerst umfassend und es wäre höchst spekulativ, hier einzelne besonders hoffnungsvolle Produkte herauszugreifen.

#### **Wichtige Fallgruben bei Diagnose und Therapie**

Die Diagnose des Typ 2-Diabetes bereitet in der Regel keine wesentlichen Schwierigkeiten; es sind lediglich die Differentialdiagnose bezüglich des Diabetes-Typs hinsichtlich der Therapie und des Verlaufs der Erkrankung zu bedenken. Auf jeden Fall sollte bei Auftreten auch nur eines der typischen Symptome eine Diabetesabklärung mittels Blutzuckermessung und HbA1c-Bestimmung erfolgen. Eine Risikoeinschätzung beziehungsweise ein zusätzliches Instrument zur Diagnostik bietet der orale Glukosetoleranztest mit 75 g, bei dem der Blutzucker unbedingt aus dem venösen Plasma bestimmt werden muss.

Die auf Grund der Komorbiditäten bei Diabetikern notwendige Polypharmazie erfordert neben der Kenntnis der Kontraindikationen auch ein umfassendes Wissen um Medikamenteninteraktionen. Besondere Vorsicht ist geboten bei:

**Niereninsuffizienz:** Metformin ist unter einer GFR von 60ml/min kontraindiziert und muss daher bei Verschlechterung der Nierenfunktion abgesetzt werden. Außerdem muss vor Operationen und Röntgen-

## Therapie mit Metformin\*

Substanzklasse	Pioglitazon	DPP-4-Hemmer	GLP-1-Agonist	SGLT-2-Hemmer
<b>Patientenphänotyp</b>	Insulinresistenz im Vordergrund (Viszerale Fettverteilung, NASH)	Übergewicht, Sekretionsdefekt im Vordergrund	Adipositas, Sekretionsdefekt im Vordergrund	Übergewicht bzw. Adipositas, Hypertonie
<b>Kein Einsatz bei</b>	Osteoporosegefährdung, Gefahr der Herzinsuffizienz, Blasenkarzinom, Makulaödem	St.p. Pankreatitis, Herzinsuffizienz	St.p. Pankreatitis, Gastroparese	Rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. genitalen Candidainfektionen, Niereninsuffizienz, Blasenkarzinom, Herzinsuffizienz-Diuretikamedikation
<b>Vorteile</b>	Betazellprotektion, kardio-vasculär protektiv bei St.p. Myokardinfarkt bzw. Insult, günstig bei NASH	Nebenwirkungsarm	Gewichtsreduktion, Verminderung von Blutdruck und Lipiden	Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, gute Wirksamkeit in Kombination mit Insulin
<b>Unerwünschte Wirkungen</b>	Gewichtszunahme, Ödeme, Herzinsuffizienz, Frakturen Makulaödem	Ev. erhöhtes Risiko der Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz	Übelkeit, Erbrechen	Anstieg von Cholesterin, Dehydrierung, Harnwegsinfekte, genitale Candidainfektionen

\* Überlegungen zur Kombinationstherapie mit Metformin und zum Einsatz als first-line-Therapie bei Unverträglichkeit beziehungsweise bei Kontraindikation

Tab. 1

untersuchungen wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz pausiert werden. Beide Maßnahmen sind nicht unumstritten und es wird diskutiert, Metformin in halber Dosierung (1000 mg täglich) bei einer GFR von 45 bis 60 ml/min weiter zu verordnen. Sulfonylharnstoffe, Glinide und alle DPP-4-Inhibitoren mit Ausnahme von Linagliptin müssen in ihrer Dosis reduziert werden. Von den GLP-1-Analoga gibt es nur für Exenatid die Empfehlung zur Halbierung der Dosis. Pioglitazon und Linagliptin können ohne Dosisadaptierung bei Niereninsuffizienz weitergegeben werden. Dapagliflozin verliert bei Niereninsuffizienz seine Wirksamkeit.

**Herzinsuffizienz:** Pioglitazon kann - vor allem in Kombination mit Insulin - zur Flüssigkeitsretention und Ausbildung von Ödemen führen. Daher ist sein Einsatz bei herzinsuffizienten Patienten kontraindiziert. In der SAVOR-TIMI-53-Studie fand sich für Saxagliptin eine 27-prozentige Erhöhung der stationären Aufenthalte wegen Herzinsuffizienz. Dieser Befund kann durch den Wirkmechanismus nicht erklärt werden; außerdem konnte dieses Phänomen in einer Studie mit Alogliptin (EXAMINE) nicht bestätigt werden. Bis zum Vorliegen von weiteren Studienergebnissen sollte der Einsatz von DPP-4-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht erfolgen. SGLT-2-Hemmer können zur Dehydrierung führen, sodass ihr Einsatz

bei Herzinsuffizienten mit Diuretikatherapie kontraindiziert ist.

**Blasenkarzinom:** Obwohl ein Hinweis für das gehäufte Auftreten von Blasenkarzinomen unter Glitazontherapie in einer rezenten Studie nicht bestätigt wurde, ist von einem Einsatz von Pioglitazon bei betroffenen Patienten abzuraten. Auch Dapagliflozin darf wegen einer unerklärlichen und unplausiblen Häufung von Blasenkarzinomen bei Zulassungsstudien bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Allerdings dürfte es sich hier um einen statistischen Zufall handeln, sodass mit einer Aufhebung dieser Warnung zu rechnen ist. Deswegen ist auch die Kombination von Dapagliflozin und Pioglitazon nicht gestattet.

**Pankreatitis, Pankreaskarzinom:** Tierexperimentelle Daten legen einen Zusammenhang zwischen erhöhten GLP-1-Spiegeln und duktalem Metaplasien nahe, welche letztendlich zu Entzündungen beziehungsweise Neoplasien führen können. Obwohl diese Befunde beim Menschen nicht bestätigt wurden, sollte von einer Therapie mit GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmern bei dieser Patientengruppe abgesehen werden.

Zusammenfassend konnte in den letzten Jahren durch das Vorliegen von Ergebnissen relevanter Studien und die

Verfügbarkeit innovativer Medikamente beziehungsweise Therapieschemata eine deutliche Verbesserung bei der Behandlung von Menschen mit Typ 2-Diabetes und ihrer Lebenserwartung erzielt werden. Auf Grund der Vielzahl der antidiabetischen Medikamente ist eine individuelle Therapie, welche auf den pathophysiologischen Phänotyp der Patienten sowie auf ihre Lebensqualität Rücksicht nimmt, immer eher möglich. Dieser Umstand bedingt allerdings eine zunehmende Komplexität der Diabetestherapie mit der Notwendigkeit einer intensiven Weiterbildung beziehungsweise Spezialisierung. ◀◀

Literatur beim Verfasser

\*) **Ao. Univ. Prof. Dr. Bernhard Ludvik**,  
Klinische Abteilung für Endokrinologie  
und Stoffwechsel, Medizinische Uni-  
versität Wien/AKH, Währinger Gürtel 18-20,  
1090 Wien; Tel.: 01/40 400/43 64;  
E-Mail: bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at

**Lecture Board:**

**Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner**,  
LKH Hochzirl, Interne Abteilung  
**Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak**  
Medizinische Universität Graz,  
Universitätsklinik für Innere Medizin

**Ärztlicher Fortbildungsanbieter:**

Klinische Abteilung für Endokrinologie  
und Stoffwechsel/AKH Wien

## ➤ Diabetes mellitus Typ 2 - Update

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH  
z. H. Frau Claudia Chromy,  
1010 Wien, Nibelungengasse 13,  
Fax: 01/512 44 86/24  
Wir ersuchen Sie, uns den ausgefüllten Fragebogen bis zum 11. April 2014 zu retournieren.

**Auch online** unter:  
[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)



### Fragen:

**1) Pioglitazon darf nicht verordnet werden**

- (zwei Antworten richtig)
- a) bei Niereninsuffizienz
  - b) bei Herzinsuffizienz
  - c) nach einem Schlaganfall
  - d) bei Osteoporose

**2) SGLT-2-Inhibitoren** (zwei Antworten richtig)

- a) erhöhen das Risiko für genitale Mykosen
- b) senken den Cholesterinspiegel
- c) führen zur Gewichtszunahme
- d) vermindern den Blutdruck

**3) Bei Herzinsuffizienz sollen folgende Medikamente nicht verordnet werden** (drei Antworten richtig)

- a) Pioglitazon
- b) Inkretinmimetika
- c) DPP-4-Hemmer
- d) SGLT-2-Inhibitoren

**4) Eine bariatrische Operation bei Diabetikern**

- (zwei Antworten richtig)
- a) ist bei Insulintherapie kontraindiziert;
  - b) ist ab einem BMI über 35 kg/m<sup>2</sup> eine therapeutische Option;
  - c) sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden;
  - d) führt zu einer Diabetesremission bei 15 Prozent der Patienten nach fünf Jahren.

**5) Bei Niereninsuffizienz dürfen folgende Medikamente nicht verwendet werden** (zwei Antworten richtig):

- a) Dapagliflozin
- b) Pioglitazon
- c) DPP-4-Hemmer
- d) Metformin

**6) Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind** (drei Antworten richtig)

- a) Ab einem venösen Plasmaglukosewert von 100 mg/dl nüchtern
- b) Ab einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$
- c) Ab einem 2-Stunden Glukosewert nach 75 g Glukose p.o  $\geq 200$  mg/dl
- d) Ab einem venösen Plasmaglukosewert von 110 mg/dl nüchtern
- e) Ab einem venösen Plasmaglukosewert von  $\geq 126$  mg/dl nüchtern

### Absender:

**Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!**

Name: \_\_\_\_\_

Meine ÖÄK-Arztnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Adresse: \_\_\_\_\_

E-Mail-Adresse: \_\_\_\_\_

**Zutreffendes bitte ankreuzen:**

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für
- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.

**Altersgruppe:**

- |                       |                       |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30                  | 31-40                 | 41-50                 | 51-60                 | > 60                  |
| <input type="radio"/> |

