

Diabetes mellitus Typ 2

Im Gegensatz zum europäischen Trend wird in Österreich eine starke Zunahme an Diabetes-bedingten Todesfällen registriert. Bei der Therapie hat es in den vergangenen Jahren einen Innovationsschub gegeben: So ist in näherer Zukunft mit der Einführung von dualen Rezeptoragonisten zu rechnen. Die punktuelle Blutzucker-Selbstmessung wird durch die kontinuierliche Gewebszucker-Messung abgelöst werden.

Bernhard Ludvik*

Aktuelle Entwicklungen

Aus Mangel an validen Daten und wegen des Fehlens eines Diabetes-Registers kann die Zahl von Diabetes-Betroffenen nur geschätzt werden. In Österreich leben circa 600.000 bis 700.000 Menschen mit Diabetes mellitus, davon 90 Prozent mit einem Typ 2-Diabetes. Bis zum Jahr 2030 werden es Schätzungen zufolge 800.000 sein. Diese Entwicklung erklärt sich einerseits durch den Anstieg der Adipositas-Prävalenz infolge eines sedentären Lebensstils verbunden mit hoher Energiezufuhr, andererseits durch die Zunahme an älteren und damit suszeptiblen Menschen. In den letzten Jahren ist es vor allem in Europa durch die konsequentere Therapie des Diabetes mellitus und der assoziierten Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und Hypertonie zur Senkung der Diabetes-Mortalität gekommen.

Für Österreich führt die EU-Kommission in ihrem Bericht aus dem Jahr 2019 allerdings eine starke Zunahme an Diabetes-bedingten Todesfällen an. Dies wird nicht nur auf die steigende Zahl an übergewichtigen und körperlich inaktiven Menschen zurückgeführt, sondern stellt der Diabetes-Versorgung insgesamt ein schlechtes Zeugnis aus. Allerdings ist unklar, wie diese Daten erhoben wurden. Die resultierenden Kosten durch Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen, frühzeitigen Tod und Medikamente übersteigen die finanziellen Kapazitäten aller Länder. Die weitere Alterung der Gesellschaft und die dadurch steigende Diabetes-Prävalenz verschärfen die Problematik. Dass eine initial ambitionierte Diabetes-Einstellung langfristig zu einer Verminderung der Mortalität führt, konnte bereits in der Follow-up Studie der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) eindrucksvoll gezeigt werden. Nun liegen Erkenntnisse aus Interventionsstudien mit neuen Medikamenten vor, die nicht nur eine Verminderung von kardiovaskulären Endpunkten, sondern auch eine Verringerung der Mortalität beschreiben. In dieser Übersichtsarbeit werden neueste Entwicklungen in der Diabetologie und ein Pfad für die Leitlinien-gerechte Diabetestherapie aufgezeigt.

Krankheitsbilder

Diabetes mellitus Typ 2 ist zumindest anfangs durch einen symptomlosen beziehungsweise symptomarmen Verlauf gekennzeichnet, sodass die Erkrankung zufällig oder erst dann diagnostiziert wird, wenn bereits Beschwerden wie Visusveränderungen, unwillkürlicher Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und gehäufte – oft genitale – Infektionen auftreten. Im Extremfall kann es zur Ausbildung eines hyperosmolaren diabetischen Komas 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 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 mmHg – auf. Ist ein Elternteil Diabetiker, beträgt das Risiko, selbst zu erkranken, 40 Prozent, sind beide Elternteile an Diabetes mellitus erkrankt, acht Prozent. Somit ist die Erhebung der Familienanamnese neben der Frage nach einem stattgehabten Gestationsdiabetes oder dem Vorliegen eines Polyzystischen Ovarsyndroms ein wichtiges Instrument zur frühzeitigen Identifikation gefährdeter Personen.

Wichtigste Symptome

Gerade 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 Betazellsekretion. Es gilt daher, diesen Zeitverlust von der Manifestation bis zur Diagnose so weit wie möglich zu verkürzen, um die Betazellfunktion 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 Nüchternglukose-Wert im venösen Plasma 100 mg/dl, spricht man von erhöhter Nüchternglukose. Die verschiedenen Kriterien für eine Diabetes-Diagnose sind in Tab. 1 dargestellt. Bei Personen ohne Risikofaktoren sollen ab dem Lebensalter von 45 Jahren in dreijährigem Abstand die Nüchternplasmaglukose beziehungsweise alternativ der HbA1c-Wert gemessen oder ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) »

Tab. 1: Diabetes mellitus: Diagnosekriterien

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetesrisiko
Nicht-Nüchtern („random-glucose“)	≥ 200 mg/dl + klassische Symptome ODER ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen	–
Nüchternglukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl an 2 Tagen	≥ 100 mg/dl, aber ≤ 125 mg/dl (abnormale Nüchternglukose, „impaired fasting glucose“, IFG)
2-h-Glukose nach 75-g-OGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl	Glukose ≥ 140 mg/dl, aber ≤ 199 mg/dl (gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance“; IGT)
HbA1c	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)	≥ 5,7 % (39 mmol/mol), aber ≤ 6,4 % (46 mmol/mol)

Aus: Leitlinien für die Praxis, www.oedg.org

- » durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes wie einer positiven Familienanamnese, einem stattgehabten Gestationsdiabetes, einem Metabolischen Syndrom oder eines Polyzystischen Ovarsyndroms muss das Screening früher stattfinden.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des Typ 2-Diabetes umfasst vor allem andere Diabetesformen, allen voran 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. Ein besonderer Risikofaktor ist ein stattgehabter Gestationsdiabetes. 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 eine 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. Seltener 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 keine Insulintherapie.

Neuheiten in der Therapie

In den letzten Jahren hat die Diabetologie hinsichtlich neuer therapeutischer Möglichkeiten einen Innovationsschub erfahren, der Hoffnung zu besseren und vor allem nebenwirkungsärmeren Therapieformen gibt. Diese Medikamente greifen an verschiedenen für Diabetes mellitus 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 Merkmale des Typ 2-Diabetes. In letzter Zeit konnten ebenfalls eine erhöhte Rückresorption von Glukose in der Niere und eine verminderte Wirkung von Inkretinen bei Menschen mit Diabetes mellitus gefunden werden, welche aber eher als Folge denn als Ursache der Hyperglykämie anzusehen sind. Neben der genetischen Prädisposition, die besonders bei der gestörten Insulinsekretion zum Tragen kommt (nicht jedes Insulinresistente Individuum entwickelt einen Diabetes mellitus), spielt die viszerale Fettakkumulation eine wichtige Rolle bei der Ent-

wicklung der Insulinresistenz, der erhöhten hepatischen Glukoseproduktion und beim Sekretionsdefekt. Im Vordergrund steht die Vermehrung viszeralen Fettgewebes, die u.a. in Zusammenhang mit einer stimulierten Hypophysen-Nebennieren-Achse steht, da viszerale Adipozyten vermehrt Kortisolrezeptoren exprimieren, welche bei entsprechender Stimulation zur Expansion des Fettgewebes beitragen. Dies führt zur lokalen Hypoxämie, verminderter Freisetzung von Insulin-sensitivierenden Adipokinen (Adiponektin) und vermehrter 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 Ziele

Entsprechend den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) orientiert sich die Qualität der Diabetes-Einstellung am HbA1c. Die Zielwerte sind individuell im Hinblick auf Komplikationen, Lebensstil und Compliance festzulegen. Bei kurzer Diabetes-Dauer, langer Lebenserwartung ohne Vorliegen von relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten ist ein HbA1c-Wert von sechs bis 6,5 Prozent zu empfehlen, wobei hier Medikamente ohne Hypoglykämie-Gefährdung eingesetzt werden. Prinzipiell sollte ein HbA1c-Wert unter sieben Prozent angestrebt werden, um mikrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten sind HbA1c-Zielwerte bis acht Prozent – mitunter auch etwas höher – tolerabel.

Neben der eigentlichen antidiabetischen Therapie ist aufgrund der vorhandenen Evidenz den Lipiden und dem Blutdruck besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Prinzipiell sollte der Blutdruck bei Diabetikern unter 130-140 zu 70-85 mmHg liegen; bei Niereninsuffizienz mit Mikroalbuminurie unter 130 zu 80 mmHg. Von niedrigeren Zielwerten als 130-135 zu 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. Liegt ein kardiovaskuläres Ereignis vor, ist ein LDL-Cholesterin von unter 55 mg/dl anzustreben. Es gibt keinen schädlichen unteren Grenzwert für LDL-Cholesterin, sodass ein möglichst niedriger Spiegel angestrebt werden sollte. Bei Triglyzeriden über 200 mg/dl stellt das Non-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. Thrombozytenaggregationshemmer werden in der kardiovaskulären Sekundärprävention verordnet.

Schulung

Nur der geschulte Diabetiker kann als Partner der behandelnden Ärzte, Diätologen und Diabetesberater fungieren. Die Schulung bedingt daher ein Zusammenspiel dieser Berufe – entweder individuell oder in Gruppen – und ist daher zeitaufwendig sowie personalintensiv. Strukturierte Behandlungsformen wie Disease Management Programme (Therapie Aktiv) sind eine wirksame Hilfe bei der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus. Dieses Modell umfasst drei Ebenen – den Hausarzt, die Diabetes-Ambulanz beziehungsweise niedergelassene Endokrinologen und den stationären Bereich. Die Betreuung von Menschen, die an Typ 2-Diabetes leiden, obliegt prinzipiell Allgemeinmedizinerinnen, die in spezifischen Situationen (Therapieversagen, Spätschäden, Schwangerschaft) auf Ressourcen im ambulanten beziehungsweise stationären Bereich zurückgreifen können. Dieses Modell kann aber nur dann funktionieren, wenn entsprechende fachliche und zeitliche Ressourcen vorhanden sind. Es gilt, neue Modelle der Diabetesversorgung zu entwickeln, um die hohe Morbidität und Mortalität von Diabetes mellitus-Patienten in Österreich zu vermindern.

Lebensstilintervention

Die Basis der Diabetes-Therapie umfasst ernährungsmedizinische Ansätze sowie eine gesteigerte körperlichen Aktivität. Die Österreichische Diabetes Gesellschaft hat die Leitlinien zur Ernährung 2019 aktualisiert (www.oedg.org). Es handelt sich dabei um die Implementierung einer mediterranen Ernährung, die man sowohl in der Prävention als auch in der Therapie des Typ 2-Diabetes als effektiv bezeichnen kann. Die mediterrane Ernährung 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, der den Blutzucker- und schließlich Insulinanstieg berücksichtigt. Hier fällt vor allem ein übermäßiger Konsum von Obst beziehungsweise Fruchtsäften und Weißmehlprodukten ins Gewicht, die eine oft übersehene Quelle an hyperglykämisch wirksamen Nahrungsbestandteilen darstellen. Ziel ist außerdem die Normalisierung des Körpergewichts, wobei man sich realistischer Weise mit dem Erreichen eines BMI von unter 27 kg/m² zufriedengeben wird. Obwohl der günstige Effekt einer strukturierten Lebensstil-Intervention in Bezug auf die Diabeteseinstellung erwiesen ist, zeigen allerdings Langzeitdaten einen wenig nachhaltigen Effekt. Daher ist bei der medikamentösen Diabetestherapie gewichtsreduzierenden Antidiabetika der Vorzug zu geben.

Die Steigerung der körperlichen Aktivität umfasst nicht nur die Alltagsbewegung, sondern auch ein gezieltes Kraft- und Aus-

dauertraining. Die Umsetzung dieser Ratschläge ist bei den meist übergewichtigen beziehungsweise adipösen Diabetikern in Anbetracht lang gewohnter Usancen relativ schwierig. Daher gilt es, einfach zu befolgende Maßnahmen zu empfehlen. Hierzu eignet sich zum Beispiel Nordic-Walking als gute Methode zum Einstieg in einen körperlich aktiven Lebensstil. Prinzipiell wird in den ÖDG-Leitlinien ein Umfang mit mittlerer Intensität von ≥ 150 min pro Woche beziehungsweise mit höherer Intensität/Regelmäßigkeit von ≥ 75 min pro Woche \geq dreimal pro Woche empfohlen. Zusätzlich sollte mehr als zweimal wöchentlich ein Krafttraining erfolgen. Ein Rauchstopp ist unbedingt anzustreben, da inhalatives Rauchen nicht nur die Entwicklung eines Diabetes mellitus, sondern auch das Auftreten und die Progression von makro- und mikrovaskulären Erkrankungen fördert.

Medikamentöse Therapie

In letzte Zeit konnte das Spektrum der zur Verfügung stehenden Medikamente zur Behandlung des Typ 2-Diabetes wesentlich erweitert werden; zudem erfolgte eine Neubewertung von etablierten Substanzen. Tab. 2 gibt einen Überblick über die zusätzlich zur medikamentösen Basistherapie mit Metformin verwendeten Antidiabetika (ohne Insulin). Die Empfehlungen beziehen sich auf die ÖDG-Leitlinien, aus denen teilweise wortwörtlich zitiert wird.

Metformin senkt das HbA_{1c} um etwa 1,5 Prozent und stellt aufgrund von positiven Daten bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen seit der Publikation der UKPD-Studie die medikamentöse Ersttherapie in der Behandlung des Typ 2-Diabetes dar. Obwohl diese Daten nur bei adipösen Patienten erhoben wurden, bezieht sich die Empfehlung der diabetologischen Fachgesellschaften zum first-line Einsatz faktisch auf alle Typ 2-Diabetiker. Dies erscheint auch in Anbetracht der Auswertung von Kohortenstudien, die außerdem eine geringere Krebsinzidenz unter Metformin zeigen, gerechtfertigt. Gelegentlich kommt es zu Magenbeschwerden und Durchfall; dann muss der Wirkstoff reduziert oder abgesetzt werden. Es empfiehlt sich auf jeden Fall eine einschleichende Dosierung. Metformin darf bei Patienten mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zwischen 30-45ml/min/1,73 m² bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktat-Azidosen in einer Dosierung von 1.000 mg täglich – in zwei Dosen aufgeteilt – angewandt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte zumindest alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie bei Diarrhoe und Exsikkose sowie der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln soll Metformin vorübergehend pausiert werden. Die Metformin-Therapie wird üblicherweise bei der Zugabe von weiteren oralen Antidiabetika im Sinne einer Kombinationstherapie beibehalten. »

» Der **Insulinsensitizer** Pioglitazon verbessert die Empfindlichkeit von Muskel- und Fettgewebe gegenüber Insulin und somit den Blutzucker über die Aktivierung des nukleären Faktors PPAR γ . Neben einer guten Wirkung auf den Blutzucker (Senkung des HbA1c um 1,5 Prozent) und einem fehlenden Hypoglykämie-Potential findet sich auch ein günstiger Effekt auf die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Von den bisher untersuchten Substanzen dürfte Pioglitazon – eventuell auch Metformin – als einzige Substanz die Progression eines Diabetes mellitus verzögern. Dazu passen auch die positiven Daten in der Diabetes-Prävention. 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. Die IRIS-Studie (Insuline Resistance Intervention after Stroke) zeigte eine Reduktion des Risikos für das neuerliche Auftreten eines Schlaganfalls bei einer nicht-diabetischen Patientenkohorte; außerdem wurde das Diabetesrisiko verringert. Pioglitazon, der einzige Vertreter dieser Klasse, führt gelegentlich zur Flüssigkeitsretention mit dem Auftreten von Beinödemen und bei bestehender Herzinsuffizienz gegebenenfalls zum Lungenödem. Ebenso wurde über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Makulaödems berichtet. Außerdem gibt es Hinweise für eine erhöhte Knochenfrakturrate, sodass dieses Medikament besonders bei postmenopausalen Frauen nur mit Vorsicht eingesetzt werden soll.

Sulfonylharnstoffe und Glinide fördern die Glukose-unabhängige Freisetzung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse und vermindern das HbA1c um ein bis zwei Prozent. Es besteht die Gefahr für Hypoglykämien sowie für eine durch die Hyperinsuli-

nämie bedingte Gewichtszunahme. Das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien steht mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod in Verbindung. Außerdem mehren sich Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu anderen Substanzen mit einer erhöhten Krebsinzidenz assoziiert sind. Dies lässt sich am ehesten durch die Hyperinsulinämie erklären, die zwar nicht die Krebsentstehung, jedoch das Tumorwachstum fördert. Aus diesen Gründen gibt es zunehmend Bedenken über den Einsatz von Sulfonylharnstoffen in der Diabetes-Therapie. Allerdings erwiesen sich Gliclazid in der ADVANCE-Studie und Glimperid im Vergleich zu Linagliptin in der CAROLINA-Studie als sicher. Die Sulfonylharnstoffe dürften sich auch in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden, da in der GUIDE-Studie unter Gliclazid im Vergleich zu Glimperid seltener Hypoglykämien auftraten.

Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin und Alogliptin zählen zur Substanzklasse der **DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase) Hemmer oder Gliptine** und vermindern das HbA1c um 0,5 bis 1 Prozent. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung des Abbaus von Inkretinen (vor allem Glukagon-like peptide 1, GLP-1). Dies führt nach der 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 keinen 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 die Dosis außer bei Linagliptin

Tab. 2: Kombinationstherapie mit Metformin*

Substanzklasse	Pioglitazon	DPP-4 Hemmer	GLP-1 Agonist	SGLT-2 Hemmer
Patientenphänotyp	Insulinresistenz im Vordergrund (Viszerale Fettverteilung, NASH)	Sekretionsdefekt im Vordergrund	Adipositas, Sekretionsdefekt im Vordergrund, kardiovaskuläres Vorereignis	Übergewicht bzw. Adipositas, Hypertonie, kardiovaskuläres Vorereignis, Herz-/Niereninsuffizienz
Kein Einsatz bei	Osteoporose-Gefährdung, Gefahr der Herzinsuffizienz, Makulaödem	St.p. Pankreatitis, Herzinsuffizienz (Saxagliptin)	St.p. Pankreatitis, Gastroparese	Rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. genitalen Candida-Infektionen, Vorsicht bei Kombination mit Insulintherapie (euglykämische Ketoazidose)
Vorteile	Betazell-Protektion, kardiovaskulär protektiv bei St.p. Myokardinfarkt bzw. Insult, günstige Beeinflussung der NASH	Nebenwirkungsarm	Gewichtsreduktion, Verminderung von Blutdruck und Lipiden, kardiovaskulär protektiv	Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, gute Wirksamkeit in Kombination mit Insulin
Unerwünschte Wirkungen	Gewichtszunahme, Ödeme, Herzinsuffizienz, Frakturen, Makulaödem	Ev. erhöhtes Risiko bei Herzinsuffizienz (Saxagliptin)	Übelkeit, Erbrechen	Harnwegsinfekte, genitale Candida-Infektionen

* Hauptcharakteristika von Medikamenten beziehungsweise zum Einsatz als First-line Therapie bei Metformin-Unverträglichkeit beziehungsweise Metformin-Kontraindikation

bei Niereninsuffizienz reduziert werden muss. Nebenwirkungen treten faktisch nicht auf. Vorsicht ist geboten beim Einsatz von Saxagliptin bei Patienten mit Herzschwäche. In Endpunktstudien konnten die Vertreter dieser Substanzklasse zwar die kardiovaskuläre Sicherheit belegen; allerdings konnten keine diesbezüglichen Vorteile gezeigt werden.

Inkretin-Mimetika oder GLP-1 Agonisten (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Dulaglutid, Semaglutid) sind durch Modifikation der Struktur resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und entfalten durch ihre Homologie mit natürlichem GLP-1 ihre Wirkung durch Bindung an den GLP-Rezeptor. Sie müssen einmal (Liraglutid, Lixisenatid) bis zweimal täglich (Exenatid) beziehungsweise einmal wöchentlich (Dulaglutid, Semaglutid, Exenatid LAR) subkutan injiziert werden. Semaglutid kann auch oral einmal täglich appliziert werden. Neben einer stärkeren Blutzucker-senkenden Wirksamkeit im Vergleich zu DPP-4 Hemmern (HbA1c-Senkung um ein bis zwei Prozent) 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, die jedoch mit der Zeit an Intensität und Auftreten geringer werden. Sowohl für die Verabreichung von GLP-1 Rezeptoragonisten als auch von DPP-4 Hemmern wurde – teilweise im Tierversuch – ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Pankreatitiden suspekt. Diese Nebenwirkung konnte jedoch in den bisherigen Studienprogrammen und im Rahmen der Pharmakovigilanz nicht bestätigt werden. Für die meisten GLP-1 Rezeptoragonisten liegen positive kardiovaskuläre Endpunktstudien bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor; unter Liraglutid und Semaglutid kam es zu einer Senkung der Gesamtmortalität. Unter Dulaglutid konnte der kardiovaskuläre Endpunkt auch in einer Population ohne Vorereignisse, sondern lediglich mit einem hohen Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vermindert werden. Daher empfiehlt die ÖDG die frühzeitige Kombination dieser Substanzgruppe mit Metformin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise bei solchen mit einem hohen diesbezüglichen Risikoprofil.

Die **SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) Inhibitoren oder Gliflozine** (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin) hemmen die Rückresorption von Glukose im proximalen Tubulus und führen zur Glukosurie im Ausmaß von 70 g. Dies entspricht einem Verlust von zirka 280 kcal pro Tag. Neben der antihyperglykämischen Wirksamkeit (HbA1c-Senkung von 0,5 bis 1 Prozent) wird das Körpergewicht um circa drei Kilogramm und der Blutdruck um 2-4 zu 1-2 mmHg gesenkt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Substanzgruppe besteht darin, dass sie mit allen bereits verfügbaren Diabetes-Medikamenten kombiniert werden können. An Nebenwirkungen treten vor allem

bei Frauen gehäuft Pilzkrankungen im Genitalbereich, seltener Harnwegsinfekte auf. Vorsicht ist bei der Kombination mit Insulin geboten, da es bei einer Senkung der Insulindosis zum Auftreten einer euglykämischen Ketoazidose kommen kann. Diese kann auch bei schweren Erkrankungen auftreten, sodass diese Medikamente – ebenso wie übrigens RAAS-Hemmer und Metformin – pausiert werden müssen. Sämtliche untersuchte Substanzen belegen eine Verminderung der Hospitalisierung infolge einer Herzinsuffizienz. Für Empagliflozin und Canagliflozin liegen positive Daten hinsichtlich einer Verminderung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (MACE) vor; für Empagliflozin und Dapagliflozin (hier bei Personen mit Herzinsuffizienz) auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Alle SGLT2-Hemmer sind renoprotektiv im Sinne der Progression der diabetischen Nephropathie. Die ÖDG empfiehlt die frühzeitige Kombination von SGLT2-Hemmern mit Metformin für Patienten mit einer Herzinsuffizienz beziehungsweise einer Niereninsuffizienz sowie nach kardiovaskulären Ereignissen.

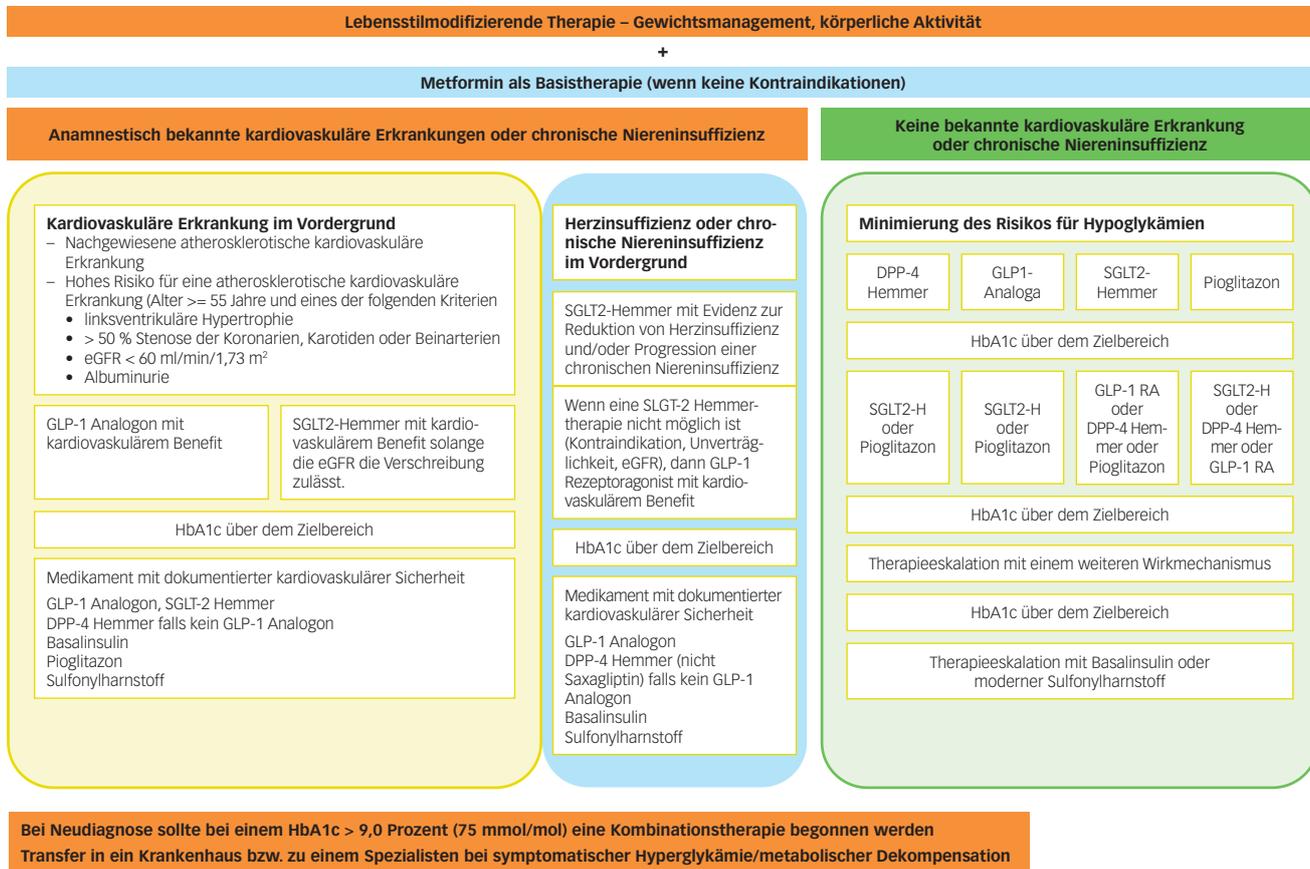
Rationale Kombinationsstrategien

Die Basis der medikamentösen Diabetes-Therapie bei Verträglichkeit und normaler Nierenfunktion stellt Metformin dar. Ist die Erweiterung des antidiabetischen Spektrums in Kombination mit anderen Medikamenten notwendig, wird Metformin beibehalten. In Abb. 1 sind die Möglichkeiten der Leitlinien-konformen Kombination dargestellt. Liegen kardiovaskuläre Erkrankungen beziehungsweise Risikokonstellationen und nephrologische Erkrankungen vor, ist gemäß den Ergebnissen der neuen Endpunktstudien eine entsprechende Priorisierung der Substanzen vorzunehmen. Die Blutzucker-senkende Wirksamkeit ist bei allen Kombinationspartnern mit Ausnahme der GLP-1 Analoga, die etwas stärker wirken, annähernd gleich. Die Wahl des zweiten Antidiabetikums wird durch phänotypische Merkmale wie Adipositas oder Überlegungen bezüglich zusätzlicher Vorteile wie kardiovaskulär günstiger oder nephroprotektiver Effekte oder dem Vorliegen von Endpunktstudien beeinflusst. Entsprechend der komplementären Wirkweise können diese Medikamente auch in Triple-Kombinationen 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 indiziert, welche das HbA1c im Schnitt um zwei Prozent reduziert. Die häufigsten Hindernisse für die zeitgerechte Einleitung einer Insulintherapie sind Gewichtszunahme, Hypo- »

Abb. 1: Leitlinien-gerechte Stufentherapie des Diabetes mellitus Typ 2



Bei Neudiagnose sollte bei einem HbA1c > 9,0 Prozent (75 mmol/mol) eine Kombinationstherapie begonnen werden

Transfer in ein Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Aus: Leitlinien für die Praxis (www.oedg.org)

» glykämien und ein vermutlich erhöhtes Tumorrisiko beziehungsweise die Ablehnung subkutaner Injektionen. Es stehen jedoch verschiedene Schemata der Insulintherapie zur Verfügung, die individuell an die Bedürfnisse des Patienten, seine Komorbiditäten und nicht zuletzt die Prognose angepasst werden müssen. Prinzipiell gilt, dass die Möglichkeit der Zielwerterreichung vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit der Komplexität des Insulintherapieschemas 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 Präparats wird aufgrund der physiologischen Pharmakokinetik vorwiegend auf Insulin-Analoga zurückgegriffen. Die ÖDG-Leitlinien empfehlen als Einstieg in die Insulintherapie die BOT, die von den Betroffenen eher akzeptiert wird und zu einer guten Senkung des Nüchtern-

blutzuckers und somit auch des HbA1c führt. Bei allen Nachteilen einer Insulintherapie sollte jedoch bedacht werden, dass der Einsatz von Insulin meist dann erfolgt, wenn die Diagnose zu spät gestellt wird.

Bariatrische/Metabolische Chirurgie

Patienten mit morbider Adipositas (BMI über 40 kg/m²) weisen eine hohe Zahl an Begleiterkrankungen und eine verminderte Lebenserwartung auf. Die Gewichtsreduktion durch bariatrische Eingriffe vermag nicht nur das Körpergewicht stark zu senken, sondern vermindert auch Komorbiditäten und vor allem bei Diabetikern die Mortalität. Die am häufigsten verwendeten Eingriffe sind der Magenbypass und die Sleeve-Gastrektomie. Erstere kombiniert restriktive und malabsorptive Mechanismen. 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 der Klinik Landstraße führte die Magen-

bypass-Operation bei 73 Prozent der Betroffenen nach fünf Jahren zur Diabetes-Remission. Daher empfehlen die entsprechenden Fachgesellschaften bei Patienten mit Diabetes mellitus ab einem BMI von über 35 kg/m² 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 mit der Einführung von dualen Rezeptoragonisten zu rechnen, die zusätzlich zum GLP1-Rezeptor auch den Glucagon-beziehungsweise GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide) Rezeptor stimulieren. Die vorliegenden Daten belegen eine hervorragende antihyperglykämische Wirksamkeit sowie eine eindrucksvolle Senkung des Körpergewichts. Die Pipeline für neue antidiabetische Medikamente ist äußerst umfassend; es wäre höchst spekulativ, hier weitere besonders hoffnungsvolle Produkte herauszugreifen. In nächster Zukunft ist auch zu erwarten, dass die punktuelle Blutzucker-Selbstmessung durch die kontinuierliche Gewebezucker-Messung abgelöst wird. Diese bietet mehr Informationen wie die „time-in-range“ für die glykämische Einstellung sowie Möglichkeit zur Alarmierung bei Glukosespiegeln außerhalb eines definierten Bereichs. Außerdem ist damit zu rechnen, dass bei komplexen Insulintherapien die Pumpentechnologie auch bei Menschen mit Typ 2-Diabetes Einzug hält.

Fallgruben bei Diagnose und Therapie

Die Diagnose eines des Typ 2-Diabetes bereitet in der Regel keine wesentlichen Schwierigkeiten. Es sind lediglich die Differentialdiagnosen bezüglich des Diabetes-Typs hinsichtlich der Therapie und des Verlaufs der Erkrankung zu bedenken. Auf jeden Fall sollte bei auch nur einem typischen Symptom eine Abklärung im Hinblick auf Diabetes mellitus mit 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 wegen der Komorbiditäten notwendige Polypharmazie der Menschen, die an Diabetes mellitus leiden, erfordert neben der Kenntnis der Kontraindikationen auch ein umfassendes Wissen um Medikamenteninteraktionen. Besondere Vorsicht ist geboten bei:

Niereninsuffizienz: Metformin ist unter einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min kontraindiziert und muss

daher bei Verschlechterung der Nierenfunktion abgesetzt werden; außerdem muss es vor Operationen und Untersuchungen mit Kontrastmittel wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz pausiert werden. Sulfonylharnstoffe, Glinide und alle DPP-4 Inhibitoren mit Ausnahme von Linagliptin müssen in ihrer Dosis reduziert werden. GLP-1 Analoga können teilweise bis zu einer GFR von 15 ml/min eingesetzt werden. Pioglitazon und Linagliptin können bei Niereninsuffizienz ohne Dosis-Adaptierung weitergegeben werden. Die SGLT-2 Hemmer verlieren ihre antihyperglykämische Wirksamkeit bei zunehmender Niereninsuffizienz.

Herzinsuffizienz: Pioglitazon kann – vor allem in Kombination mit Insulin – zur Flüssigkeitsretention und Ausbildung von Ödemen führen. Daher ist sein Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz 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. Ebenso kann dieses Phänomen in Studien mit anderen DPP-4 Hemmern nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte in den letzten Jahren durch die Ergebnisse von relevanten Studien und der Verfügbarkeit innovativer Medikamente beziehungsweise Therapieschemata eine deutliche Verbesserung der Behandlung von Menschen, die an Diabetes mellitus leiden, und deren Lebenserwartung erzielt werden. Auf Grund der Vielzahl der antidiabetischen Medikamente ist eine individuelle Therapie, die auf den pathophysiologischen Phänotyp der Patienten sowie auf ihre Lebensqualität Rücksicht nimmt, möglich. Dieser Umstand bedingt allerdings eine zunehmende Komplexität der Diabetes-Therapie mit der Notwendigkeit einer intensiven Weiterbildung beziehungsweise Spezialisierung. ☺

Literatur beim Verfasser

***) Univ. Prof. Dr. Bernhard Ludvik,**

1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Juchgasse 25, 1030 Wien;
E-Mail: bernhard.ludvik@gesundheitsverbund.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Peter Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring, Wien

Univ. Prof. Dr. Rudolf Prager

3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselmedizin und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie/Wiener Gesundheitsverbund Klinik Landstraße

