



GAZ

STATE OF THE ART

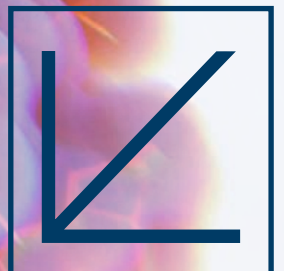
Diabetes mellitus *bei Adipositas*

Rund 90 Prozent der Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 sind vorwiegend übergewichtig oder adipös. Da die konservative Therapie der Adipositas langfristig nicht die gewünschten Erfolge zeigt, sollte eine medikamentöse Begleittherapie erfolgen. Dafür stehen Medikamente zur Verfügung, die sowohl auf die Adipositas als auch den Typ 2-Diabetes positive Effekte haben.

Bernhard Ludvik und Verena Parzer*



KOMPAKT





Adipositas ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2, wobei die Prävalenz von beiden Erkrankungen weltweit ansteigt. Sowohl Adipositas als auch Typ 2-Diabetes liegt neben einem ungünstigen Lebensstil eine starke genetische Komponente zugrunde. Beide Erkrankungen erhöhen per se und durch assoziierte Risikofaktoren die Morbidität und Mortalität und sind mit einer reduzierten Lebenserwartung verbunden.

Man kann davon ausgehen, dass in Österreich bis zu 800.000 Menschen an Diabetes mellitus leiden. 90 Prozent von ihnen, die überwiegend übergewichtig oder adipös sind, sind von Typ 2-Diabetes betroffen. Beim Vorliegen von Übergewicht und Adipositas soll vor allem bei positiver Familienanamnese ein rechtzeitiges Screening hinsichtlich eines Typ 2-Diabetes (Nüchternblutzucker (NBZ) ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$) oder eines Prädiabetes (NBZ 100-125 mg/dl, HbA1c zwischen 5,8 und 6,4%) erfolgen. Die Gewichtsreduktion durch Modifikation des Ernährungsverhaltens und der körperlichen Aktivität trägt zur Prävention eines Typ 2-Diabetes bei und stellt einen wichtigen Bestandteil der Diabetestherapie dar. Sie ist jedoch bei Vorliegen eines manifesten Typ 2-Diabetes erschwert.

Die Therapie des Typ 2-Diabetes bei Adipositas umfasst Lebensstilmaßnahmen, Pharmakotherapie und die metabolische Chirurgie. War es bisher häufig der Fall, dass eine notwendige medikamentöse Diabetestherapie die Adipositas noch verstärkt, stehen nunmehr Medikamente zur Verfügung, die sowohl auf die Adipositas als auch den Typ 2-Diabetes positive Effekte aufweisen sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senken.

Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die Ermittlung des BMI (Übergewicht ≥ 25 kg/m², Adipositas ≥ 30 kg/m²), gegebenenfalls des Bauchumfangs, der Vitalparameter sowie eine Laboruntersuchung, bei der zusätzlich zu Routineparametern auch NT-pro-BNP und die Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn bestimmt werden. Bei Patienten asiatischer Herkunft ist Übergewicht durch einen BMI von 23 bis 24,9 kg/m² und Adipositas durch einen BMI ≥ 25 kg/m² definiert. Neben der Erhebung von Ernährungsverhalten, körperlichem Aktivitätslevel, Rauchverhalten und Alkoholkonsum werden die Komorbiditäten und die Zielwerterreichung hinsichtlich Blutdruck (Ziel unter 130/85 mmHg) und LDL-Cholesterin (Ziel unter 70 mg/dl, bei kardiovaskulären Vorerkrankungen unter 55 mg/dl) erhoben.

Eine Steatosis hepatis ist beim Vorliegen von Diabetes mellitus und Adipositas sehr wahrscheinlich, wobei die Transaminasen oft normal sind. Bei Verdacht sollten eine Sonographie des Ab-

domens und gegebenenfalls ein Fibroscan erfolgen. Eine weitere häufige Begleiterkrankung mit einem hohen kardiovaskulären Risiko stellt das Obstruktive-Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) dar, dessen Prävalenz mit zunehmendem BMI steigt. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine Polysomnographie erfolgen. Weiters sollte an andere mögliche Ursachen für die Entstehung einer Adipositas oder eines Typ 2-Diabetes gedacht werden. Dabei können Medikamente (Glukokortikoide, Antipsychotika, Antiepileptika, Antidepressiva etc.) und seltener endokrinologische Erkrankungen (Cushing-Syndrom, Hypothyreoidismus, Wachstumshormonmangel etc.) ursächlich sein.

Therapie

Lebensstilmaßnahmen

Bereits ein moderater Gewichtsverlust kann die glykämische Kontrolle verbessern, die Progredienz des Typ 2-Diabetes verzögern und den Bedarf an oralen Antidiabetika und Insulin reduzieren. Initial sollte eine Gewichtsreduktion von \geq fünf Prozent als Ziel festgelegt werden, um einen metabolischen Effekt zu erreichen, wobei natürlich eine größere Gewichtsreduktion mehr Vorteil bringt. Es ist davon auszugehen, dass eine Gewichtsreduktion von mehr als zehn Prozent erforderlich ist, um kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren und Begleiterkrankungen wie zum Beispiel eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH – non-alcoholic fatty liver disease) zu verbessern. Eine mögliche Normalisierung des Glukosestoffwechsels mit HbA1c-Werten im Normbereich erfordert eine Gewichtsreduktion von mehr als 15 Prozent. Dies gelingt meist mit dem Einsatz von Mahlzeitenersatz unter kontrollierten Bedingungen. Allerdings ist der Erfolg nur selten dauerhaft.

Im Rahmen einer ernährungsmedizinischen Beratung kann eine (mediterrane) Ernährungsform mit viel Gemüse, zuckerarmem Obst, Vollkornprodukten, Oliven- oder Rapsöl empfohlen werden, da diese günstig für die glykämische Kontrolle und das kardiovaskuläre Risiko ist. Der Konsum von Fleisch sollte auf drei Mal pro Woche reduziert werden; Fisch sollte zwei Mal pro Woche konsumiert werden. Weißmehlprodukte sind nach Möglichkeit zu vermeiden; ebenso auch der übermäßige Konsum von alkoholischen Getränken. Bei der Zubereitung der Speisen ist auf einen möglichst niedrigen glykämischen Index zu achten.

Die Bewegung sollte Ausdauer- und Krafttraining beinhalten (Tab. 1). Beides beeinflusst die Insulinresistenz, verbessert die glykämische Kontrolle und steigert die kardiorespiratorische Fitness. Bereits 500 zusätzliche Schritte pro Tag sind mit einem um zwei bis neun Prozent verringerten Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert. Beim Vorliegen einer höhergradigen Adipositas oder anderen chronischen Erkran- »

Diabetes mellitus bei Adipositas

- » kungen wie beispielsweise einer koronaren Herzerkrankung sollte der Beginn einer Bewegungstherapie nur nach ärztlicher Untersuchung und Trainingsfreigabe in einem kontrollierten Setting erfolgen. Die breitere Verfügbarkeit und der erleichterte Einschluss in strukturierte Bewegungsprogramme wären wünschenswert. Vor allem unter Insulintherapie und bei Sulfonylharnstoff-Medikation kann es zu Hypoglykämien kommen.

Ein weiterer Bestandteil der Lebensstilmodifikation ist die kognitive Verhaltenstherapie. Dabei wird erlernt, ungünstige Verhaltensweisen zu erkennen und Strategien zu entwickeln, um diese zu vermeiden, sodass ein gesundes Ernährungs- und Bewegungsverhalten langfristig möglich ist.

Medikamentöse Therapie

Neben der medikamentösen Behandlung von Typ 2-Diabetes und Adipositas sollte auch die Begleitmedikation wie zum Beispiel Antidepressiva, Antipsychotika, Glukokortikoide etc. evaluiert und nach Möglichkeit durch gewichtsneutrale Alternativen ersetzt werden. Dies gilt auch für die antidiabetische Medikation.

Die konservative Therapie der Adipositas durch Ernährungsmodifikation und mit dem Fokus auf vermehrte körperliche Aktivität zeigt langfristig nicht die gewünschten Erfolge, sodass diese mit einer medikamentösen Therapie begleitet werden sollte. Da die Entstehung des Typ 2-Diabetes durch Übergewicht und Adipositas begünstigt wird, wurde in den Leitlinien der US-amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaft die Gewichtsreduktion priorisiert und findet in einem speziellen Therapie-Algorithmus ihren Niederschlag.

Ziel der Diabeseinstellung vor allem bei jüngeren Menschen mit Diabetes mellitus und jenen ohne Insulintherapie mit der Gefahr von Hypoglykämien sollte das Erreichen der Normoglykämie (HbA1c unter 5,7 Prozent) oder zumindest des prädiabetischen Bereichs (HbA1c unter 6,5 Prozent) sein. Dies kann heutzutage mit neuen Medikamenten – die auch in Kombination eingesetzt werden können – ohne Hypoglykämien sicher erreicht werden. Für die meisten der neu zugelassenen Substanzen liegen positive Studienergebnisse hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte vor. Der Einfluss der derzeit

eingesetzten antidiabetischen Medikamente hinsichtlich der glykämischen Verbesserung, des Einflusses auf das Körpergewicht und das Vorliegen von positiven kardiovaskulären Endpunktstudien ist in Tab. 2 dargestellt. Man unterscheidet Medikamente mit einem gewichtssteigernden (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon), gewichtsneutralen (Metformin, DPP4-Inhibitoren) Effekt von solchen mit einer geringen (Sodium-Glucose-Transporter 2 = SGLT2-Hemmer), hohen (Liraglutid, Dulaglutid) und sehr hohen (Semaglutid, Tirzepatid) gewichtsvermindernden Wirkung.

Glucagon-Like Peptide-1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA)

Die Wirkung von GLP-1-RA auf den Metabolismus ist vielfältig. Die gewichtsreduzierenden Effekte beruhen vor allem auf einer reduzierten Energieaufnahme, einem verstärkten Sättigungsgefühl und einer Verbesserung des Essverhaltens. Die verstärkte Sättigung wird durch die Stimulation von anorexigen wirkenden POMC-Neuronen sowie durch die Hemmung von orexigenen Neuropeptid-Y- und Agouti-related-Peptide-Neuronen im Hypothalamus vermittelt. Die glykämischen Effekte beruhen unter anderem auf einer Steigerung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion, einer Hemmung der Glukagon-Sekretion und einer verringerten endogenen Glukoseproduktion. Außerdem konnte gezeigt werden, dass GLP-1-RA kardioresnale Endpunkte reduzieren. Insgesamt weisen GLP-1-RA ein günstiges Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil auf. Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen – vor allem Übelkeit –, die aber meist nur transient innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn auftreten.

GLP-1-RA wurden initial für die Therapie des Typ 2-Diabetes zugelassen. Später erhielten Liraglutid und Semaglutid in höherer Zieldosis auch für die Indikation Adipositas eine Zulassung und stellen aktuell eine vielversprechende medikamentöse Therapieoption der Adipositas dar. Derzeit übernehmen die Krankenkassen die Kosten für die Therapie der Adipositas nur bei einem gleichzeitig bestehenden Typ 2-Diabetes. Sinnvoll ist der Einsatz bei Adipositas mit Komplikationen wie Prädiabetes, nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) und beim Obstruktiven-Schlafapnoe-Syndrom (OSAS).

Liraglutid mit einer Zieldosis von 1,8 mg in der Diabetestherapie war der erste GLP-1-RA, der mit einer Zieldosis von 3 mg auch für die Therapie der Adipositas zugelassen wurde. Liraglutid muss einmal täglich subkutan appliziert werden. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren, erfolgt eine langsame Dosissteigerung um 0,6 mg wöchentlich bis zur Zieldosis.

Semaglutid wird aufgrund der längeren Halbwertszeit nur einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Zieldosis bei Typ 2-Diabetes beträgt 1 mg. Der zu erwartende Gewichtsverlust beträgt sieben Prozent vom Ausgangsgewicht, die HbA1c Senkung 1,5 Prozent. Bei der Behandlung der Adipositas ist eine Dosie-

Tab. 1: Allgemeine Bewegungsempfehlungen

Ausdauertraining
≥ 150 min/Woche in mittlerer Intensität oder
≥ 75 min/Woche in höherer Intensität
Krafttraining
≥ zweimal pro Woche
Neun Muskelgruppen mit jeweils vier Sätzen pro Woche
Körperliche Inaktivität muss vermieden werden.



zung von 2,4 mg zugelassen; allerdings ist die Substanz in dieser Dosierung in Europa noch nicht erhältlich. Im Rahmen der STEP 2-Studie erreichten Personen mit Übergewicht oder Adipositas und Typ 2-Diabetes nach 68 Wochen unter Semaglutid 2,4 mg einen Gewichtsverlust von 9,6 Prozent und eine HbA1c-Reduktion von 1,6 Prozent.

Ein weiterer GLP-1-RA ist Dulaglutid, der lediglich für die Therapie des Typ 2-Diabetes zugelassen ist. Ursprünglich mit einer Zieldosis von 1,5 mg einmal wöchentlich subkutan, wurden zuletzt auch die höheren Dosen 3,0 mg und 4,5 mg zugelassen. Mit der in Europa verwendeten Dosis von 1 mg wöchentlich s.c. kann mit einer Verbesserung des HbA1c von bis zu 1,5 Prozent und einer Gewichtsreduktion von vier Kilogramm gerechnet werden. Die genannten GLP-1-RA haben positive Resultate in kardiovaskulären Endpunktstudien bei Patienten mit einem stattgehabten Ereignis oder einem hohen diesbezüglichen Risiko gezeigt.

GLP-1-/GIP-Agonisten

Eine vielversprechende Substanz, die bereits für die Therapie des Typ 2-Diabetes zugelassen ist, und auf eine Zulassung für die Indikation Adipositas wartet, ist Tirzepatid. Die zusätzliche Wirkung an GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)-Rezeptoren verstärkt das Sättigungsgefühl und führt zusätzlich zu einer Insulin-sensitivierenden Wirkung im Fettgewebe. Dieser duale GIP/GLP-1-RA wird ebenfalls einmal wöchentlich subkutan verabreicht und bewirkt eine hochpotente HbA1c- und Gewichtsreduktion. Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt 2,5 mg einmal wöchentlich. Die Dosis kann im Abstand von vier Wochen in 2,5-mg-Schritten erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 15 mg. Am häufigsten kommt es zu Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Wie auch bei der Anwendung der GLP-1-RA ist bei Patienten mit Pankreatitis – vor allem nicht-biliärer Genese – in der Anamnese Zurückhaltung

geboten. In der SURPASS 2-Studie zeigte sich unter Tirzepatid 15 mg eine HbA1c-Reduktion von 2,3 Prozent, das Körpergewicht wurde um 12,4 Prozent vermindert.

Künftige Therapien wie Triple-Agonisten (GLP-1/GIP/Glucagon) oder Amylin-Analoga sind im Stadium der Erprobung und werden die pharmakologische Therapie von Typ 2-Diabetes und Adipositas weiter erleichtern.

Metabolische Chirurgie

Obwohl medikamentöse Therapien immer größere Erfolge verzeichnen, sollte die Indikation für eine bariatrische Operation bei Adipositas – vor allem beim gleichzeitigen Vorliegen von Typ 2-Diabetes – in Erwägung gezogen werden. Eine bariatrische Operation ist indiziert bei einem BMI ≥ 40 kg/m² oder ≥ 35 kg/m² mit einer Adipositas-assoziierten Begleiterkrankung wie beispielsweise Typ 2-Diabetes. Für diese Indikation erfolgt eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Die am häufigsten durchgeführten Verfahren sind die Sleeve Gastrektomie (SG), der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) und der Omega Loop-Magenbypass (OLGB).

Bereits kurz nach dem Eingriff, noch bevor ein signifikanter Gewichtsverlust erreicht wird, kommt es zur Verbesserung der Insulinsensitivität, der Beta-Zellfunktion und des Blutzuckers, weshalb man zunehmend von „metabolischer Chirurgie“ spricht. Die Effekte beruhen nicht nur auf der Nahrungsrestriktion, sondern scheinen unter anderem durch Veränderungen des Darmmikrobioms, des Gallensäuremetabolismus und der Sekretion von gastrointestinalen Hormonen wie GLP-1 mitbegründet zu sein. Die metabolische Chirurgie führt nachweislich zu einer verbesserten glykämischen und metabolischen Kontrolle sowie Gewichtskontrolle, einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos, der Diabetes-assoziierten Komplikationen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität. Neben einer signifikanten »

Tab. 2: Charakteristika von Antidiabetika

Substanzklasse	HbA1c-Senkung	Einfluss auf das Körpergewicht	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2%	Neutral	Pos. CVOT	Kontraindikationen, Nausea
SGLT-2-Hemmer	0,5–1%	↓	Pos. CVOT	Genitale Inf.
GLP-1-RA	1–2%	↓↓	Pos. CVOT	Nausea
GLP/GIP-RA	2–2,4%	↓↓↓	CVOT ausständig	Nausea
Pioglitazon	1–2%	↑	Pos. CVOT	Ödeme, Frakturen
DPP4-Hemmer	0,5–1%	Neutral		
Sulfonylharnstoffe	1–2%	↑		Hypoglykämien
Insulin	2%	↑↑		Hypoglykämien

CVOT = kardiovaskuläre Endpunktstudie

Diabetes mellitus bei Adipositas

- » Gewichtsreduktion kann nach zwei Jahren bei mehr als 70 Prozent eine Diabetes-Remission erzielt werden. Die präoperative Abklärung vor einer bariatrischen Operation, die Vorbereitung und Durchführung sollten immer an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Ebenso auch die lebenslange Nachbetreuung.

Zusammenfassung

In den Leitlinien der US-amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaften wird Metformin aufgrund der bescheidenen Evidenz nicht mehr als First-Line-Therapie angeführt. In Österreich wird Metformin als erstes Antidiabetikum bei jenen Patienten empfohlen, bei denen kein hohes kardiovaskuläres Risiko oder ein bereits stattgehabtes Ereignis, eine Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz vorliegen. Bei Vorliegen von Herz- oder Niereninsuffizienz ist ein SGLT2-Hemmer Bestandteil der Therapie. Allerdings sollte bei Nicht-Erreichen der glykämischen Zielwerte besonders bei adipösen Patienten rasch eine Kombinationstherapie etabliert werden, wobei hier GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmer und in Zukunft Duale Antagonisten eingesetzt werden sollen. Des Weiteren sollte die Indikation für eine

metabolische Chirurgie evaluiert werden, die bei richtiger Indikationsstellung und einer multidisziplinären lebenslangen Nachsorge eine gute Therapieoption darstellt. ☉

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Dr. Verena Parzer**,
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Nephrologie, Klinik Landstraße, Juchgasse 25,
1030 Wien; Tel.: 01/71165-2107,
E-Mail: bernhard.ludvik@gesundheitsverbund.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Martin Clodi, Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Linz, Abteilung für Innere Medizin

Univ. Prof. Dr. Rudolf Prager, Facharzt für Innere Medizin
in Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

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

DFP-Literaturstudium: Diabetes mellitus bei Adipositas



1) Welche Substanz hat bei der Behandlung des Typ 2-Diabetes keinen Gewichts-reduzierenden Effekt? (eine Antwort richtig)	
a)	Liraglutid
b)	Dulaglutid
c)	Tirzepatid
d)	Linagliptin
2) Welche Aussage zur Definition von Übergewicht und Adipositas anhand des BMI trifft zu? (eine Antwort richtig)	
a)	Übergewicht besteht bei einem BMI ≥ 30 kg/m ² , Adipositas bei einem BMI ≥ 35 kg/m ² .
b)	Bei Patienten asiatischer Herkunft besteht Übergewicht bei einem BMI ≥ 23 kg/m ² , Adipositas bei einem BMI ≥ 25 kg/m ² .
c)	Bei Patienten asiatischer Herkunft besteht Übergewicht bei einem BMI ≥ 25 kg/m ² , Adipositas bei einem BMI ≥ 30 kg/m ² .
d)	Übergewicht besteht bei einem BMI ≥ 27 kg/m ² , Adipositas bei einem BMI ≥ 30 kg/m ² .
3) Welche Aussage trifft auf die metabolische Chirurgie zu? (eine Antwort richtig)	
a)	Nahrungsrestriktion ist der Hauptgrund für die postoperativ verbesserte glykämische Kontrolle.
b)	Die Effekte der metabolischen Chirurgie auf die glykämische Kontrolle treten erst nach Monaten auf.
c)	Die metabolische Chirurgie ist besonders effektiv, wenn der Typ 2-Diabetes schon lange besteht.
d)	Die metabolische Chirurgie kann zu einer Diabetes-Remission führen.

Werden **zwei von drei Fragen** richtig beantwortet, kann man im Rahmen des **DFP-Literaturstudiums einen Punkt** erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium
E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Name:

ÖÄK-Arztnummer:

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Telefon: