

Aktuelle leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus

Die Häufigkeit des Diabetes wird in den nächsten Jahren auch in unserem Land deutlich zunehmen. Eine normnahe, das heisst euglykämische Einstellung sowohl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch mit Diabetes mellitus Typ 2 ist heute das erklärte Behandlungsziel.

SABINE FISCHER

«Alles andere als eine nahezu normoglykämische Diabeseinstellung ist unethisch», so Matthews 1999. Sie verhindert die Ausprägung beziehungsweise die Progression der diabetischen Spätkomplikationen. Da besonders der Diabetes mellitus Typ 2 mit den anderen Erkrankungen des Metabolischen Syndroms eng assoziiert ist, sind auch Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck optimal einzustellen. Nur so kann die auch heute noch bei Diabetikern verminderte Lebenserwartung und eingeschränkte Lebensqualität verbessert werden. Die Euglykämie ist auch die entscheidende Voraussetzung dafür, die mikroangiopathischen Spätkomplikationen in ihrer Ausprägung zu verzögern beziehungsweise in ihrer Progression zu stoppen. Weiterhin ist wichtig, sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern schwere symptomatische Hypoglykämien zu vermeiden.

Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Da Typ-1-Diabetiker prinzipiell vom Diabetologen betreut werden sollten, wird diese Therapie nur kurz dargestellt.

Therapieziele

Es sind von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft folgende Therapieziele formuliert worden (1):

- 50 Prozent aller gemessenen Blutzuckerwerte sollten im Bereich von 4,4–6,7 mmol/l (80–120 mg/dl) liegen.

Merksätze

- Wichtig ist die euglykämische Einstellung des Diabetes, um das Entstehen bzw. die Progression von makro- und mikroangiopathischen Spätkomplikationen zu stoppen.
- Sofort mit Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulintherapie einzuleiten.
- Nach wie vor sind die allgemeinen Therapieprinzipien Grundlagen der Behandlung des Diabetes und sollten vor oralen Antidiabetika oder Insulin zum Einsatz kommen.
- Bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern soll an erster Stelle Metformin zum Einsatz kommen. Bei Kontraindikationen sind Sulfonylharnstoffderivate, Alpha-Glukosidasehemmer oder Glitazone möglich.
- Sinken mit dieser Behandlung die HbA_{1c}-Werte nach drei Monaten nicht unter 7 Prozent, ist eine orale Kombinationstherapie indiziert.
- Die intensivierete Insulintherapie ist bei den meisten Typ-2-Diabetikern im mittleren Lebensalter, aber auch bei älteren Patienten mit guter Compliance sicher die beste Form der Insulinbehandlung.

- Der HbA_{1c}-Wert ist so niedrig wie möglich einzustellen, ohne dass es zum Auftreten von schweren Hypoglykämien kommt.
- Bei HbA_{1c}-Werten über 7,5 Prozent sind therapeutische Konsequenzen notwendig.
- Schwere symptomatische Hypoglykämien sind zu vermeiden.
- Die Lebensqualität sollte so wenig wie möglich eingeschränkt werden.
- Die begleitenden Risikofaktoren sind optimal einzustellen.

Therapie

Sofort mit Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulintherapie einzuleiten. Hier sind keinerlei Verzö-

gerungen in Kauf zu nehmen, da bereits bei Verzögerung von einigen Stunden die Gefahr eines diabetischen Komas droht. Die Patienten sind überwiegend stationär auf Insulin einzustellen, um auch die Schulung schnell und effizient durchführen zu können. Bei Typ-1-Diabetikern ist eine intensivierete Insulintherapie (Tabelle 1) oder eine Insulinpumpentherapie indiziert. Bei Durchführung einer intensivierten Insulintherapie erfolgen vier- bis fünfmal täglich Insulininjektionen, wobei entweder nur zur Nacht oder früh und zur Nacht ein Basalinsulin (lang wirksames Humaninsulin oder lang wirksames Analoginsulin) zu geben ist. Manchmal sind auch weitere Gaben von Basalinsulin notwendig, zum Beispiel mittags oder nachmittags. Zu den Hauptmahlzeiten sind kurz wirksame Humaninsuline oder kurz wirksame Analoginsuline erforderlich. Gegebenenfalls können auch Zwischeninjektionen von Insulin notwendig werden, zum Beispiel wenn die Patienten nachmittags etwas essen möchten. Integraler Bestandteil der Behandlung von Typ-1-Diabetikern ist die umfassende Schulung, einschliesslich der Schulung zur Blutzuckerselbstkontrolle. Die Patienten müssen dazu motiviert werden, die Behandlung ihres Diabetes selbst mit zu übernehmen. Sie müssen lernen, die Insulindosen an die gemessenen Blutzuckerwerte anzupassen. Weiterhin ist zumindest zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine umfassende Diätberatung notwendig. Die Patienten lernen, was eine Kohlenhydrat- beziehungsweise eine Proteineinheit ist und dass die Anzahl der aufgenommenen Kohlenhydrat- oder Proteineinheiten in einem konstanten Verhältnis zur applizierten Insulinmenge stehen muss. Auch die Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf den Blutzucker sind zu beachten. Ein wichtiges Ziel der Schulung ist deshalb die blutzuckeradaptierte Abstimmung von aufgenommenen Kohlenhydrat- beziehungsweise Proteineinheiten, körperlicher Aktivität und Insulinmenge durch den Patienten. In besonderen Situationen, zum Beispiel bei intensiver körperlicher Aktivität oder Zweiterkrankungen wie Grippe, ist eine Anpassung der Insulindosen unbedingt notwendig. Die Patienten müssen lernen, bei körperlicher Aktivität die Insulindosen zu reduzieren und bei Infektionen die Insulindosen leicht zu erhöhen.

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die übergrösse Mehrzahl der bei einem Hausarzt behandelten Diabetiker sind Typ-2-Diabetiker. Die wichtigsten Therapieziele in der Einstellung des Diabetes sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Wichtig ist, dass die Patienten völlig symptomfrei sind und dass ihre Lebensqualität erhalten beziehungsweise verbessert wird. Das Erreichen dieser Therapieziele ist notwendig, um die Komplikationen, besonders die typischen diabetischen Spätkomplikationen, zu verhindern beziehungsweise in ihrer Progression zu stoppen.

Da Typ-2-Diabetiker als Hochrisikopatienten einzustufen sind, müssen auch die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren

Tabelle 1: **Intensivierte Insulintherapie**

Zum Frühstück:	Normalinsulin oder kurz wirksames Analoginsulin (evtl. plus lang wirksames Insulin)
Zum Mittagessen:	Normalinsulin oder kurz wirksames Analoginsulin
Zum Abendbrot:	Normalinsulin oder kurz wirksames Analoginsulin
Zur Nacht:	NPH-Insulin (lang wirksames Humaninsulin) oder lang wirksames Analoginsulin

Tabelle 2: **Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2***

Blutzucker nüchtern, präprandial	4,4–6,7 mmol/l	(80–120 mg/dl)
Blutzucker 1–2 h postprandial	7,2–8,9 mmol/l	130–160 mg/dl
Blutzucker vor dem Schlafengehen	6,1–7,8 mmol/l	(110–140,5 mg/dl)
HbA _{1c}	6,5–7,0%	(optimal < 6,5%)

*unter Vermeidung von postprandialen Blutzuckerspitzen und Hypoglykämien

optimal eingestellt werden. Hier haben die Blutfette (Tabelle 3) und der Blutdruck grösste Bedeutung. Es ist heute aufgrund der hervorragenden Datenlage der lipidsenkenden Medikamente nicht mehr akzeptabel, dass die Möglichkeiten der lipidsenkenden Therapie aus Angst vor Budgetüberschreitungen nur ungenügend genutzt werden. Die Statine gehören zu den bestuntersuchten Medikamenten der Inneren Medizin. Die Kosten der Folgeerkrankungen sind viel höher als die Kosten der lipidsenkenden Medikamente, dazu kommen die verminderte Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen.

Der Blutdruck ist auf < 130/85 mmHg einzustellen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Verhinderung einer Mikroalbuminurie (< 20 mg/l), um das Entstehen oder die Progression einer Nephropathie zu verhindern. Alarmierend ist, dass die meisten Patienten, die heute an die Dialyse kommen, Typ-2-Diabetiker sind. Bei Bestehen einer Mikroalbuminurie > 20 mg/l sind Blutdruckwerte < 120/80 mmHg anzustreben, sofern keine ausgeprägten Nebenwirkungen der Therapie wie Schwindel auftreten. Es ist den Patienten dringend zu empfehlen, absolut auf Nikotin zu verzichten. Bei bestehendem Übergewicht sollte Normalgewicht angestrebt werden, was allerdings in der Praxis schwierig ist.

Therapieziele bei Sonderindikationen

Ältere Patienten mit gutem funktionellem Status sind entsprechend den oben genannten Therapiezielen leitliniengerecht einzustellen, um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden und die Lebenserwartung zu erhöhen. Bei alten

Patienten mit eingeschränktem oder schlechtem funktionellen Status oder bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung infolge schwerer Zweiterkrankungen wie Tumorleiden sind die Therapieziele entsprechend zu modifizieren und individuell festzulegen. Hier genügt es auch, die HbA_{1c}-Werte auf 7 bis 8 Prozent einzustellen. Bei diesen Patienten stehen Symptomfreiheit, die Erhaltung der (eingeschränkten) Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen im Vordergrund. Hier sind die Gefahren und Folgen einer Hypoglykämie grösser als das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen. Wahrscheinlich kann man bei älteren Diabetikern durch die Kontrolle aller kardiovaskulären Risikofaktoren, besonders der Einstellung von Blutfetten und Blutdruck, bezüglich Morbidität und Mortalität mehr erreichen als durch die Glykämiekontrolle allein.

Therapie

Die Behandlung gliedert sich, wie bereits von Joslin vorgeschlagen und durch drei weisse Pferde über seiner Klinik in Boston symbolisiert, in drei wichtige Abschnitte, wobei heute noch die Schulung und die Blutzuckerselbstkontrolle dazu gekommen sind (Tabelle 4).

Nach wie vor sind die allgemeinen Therapieprinzipien wie Umstellung der Ernährung und Gewichtsoptimierung sowie Erhöhung der körperlichen Aktivität Grundlagen der Behandlung des Diabetes und sollten vor einer medikamentösen Therapie oder einer Insulintherapie zum Einsatz kommen. Ganz wichtige Bestandteile der Behandlung von Typ-2-Diabetikern sind die Diabetesschulung und die Blutzuckerselbstkontrolle.

Empfehlungen zur Umstellung der Ernährung und zur Gewichtsoptimierung

Wichtige Zielwerte in der Ernährungstherapie sind ein BMI < 25 kg/m² und ein Taillenumfang < 80 cm bei Frauen beziehungsweise < 94 cm bei Männern. Diabetiker sollten

- zirka 50 Prozent der gesamten Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten
- 30 bis 35 Prozent der gesamten Energiezufuhr in Form von Fetten und
- 15 bis 20 Prozent der gesamten Energiezufuhr in Form von Eiweiss zu sich nehmen.

Eine Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr ist bei Diabetikern nicht empfehlenswert, da dann die Fettzufuhr zu hoch liegen würde. In Anbetracht der arteriosklerotischen Folgekomplikationen wäre dies ungünstig. Diabetiker sollen reichlich Ballaststoffe, mindestens 30 bis 40 g pro Tag, zu sich nehmen (Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte). Die Zuckerzufuhr ist auf 10 Prozent der Gesamtenergiezufuhr zu begrenzen. Damit würde zum Beispiel bei einer durchschnittlichen Kalorienzufuhr von 2000 kcal/Tag die obere Grenze der Zuckerzufuhr bei 50 g pro Tag liegen. Diabetiker, die Sulfonylharnstoffderivate oder Glinide einnehmen beziehungsweise mit Insulin behandelt werden, müssen die Kohlenhydrataufnahme planen, um Hypo- oder Hyperglykämien zu vermeiden. Diese Diabetiker sollten mit Kohlen-

Tabelle 3: **Zielwerte der Lipide bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

Gesamtcholesterin	< 4,7 mmol/l (180 mg/dl)
LDL-Cholesterin	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl) < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) bei sehr hohem Risiko
HDL-Cholesterin	> 1,3 mmol/l (50 mg/dl)
Triglyzeride	< 1,7 mmol/l (150 mg/dl)

Tabelle 4: **Therapieprinzipien bei Diabetes mellitus Typ 2**

- Empfehlungen zur Umstellung der Ernährung und Gewichtsoptimierung
- Physisches Training
- Strukturierte Diabetesschulung und Blutzuckerselbstkontrolle
- Orale antidiabetische Therapie und/oder Insulintherapie

hydrat- oder Broteinheiten umgehen können. Die Patienten müssen lernen, dass ein konstantes Verhältnis zwischen der aufzunehmenden Kohlenhydratmenge und der Dosis der Sulfonylharnstoffe oder Glinide beziehungsweise der Insulindosis bestehen muss.

Wichtig ist bei Diabetikern die Begrenzung und Modifikation der Fettaufnahme. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind auf maximal 10 Prozent der Gesamtenergiezufuhr pro Tag zu begrenzen. Transfettsäuren, die bei der industriellen Härtung von Pflanzenfetten entstehen, sollten möglichst nicht aufgenommen werden. Die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren soll ebenfalls bei ≤ 10 Prozent der Gesamtenergiezufuhr liegen. Einfach ungesättigte Fettsäuren sind zu bevorzugen (10–15% der Gesamtenergiezufuhr, zum Beispiel Rapsöl, Olivenöl). Ebenso sollten reichlich Omega-3-Fettsäuren aufgenommen werden, hier sind zweimal wöchentlich Kaltwasserfische zu empfehlen. Die Cholesterinzufuhr soll unter 300 mg pro Tag liegen.

Tabelle 5: **Energiegehalt der Hauptnahrungsträger und von Alkohol**

1 g Fett	= 9 kcal
1 g Kohlenhydrate	= 4 kcal
1 g Eiweiss	= 4 kcal
1 g Alkohol	= 7 kcal

ÜBERSICHT

Die Alkoholzufuhr ist bei Frauen auf 10 g pro Tag und bei Männern auf 20 g pro Tag zu begrenzen. Bei mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Insulin therapierten Diabetikern besteht bei Zufuhr grösserer Alkoholmengen eine erhebliche Hypoglykämiegefahr. Auch erhöht Alkohol ganz klar die Triglyzeride und muss deshalb bei einer Hypertriglyzeridämie reduziert beziehungsweise bei einem Chylomikronämiesyndrom gänzlich weggelassen werden. Diätbier hat keinen Vorteil für Diabetiker. Generell sind spezielle Diätprodukte oder Diabetikerlebensmittel in der Ernährung eines Diabetikers entbehrlich.

Physische Aktivität

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, ist Diabetikern eine Erhöhung der körperlichen Aktivität dringend zu empfehlen. Da Diabetiker Hochrisikopatienten sind, sollte vor Aufnahme eines körperlichen Trainings eine kardiologische Untersuchung unter Einschluss von Echokardiografie und Ergometrie erfolgen. Die Patienten sollten mehrfach wöchentlich eine mässig intensive Ausdauerbelastung durchführen, unterstützt durch eine aktive Lebensweise wie Spaziergehen in Arbeitspausen, Treppesteigen statt Aufzug benutzen, Gartenarbeit und so weiter. Zum Training sind aerobe Sportarten wie Wandern, Jogging, Radfahren, Schwimmen, Skilaufen, Rudern oder Inlineskating

zu empfehlen. Die Herzfrequenz sollte bei körperlicher Aktivität stets im ausgetesteten ischämie- und beschwerdefreien Bereich liegen. Jede Steigerung der körperlichen Aktivität ist günstig (2). Bei älteren Patienten genügt tägliches Spaziergehen.

Diabetikerschulung und Blutzuckerselbstkontrolle

Wichtige Bestandteile der Behandlung von Diabetikern sind die strukturierte Schulung, die auch in gewissen Abständen zu wiederholen ist, und die Blutzuckerselbstkontrolle.

Die Blutzuckerselbstkontrolle erhöht ganz klar die Motivation des Patienten und verbessert damit die Einstellbarkeit seiner Krankheit. Sie ist die Grundlage für die Anpassung der Insulindosen an die gemessenen Blutzuckerwerte, an eine geplante körperliche Aktivität und an die aufzunehmenden Kohlenhydrat- oder Proteineinheiten. Der Patient erkennt Zusammenhänge zwischen den Reaktionen seines Stoffwechsels und Alltagssituationen wie Diätfehlern, Therapieeinflüssen und körperlicher Bewegung. Letztlich dient die Blutzuckerselbstkontrolle der Kostendämpfung im Gesundheitswesen, da ein geschulter und gut eingestellter Patient für die Krankenkassen billiger ist als ein unwissender Patient mit einem dekompensierten Diabetes und fortgeschrittenen Komplikationen. Die Selbstkontrolle ist die

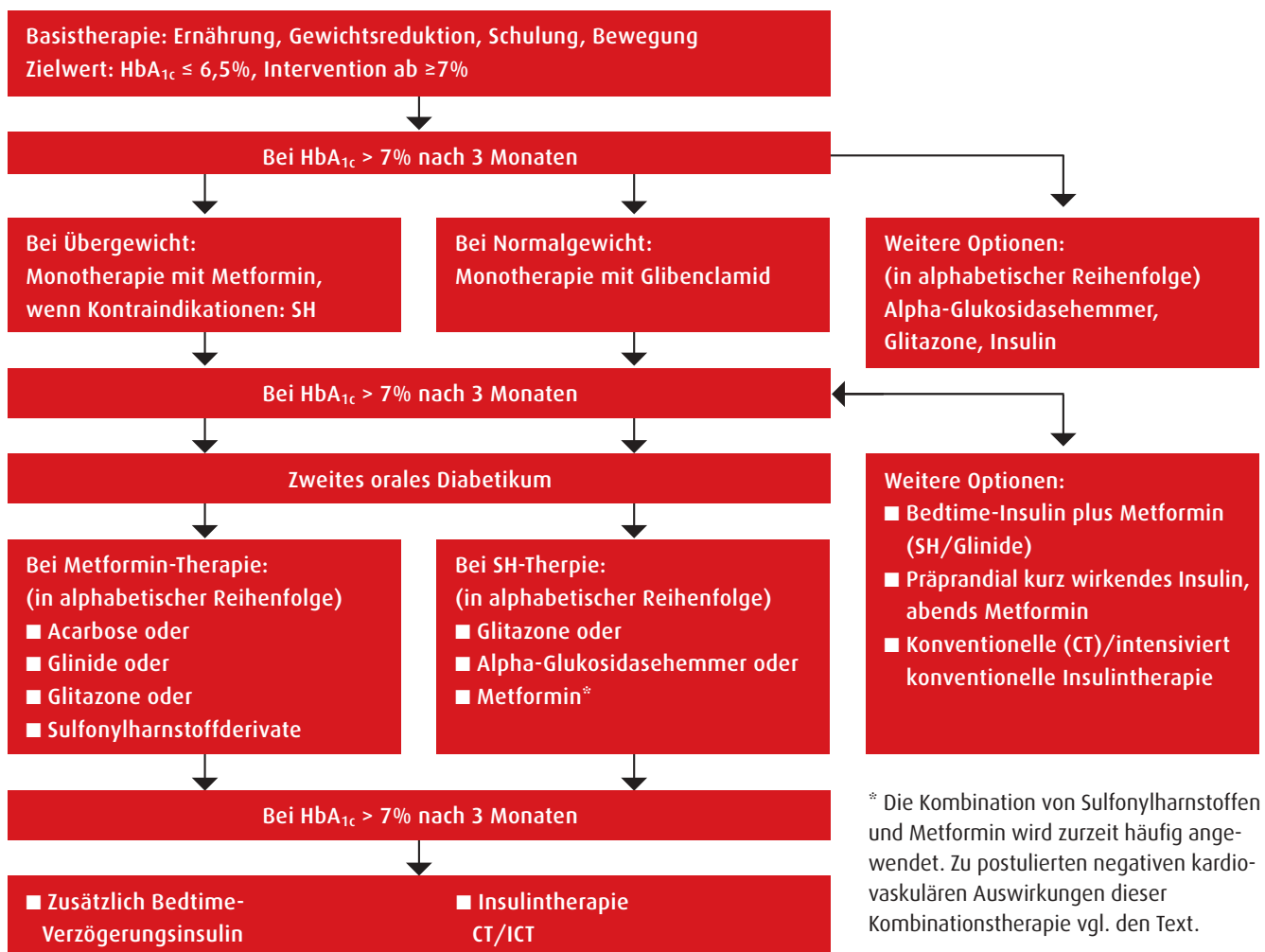


Abbildung 1: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes

entscheidende Basis für die Erkennung von Hypo- und Hyperglykämien sowie deren Vermeidung.

Medikamentöse Therapie

Wenn mit den genannten basistherapeutischen Massnahmen die Zielwerte in der Behandlung des Diabetes nicht erreicht werden können, besonders wenn der HbA_{1c}-Wert ≥ 7 Prozent liegt, ist die Indikation für eine orale antidiabetische Therapie gegeben.

Hierzu hat die Deutsche Diabetes-Gesellschaft einen Stufenplan entwickelt, der in *Abbildung 1* dargestellt ist (3).

Bei übergewichtigen Patienten soll an erster Stelle Metformin (Glucophage® oder Generika) zum Einsatz kommen. Bei Kontraindikationen sind Sulfonylharnstoffderivate oder Alpha-Glukosidasehemmer oder Glitazone möglich. Insulin ist zwar eine weitere Option, würde aber bei den bereits übergewichtigen Patienten zum weiteren Anstieg des Körpergewichts führen. Bei normalgewichtigen Patienten steht an erster Stelle Glibenclamid (Daonil®, Euglucon® oder Generika), weitere Optionen sind Alpha-Glukosidasehemmer und Insulin.

Wenn mit dieser Behandlung die HbA_{1c}-Werte nach drei Monaten nicht unter 7 Prozent gesenkt werden können, ist eine orale Kombinationstherapie indiziert. Bei adipösen Patienten, die primär mit Metformin behandelt worden sind, kann diese Substanz mit Acarbose (Glucobay®) oder mit Gliniden oder mit Glitazonen oder mit Sulfonylharnstoffderivaten kombiniert werden. Bei normalgewichtigen Patienten, die bisher mit Sulfonylharnstoffderivaten therapiert wurden, ist eine Kombination mit Glitazonen oder mit Alpha-Glukosidasehemmern oder mit Metformin möglich. In mehreren Studien wurden negative kardiovaskuläre Auswirkungen der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffderivaten plus Metformin gezeigt, in der DIGAMI-2-Studie (4) waren diese aber nicht nachweisbar. In dieser Studie war die Qualität der Stoffwechseleinstellung entscheidend für die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse. Eine weitere Therapieoption ist natürlich auch hier der Einsatz von Insulin, eventuell in Kombination mit Metformin.

Wenn unter einer Zweierkombination mit oralen Antidiabetika der HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 Prozent nicht erreicht wird, ist die Indikation für eine Insulintherapie gegeben. Eine Kombination

aus drei oralen Antidiabetika sollte nur in Ausnahmefällen verordnet werden. Orale Antidiabetika können gut mit Insulin kombiniert werden, es kann auch eine alleinige Insulinbehandlung zum Einsatz kommen. Hier sind verschiedene Optionen möglich, zum Beispiel können die oralen Antidiabetika am Tag weiter eingenommen, und Insulin kann in Form eines Verzögerungsinsulins zur Nacht gegeben werden. Eine konventionelle Insulintherapie kann in bestimmten Fällen (eher in Ausnahmefällen) sinnvoll sein. Bei den meisten Patienten ist eine intensivierte Insulintherapie indiziert.

Im Disease-Management-Programm (DMP) sind an erster Stelle bei adipösen Patienten Metformin und bei schlanken Patienten Glibenclamid oder Humaninsulin empfohlen worden. Diese Empfehlungen beruhen auf der nachgewiesenen Evidenz dieser Medikamente in der UKPD-Studie.

Wichtige Charakteristika der oralen Antidiabetika

Aus pathophysiologischen Überlegungen ist eine Einteilung in nicht insulinotrope und insulinotrope orale Antidiabetika sinnvoll. Nicht insulinotrope orale Antidiabetika führen nicht zur Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen, damit besteht in Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr, während insulinotrope orale Antidiabetika durch Stimulation der Betazellen die Insulinspiegel im Blut erhöhen. Damit sind natürlich Hypoglykämien unter diesen Therapien möglich.

Nicht insulinotrope orale Antidiabetika

Metformin

- Indikation: Insulinresistenz, besonders der Leber.
- Wirkprinzip: Senkung der endogenen Glukoseproduktion durch Reduktion der Glukoneogenese in der Leber (5). Möglicherweise auch Erhöhung der Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.
- Dosierung: Beginn mit 1 x 500 mg oder 1 x 850 mg/Tag, maximal effektive Dosis wahrscheinlich 2000 mg/Tag, maximal mögliche Dosis 3000 mg/Tag.
- Einnahme: Wegen möglicher gastrointestinaler Nebenwirkungen am besten am Ende des Essens.
- Nebenwirkungen: Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, selten Laktatazidose.

Tabelle 5: **Zusammenfassung orale Antidiabetika**

Medikament	Evidenz	DMP	Körpergewichtsveränderung	Hypoglykämierisiko bei Monotherapie
Sulfonylharnstoffderivate	+ (Glibenclamid)	+ (Glibenclamid)	↑↑ (Glimepirid ↑)	ja
Metformin	+	+	=	nein
Acarbose	–	–	=	nein
Glinide	–	–	(↑)/=	ja
Glitazone	+ (Pioglitazone)	–	↑	nein

- Kontraindikationen: Kreatinin > 106 µmol/l, schwere Lebererkrankungen (eine Fettleber ist keine Kontraindikation), Pankreatitis, Alkoholismus, hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, hohes Lebensalter, Reduktionskost < 1000 kcal/Tag, Schwangerschaft, Stillzeit.

Vor und nach Kontrastmittelgabe 48 Stunden pausieren. Prä- und postoperativ pausieren. Keine Hypoglykämien unter Monotherapie. Keine Gewichtszunahme.

Die Wirksamkeit bezüglich der Senkung von HbA_{1c} und Blutzucker sowie die Reduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfallhäufigkeit, tödliche Infarkte) bei Diabetes mellitus und Adipositas sind nachgewiesen (UKPD-Studie).

Alpha-Glukosidasehemmer

(Acarbose [Glucobay®], Miglitol [Diastabol®])

- Indikation: Senkung besonders erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte.
- Wirkprinzip: Reversible kompetitive Hemmung der Alpha-Glukosidasen des Dünndarms. Damit können die Oligosaccharide nicht in Monosaccharide aufgespalten werden, sodass ihre Resorption verlangsamt wird. Infolgedessen kommt es zum verzögerten und verminderten postprandialen Blutzuckeranstieg.
- Dosierung: Beginn mit 1–2 x 50 mg/Tag, Steigerung auf 3 x 100 mg/Tag.
- Einnahme: Aufgrund des Wirkmechanismus mit dem ersten Bissen der Mahlzeit.
- Nebenwirkungen: Blähungen, Durchfälle.
- Kontraindikationen: chronische Darmerkrankungen, schwere Niereninsuffizienz, Patienten unter 18 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit.

Unter Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr, keine Gewichtszunahme.

Die Wirksamkeit für die Senkung von HbA_{1c} und Blutzucker ist ausreichend belegt. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten.

Für den Diabetes mellitus existieren keine Endpunktstudien, aber bei Patienten im Stadium der «impaired glucose tolerance» konnte in der Stop-NIDDM-Studie (6) eine signifikante Reduktion der Inzidenzen von Myokardinfarkt und neu manifestierter Hypertonie gezeigt werden.

Glitazone (Pioglitazon [Actos®], Rosiglitazon [Avandia®])

- Indikation: Insulinresistenz von Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber.
- Wirkprinzip: Verbesserung der peripheren, besonders der muskulären Insulinsensitivität über eine Aktivierung der PPAR-γ-Rezeptoren und eine Erhöhung der Expression und Translokation der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT4. Bindung der Glitazone an den nukleären Rezeptor (Abbildung 2).
- Dosierung: Pioglitazon: Beginn mit 15 mg/Tag oder 30 mg/Tag, nach acht Wochen Steigerung auf 45 mg/Tag möglich. Rosiglitazon 4 mg/Tag, eventuell nach acht Wochen Steigerung auf 8 mg/Tag.

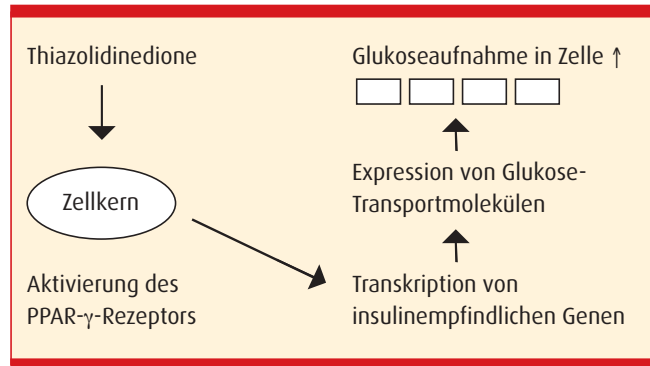


Abbildung 2: Schema zum Wirkmechanismus der Glitazone

In Kombination mit Metformin zugelassen bei übergewichtigen Patienten (Avandamet® [Rosiglitazon + Metformin], Compeact® [Pioglitazon + Metformin]), mit Sulfonylharnstoffderivaten bei Unverträglichkeit von Metformin oder Kontraindikationen gegen Metformin. Auch in Monotherapie zugelassen bei Kontraindikationen gegen Metformin oder Unverträglichkeit von Metformin.

- Einnahme: 1 x täglich immer zur gleichen Zeit, unabhängig von der Mahlzeit.
- Nebenwirkungen: Gewichtszunahme in 4 bis 6 Prozent, wobei das subkutane Fettgewebe zu- und das viszerale Fettgewebe abnimmt. Ödeme in 3 bis 4 Prozent (Flüssigkeitsretention, deshalb kontraindiziert bei Herzinsuffizienz), selten Erhöhung der Transaminasen, aber anfangs regelmässige Kontrolle der Transaminasen erforderlich. Auf das unter Pioglitazon und Rosiglitazon bei Frauen nachgewiesene erhöhte Frakturrisiko ist hinzuweisen.
- Kontraindikationen: Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz NYHA I–IV, schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit.

In Monotherapie keine Hypoglykämiegefahr, Gewichtszunahme (siehe oben).

Es liegen ausreichend Studien vor, die die Senkung von HbA_{1c} und Blutzucker (präprandial und postprandial) zeigen. Für Pioglitazon liegt mit der PROactive-Studie eine Endpunktstudie vor (7). Hier konnte in einer Population von Typ-2-Diabetikern mit einem hohen Risiko für weitere makrovaskuläre Ereignisse eine Senkung des primären kombinierten Endpunkts (nicht signifikant) und eine signifikante Senkung des sekundären kombinierten Endpunktes gezeigt werden. Rosiglitazon verminderte in der DREAM-Studie bei Personen mit IGT das Diabetesrisiko um 62 Prozent.

Es liegt eine grössere Zahl von Studien für die Glitazone vor, die Effekte dieser Substanzgruppe zeigen, die über die der anderen oralen Antidiabetika, auch über die von Metformin, hinausgehen, wie zum Beispiel eine Senkung der Leukozyten, von CRP und der Metalloproteinase unter Rosiglitazon (8), Erhöhung des peripheren Glukoseumsatzes, Anstieg der Adiponektinspiegel, Abnahme des Leberfettgehalts unter Pioglitazon und Rosiglitazon (9, 10).

Insulinotrope orale Antidiabetika

Diese sind besonders bei Normalgewicht indiziert (differenzialdiagnostisch an Typ-1-Diabetes denken).

Sulfonylharnstoffderivate (Glibenclamid, Glimepirid [Amaryl®] und andere)

Bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern als Langzeitmonotherapie nicht unproblematisch.

- Indikation: relativer Insulinmangel.
- Wirkprinzip: Verstärkung der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas.
- Dosierung: Glibenclamid: Beginn mit 1–2 mg/Tag, max. 10,5 mg/Tag.
Glimepirid: Beginn mit 0,5–1 mg/Tag, max. 6 mg/Tag.
- Einnahme: Mit dem Beginn des Essens.
- Nebenwirkungen: Gewichtszunahme, Hypoglykämiegefahr (besonders bei lang wirksamen Präparaten).
- Kontraindikationen: Nieren-, Leberinsuffizienz, grössere Operationen, schwere Stoffwechseldekompensation, Typ-1-Diabetes, Pankreasresektion, Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe, Sulfonamidderivate und Probenecid (Kreuzallergie), Schwangerschaft, Stillzeit.

Deutliche Gewichtszunahme (in der UKPD-Studie unter Glibenclamid 4,8 kg in den ersten drei Jahren), Hypoglykämien möglich, die aufgrund der langen Halbwertszeit der Substanzen lange anhalten können und nach der ersten Behandlung oft rezidivieren, deshalb ist eine stationäre Einweisung notwendig. Die Wirksamkeit bezüglich der Senkung von HbA_{1c} und Blutzucker wurde in vielen Studien gezeigt. Die Wirksamkeit der Substanzen lässt im Behandlungsverlauf nach («sekundäres Sulfonylharnstoffversagen»). Der Nutzen bezüglich Endpunkten wurde für Glibenclamid (Mikroangiopathien, alle diabetesbezogenen Endpunkte, plötzlicher Tod) in der UKPD-Studie nachgewiesen.

Glinide (Nateglinid [Starlix®], Repaglinid [NovoNorm®])

- Indikation: Defizit in der frühen Phase der Insulinsekretion, deshalb besonders bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten indiziert.
- Wirkprinzip: Schnelle Stimulation der Insulinsekretion aus den Betazellen. Die Wirkung tritt schneller ein als die der Sulfonylharnstoffderivate (11).
- Dosierung: Nateglinid: Beginn mit 3 x 60 mg/Tag, max. Dosis 3 x 120 mg/Tag.
Repaglinid: Beginn mit 3 x 0,5 mg/Tag, max. Dosis 3 x 2 mg/Tag, (lt. Roter Liste höher).
- Einnahme: Mit dem Beginn der Mahlzeit.
- Nebenwirkungen: Hypoglykämiegefahr.
- Kontraindikationen: Nieren-/Leberinsuffizienz, Typ-1-Diabetes, schwere Entgleisungen des Diabetes, Überempfindlichkeit gegen Nateglinid oder Repaglinid, gleichzeitige Einnahme von Gemfibrozil (Gevilon®, bei Repaglinide), Schwangerschaft, Stillzeit.

Keine wesentliche Gewichtszunahme, Hypoglykämien sind möglich, die Inzidenz ist aber niedriger als unter Sulfonylharnstoffderivaten.

Die Wirkung auf den Blutzucker und den HbA_{1c}-Wert ist in Studien ausreichend belegt. Endpunktstudien liegen nicht vor.

Alle oralen Antidiabetika sind in der Schwangerschaft und Stillzeit streng kontraindiziert.

Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes

Indikationen sind das Nichterreichen der Therapieziele unter oralen Antidiabetika, akute schwere Stoffwechsellage, grosse Operationen, schwere Infektionen oder schwere diabetische Komplikationen wie der diabetische Fuss.

Ein akuter Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall galten bisher als absolute Indikationen für eine Insulintherapie. Aufgrund der Daten der DIGAMI-2-Studie (4) ist man heute eher der Meinung, dass die Qualität der Stoffwechseleinstellung, das heisst eine sehr gute Glykämie, entscheidend für die Prognose dieser Patienten ist.

Ein Gestationsdiabetes ist immer eine Indikation für eine Insulintherapie, wenn er nicht rein diätetisch zu führen ist. Bis jetzt sind in Deutschland in der Schwangerschaft Analoginsuline mit Ausnahme von Novo Rapid nicht zugelassen, sondern Humaninsuline einzusetzen. Hier sind die für die Schweiz gültigen Empfehlungen zu beachten.

Die Kombination kurz wirksamer präprandialer Insuline am Tag und Metformin abends erfolgt aus pathophysiologischen Überlegungen heraus. Ziel ist eine Reduktion postprandialer Blutzuckeranstiege mittels Insulin sowie eine Verminderung der hepatischen Insulinresistenz und damit der nächtlichen Glukoneogenese mit daraus resultierenden niedrigeren Nüchternblutzuckerwerten mittels Metformin. Die Kombination oraler Antidiabetika am Tag mit einer Injektion eines lang wirksamen Insulins zur Nacht kann bei adipösen Patienten mit erhöhten nächtlichen Blutzuckerwerten und infolgedessen

Tabelle 7: **Therapeutisches Vorgehen bei einer Hypoglykämie**

1. Glukose zuführen
(Traubenzucker, Apfelsaft, Banane)
2. Blutzucker messen
3. Ursachen suchen

Tabelle 8: **Insulinanaloga**

Kurz wirksam:	Apidra® (Insulin glulisin) Humalog® (Insulin lispro) Novo Rapid® (Insulin Aspart)
Lang wirksam:	Lantus® (Insulin glargin) Levemir® (Insulin detemir)

hohen Nüchtern-Blutzuckerwerten sinnvoll sein, auch um den Gewichtsanstieg unter Insulin zu begrenzen.

Die Insulineinstellung von Typ-2-Diabetikern kann ambulant erfolgen, zum Beispiel unter Beibehaltung oder leichter Reduktion der oralen antidiabetischen Therapie und Beginn mit kleinen Insulindosen. Bei vielen Patienten ist aber eine stationäre Einstellung sinnvoll. Hier kann der Patient sofort auf eine konventionelle Insulintherapie (2 x tägliche Insulininjektionen) oder besser auf eine intensivierete Insulintherapie (4 x tägliche Insulininjektionen) eingestellt werden. Auch eine Kombination mit oralen Antidiabetika kann erfolgen, wenn es pathophysiologisch sinnvoll ist. Unter stationären Bedingungen sind tägliche oder umtägige Anpassungen der Insulindosen in Abhängigkeit von den gemessenen Nüchtern-Blutzuckerwerten, den postprandialen und den nächtlichen Blutzuckerwerten möglich. Die Relation der Insulindosen im Tagesablauf liegt typischerweise, aber nicht bei jedem Patienten, bei 3:1:2 (früh/mittags/abends). Die beste Glykämieeinstellung, das heisst die höchste Insulinsensitivität, besteht am Mittag und am frühen Nachmittag, deshalb sind mittags meist die niedrigsten Insulindosen im Tagesverlauf erforderlich.

Intensivierte Insulintherapie

Die intensivierete Insulintherapie ist bei den meisten Typ-2-Diabetikern im mittleren Lebensalter, aber auch bei älteren Patienten mit guter Compliance sicher die beste Form der Insulintherapie. Unter anderem konnte in der Kumamoto-Studie die Überlegenheit einer intensivierten Insulintherapie gegenüber einer konventionellen Insulintherapie bezüglich Ausprägung und Progression der mikroangiopathischen Spätkomplikationen gezeigt werden (12). Neben den Humaninsulinen sind auch die Insulinanaloga alternative Möglichkeiten in der Insulintherapie. Hier ist als Vorteil eine verbesserte Lebensqualität infolge einer erhöhten Flexibilität zu nennen, da kein Spritz-Ess-Abstand bei Anwendung der kurz wirksamen Insulinanaloga notwendig ist. Zum Teil sind aber bei Zwischenmahlzeiten zusätzliche Insulininjektionen notwendig. Auch sind bei eini-

Tabelle 9: **Praktische Tipps zur Anpassung der Insulindosis in besonderen Situationen**

- Wenn ein Patient früh länger nüchtern bleiben muss: Injektion von 30% der üblichen Normalinsulindosis als NPH-Insulin, Blutzuckerkontrollen. Bei Untersuchungen, die nüchtern erfolgen müssen, sollen Diabetiker möglichst frühzeitig an die Reihe kommen. Sie können dann etwas später das morgendliche Insulin spritzen und anschließend frühstücken.
- Bei Infekt ohne Fieber: Insulindosis um ca. 10% erhöhen.
- Bei Infekt mit Fieber: Insulindosis um ca. 25% erhöhen.
- Bei Genuss von Alkohol: Insulindosis um 10% kürzen.

Tabelle 10: **Optionen einer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von der aktuellen Glykämieeinstellung**

- Präprandial kurz wirksame Humaninsuline oder Analoginsuline am Tag, abends Metformin, besonders bei Übergewicht
- NPH-Insulin oder lang wirksames Analoginsulin vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika am Tag
- (Konventionelle Insulintherapie)
- Intensivierte Insulintherapie

gen Patienten, die frühmorgens zeitig ihr kurz wirksames Analoginsulin spritzen, die Blutzuckerwerte mittags etwas hoch, da die Wirkung der kurz wirksamen Insulinanaloga dann abgeklungen ist. Ein weiterer Vorteil der Insulinanaloga ist eine geringere Hypoglykämierate im Vergleich zu Humaninsulinen. Der Anstieg des Körpergewichts unter Insulinanaloga ist im Vergleich zu Humaninsulinen geringer. Der Grad der Verbesserung der metabolischen Kontrolle (HbA_{1c}-Wert) ist verglichen mit den Humaninsulinen eher gering (13). Endpunktstudien liegen zu Insulinanaloga nicht vor.

Grösste Bedeutung hat die Schulung, die unter stationären Bedingungen oft intensiver möglich ist. Hier sind auch praktische Fragen der Insulintherapie zu besprechen (siehe unten).

Nebenwirkungen einer Insulintherapie

Körpergewichtsanstieg: Dieser ist besonders ausgeprägt bei hohen Insulindosen infolge von Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes und unter den Insulinanaloga weniger ausgeprägt.

Hypoglykämiegefahr: Blutzuckerwerte unter 3,3 mmol/l sollten unbedingt vermieden werden. Typische Symptome einer Hypoglykämie sind Zittern, Schwitzen, Heisshunger, Unruhe (adrenerg vermittelt) und die Einschränkung der zerebralen Leistungsfähigkeit (neuroglykopenische Symptome) bis zur Bewusstlosigkeit.

Wie die Daten der DCCT-Studie zeigen, ist die Hypoglykämiegefahr umso höher, je niedriger die HbA_{1c}-Werte liegen. Bei einem hypoglykämischen Schock kommt es zur verstärkten Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon (erste Phase der Gegenregulation) und von Cortisol sowie Wachstumshormon (zweite Phase der Gegenregulation).

Bei einigen Patienten kann es bei langer Diabetesdauer zu einer eingeschränkten Hypoglykämiewahrnehmung beziehungsweise zu einem eingeschränkten Auftreten der typischen Symptome kommen, man spricht dann von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen. Auch kann die hormonelle Gegenregulation auf einen niedrigen Blutzucker vermindert sein. Bei diesen Problempatienten sind die Blutzuckerwerte über drei bis vier Monate höher einzustellen, um schwere Unterzuckerungs-

Tabelle 11: **Praktische Tipps zur Insulintherapie**

- Injektionsorte des Insulins:
 - Normalinsulin oder kurz wirksames Analoginsulin (schnelle Absorption): Abdominalregion
 - Verzögerungsinsulin (langsamere Absorption): Oberschenkelregion
 - Unsichere Absorptionskinetik: Oberarm
- Bei jeder Insulininjektion ist eine neue Kanüle zu benutzen.
- Zu jedem Pen ist die richtige Kanüle zu verwenden, da sonst Insulin verloren gehen kann.
- Es ist die richtige Kanülenlänge zu wählen (8 mm bei geringem subkutanem Fett, 12 mm bei adipösen Patienten).
- Die Injektionsorte sind ständig zu wechseln.
- Bei Benutzung eines Pens muss vor der Insulininjektion die Haut nicht desinfiziert werden (Ausnahme: Krankenhaus).
- Nach dem Wechseln der Insulinampulle im Pen müssen zuerst die Luftblasen abgespritzt werden, um Dosierungsungenauigkeiten zu vermeiden.
- Vorratsampullen des Insulins müssen im Kühlschrank gelagert werden, versehentlich gefrorenes Insulin ist zu entsorgen.
- Verzögerungsinsuline müssen vor der Injektion in Mischung gebracht werden (Schwenken oder Rollen des Pens, kein starkes Schütteln). Ausnahme: Lantus® und Levemir® (klare Lösungen).

zustände zu vermeiden. Die Behandlung mit Betablockern reduziert die Stärke der autonomen Symptome nicht.

Ein wichtiges Schulungsziel ist, dass der Patient die Insulindosisanpassung in Abhängigkeit von den gemessenen Blutzuckerwerten und unter Berücksichtigung der geplanten Zufuhr von Brot- beziehungsweise Kohlenhydrateinheiten sowie der vorgesehenen körperlichen Belastung durchführt. Auch bei Sonder-situationen sind die Insulindosen anzupassen.

Jeder Patient, der mit Sulfonylharnstoffderivaten, Gliniden oder Insulin behandelt wird, muss stets Traubenzucker oder Apfelsaft bei sich tragen, da potenziell eine Schockgefährdung besteht.

Generell muss man feststellen, dass die basalen therapeutischen Massnahmen in der Diabetologie noch zu wenig umgesetzt und damit mögliche Erfolge nicht realisiert werden. Hier liegt ein grosses Einsparpotenzial vor, denn durch effektive Gewichtsreduktion und eine Verstärkung der körperlichen Aktivität könnte bei einem Teil der Patienten eine medikamentöse Therapie oder eine Insulintherapie vermieden werden, oder sie müsste erst später erfolgen. Auch könnten gute Glykämiewerte mit geringeren Medikamenten- beziehungsweise Insulindosen erreicht werden. ■

Neue Optionen

Hier ist Exenatide als Injektionslösung (Byetta®) zu erwähnen, ein lang wirksames Analogon des Glukagon-like Peptid-1 (GLP-1), das gegen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) resistent ist und als Inkretinmimetikum wirkt. Vor der Markteinführung in der Schweiz stehen ferner Sitagliptin-Tabletten. Sitagliptin blockiert das Enzym DPP-4 und erhöht damit den Spiegel von Inkretinen. ■

Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Fischer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Diabetologie/Klinische Stoffwechselkrankheiten
Universitätsklinikum C.G. Carus der TU Dresden
Fetscherstrasse 74
D-01307 Dresden
E-Mail: Sabine.Fischer@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. Dreyer M.: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; Suppl 2: 203-204.
2. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Theiner et al.: Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringering für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefässerkrankungen und Diabetes. Z Kardiologie, 2001; 90: 148-149.
3. Häring HU, Matthaei S.: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; Suppl. 2: 205-210.
4. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al.: DIAGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J, 2005, 26 (7): 650-661.
5. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dalley G, Gerisch JE: Metabolic effects of metformin on non-insulindependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1995; 333: 550-554.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: STOP-NIDDM trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patient with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486-494.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.: PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005, 366: 1279-1289.
8. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation, 2002; 106 (6): 679-684.
9. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P et al.: Decreased Plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic Insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89 (1): 200-206.
10. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E et al.: Effects of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes 2004; 53: 2169-2176.
11. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T: Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with Type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 518-523.
12. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 23, 2000 (2): B21-B29.
13. Standl E: Insulin analogues - state of the art. Horm Res, 2002; 57 Suppl 1: 40-45.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Diabetes aktuell für die Hausarztpraxis» 4 (5)/2006 und wurde für ARS MEDICI aktualisiert. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.