

Patienten mit Diabetes

HbA_{1c}-Jahre entscheiden über Spätkomplikationen

Früherkennung und rigorose HbA_{1c}-Kontrolle können das Auftreten von Spätkomplikationen hinauszögern. Entscheidend dabei ist die kumulative glykämische Belastung, die in Anlehnung an die Packyears in HbA_{1c}-Jahren angegeben wird. Welche Spätkomplikationen mit welchen Therapien beeinflusst werden können, erklärte Prof. Dr. Roger Lehmann, Zürich, an einer FOMF-Veranstaltung.

Je früher eine Diabeteserkrankung entdeckt wird, desto länger können Diabeteskomplikationen und Komorbiditäten hinausgezögert bzw. minimiert werden. 50–70% der Patienten mit Typ-2-Diabetes haben eine metabolische Dysfunktion-assoziierte Fettleber (MASLD), 25–50% eine kardiovaskuläre Erkrankung, 25% eine Herzinsuffizienz, 25% eine chronische Nierenerkrankung, 60–90% sind zusätzlich adipös und weisen in 25% der Fälle einen Insulinmangel auf (1).

Doch ab welchem Alter soll nach einer Diabeteserkrankung gesucht werden? Die amerikanischen Guidelines empfehlen ein regelmässiges Screening bei Patienten ab 35 Jahren (2). Dabei liegt ein normaler HbA_{1c}-Wert bei < 5,7%, Werte zwischen 5,7 und 6,5% gelten als prädiabetisch, ≥ 6,5% als diabetisch. Bei Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas und einem weiteren Risikofaktor sollte das regelmässige Screening bereits in einem früheren Alter einsetzen, wie Prof. Lehmann empfahl.

Herzinsuffizienz screenen

Die häufigste erste Komorbidität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung (3). Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne Symptome und ohne Risikofaktoren für Herzinsuffizienz ist eine solche bei einem NT-proBNP-Wert > 300 pg/ml sehr wahrscheinlich und sollte beim Kardiologen weiter abge-

klärt werden. Bei Werten zwischen 125 und 300 pg/ml ist eine Herzinsuffizienz möglich und < 125 pg/ml unwahrscheinlich (4).

Weil heutzutage kardioprotektive Diabetesmedikamente zur Verfügung stehen, lohnt es sich doppelt, jährlich nach einer Herzinsuffizienz zu suchen. Mit einer rigorosen Kontrolle aller kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes lässt sich das Risiko für Morbidität und Mortalität auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken – mit einer Ausnahme: Das Risiko für Herzinsuffizienz bleibt um 45% erhöht (5). Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes wissen allerdings nicht um ihre Herzinsuffizienz, wie eine holländische Echokardiografiestudie herausfand: Von 581 > 60-jährigen, vermeintlich herzgesunden Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde bei fast einem Viertel eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) gefunden, ca. 5% hatten eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) (6).

Moderne Therapie nicht mehr nur blutzuckerzentriert

Mittlerweile besteht in der Therapie des Typ-2-Diabetes die Möglichkeit, blutzuckersenkende Wirkstoffe einzusetzen, die gleichzeitig kardio- wie auch renoprotektive Eigenschaften haben. Dazu zählen SGLT2-Hemmer und auch immer mehr GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). SGLT2-Hemmer verbessern zusätzlich die Herzinsuffizienz und GLP-1-RA reduzieren zusätzlich das Hirnschlagrisiko, wie Prof. Lehmann erklärte.

Diese kardioprotektiven Eigenschaften von SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA kommen durch zusätzliche Wirkungen wie z.B. Entzündungshemmung, Verringerung des ischämischen Schadens, Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, durch Vasodilatation und Verbesserung des Blutflusses zustande (7,8).

Weil in der modernen Therapie des Typ-2-Diabetes nicht mehr nur die Blutzuckersenkung im Vordergrund steht, werden gemäss Konsensus der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) von ursprünglich neun noch fünf Medikamentengruppen

KURZ UND BÜNDIG

- Prävention durch Reduktion der glykämischen Belastung bzw. Reduktion der HbA_{1c}-Jahre
- Multifaktorielle Behandlung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren: Rauchen, LDL-Cholesterin, Blutdruck
- mindestens jährliche Kontrollen von eGFR und Albuminurie, Augen
- mindestens jährliche Fussuntersuchung mit Monofilament und Stimmgabel
- Verwendung der besten Antidiabetika zum Schutz von Herz und Nieren: SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA

empfohlen: Metformin, SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA, Basalinsulin und kurzwirksames Insulin (9). DPP-4-Hemmer spielen in den Empfehlungen keine Rolle mehr. Sie senken zwar nebenwirkungsfrei und zuverlässig den Blutzucker, doch waren sie in den kardiovaskulären Endpunktstudien neutral, wie Prof. Lehmann ausführte. Sollten GLP-1-RA von der Krankenkasse nicht rückvergütet werden, können DPP-4-Hemmer als zweite Wahl dennoch eingesetzt werden.

SGLT2-Hemmer könnten noch weitere Zusatznutzen aufweisen, wie Studien andeuten: einer koreanischen Kohortenstudie zufolge reduzierten sie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, im Vergleich zu keiner Verwendung von SGLT2-Hemmern, das Risiko für Nierensteine (10). In einer weiteren Beobachtungsstudie sank das Risiko für Demenz unter SGLT2-Hemmern vs. DPP-4-Hemmer um 32% (11). Auch GLP-1-RA scheinen die Demenzinzidenz zu senken, wie eine Analyse von gepoolten Daten von grossen randomisierten kontrollierten Studien nahelegt (12).

Was in der Schweiz empfohlen ist

Die Therapie von Typ-2-Diabetes erfolgt gemäss den Empfehlungen der Schweizer Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetes (SGED) in erster Linie mit Lebensstiländerungen. Reicht das nicht aus, sind Metformin plus SGLT2-Hemmer empfohlen, wenn eine kardiovaskuläre oder renale Dysfunktion vorliegt. Bei kardiovaskulärer Komorbidität oder vorliegender Adipositas (vergütet bei Body-Mass-Index [BMI] > 28 kg/m²) ist die Kombination von Metformin plus GLP-1-RA empfohlen (1). In einem weiteren Schritt soll, laut Prof. Lehmann, ohne lange zu warten, die noch nicht angewendete Wirkstoffklasse (SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA) als dritte Komponente eingesetzt werden. Ist damit die Blutzuckersenkung noch unzureichend, kommt ein ultralangwirksames Basalinsulin oder koformuliertes Insulin zum Einsatz (1). Bei Insulinmangel ist die Reihenfolge umgekehrt: Beginn mit Insulin, gefolgt von Basalinsulin und den drei weiteren Wirkstoffklassen (GLP-1-RA und/oder SGLT2-Hemmer, Metformin).

Bei der Behandlung mit SGLT2-Hemmern und Metformin müssen die Patienten instruiert werden, dass sie diese Therapien bei Krankheit mit Erbrechen, Durchfall, Spitalaufenthalt oder vor einer Operation unterbrechen und mit Insulin, falls notwendig, überbrücken müssen. Der Grund dafür ist das erhöhte Risiko für Keto- bzw. Laktatazidose in diesen Krankheitsphasen (1).

Diabetische Spätkomplikationen

Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen einer Diabeteserkrankung entstehen durch die zeitdauerabhängige glykämische Exposition. Beim Typ-1-Diabetes entspricht ein HbA_{1c}-Jahr, in Anlehnung an das Konzept der Packyears, einem Jahr mit einem HbA_{1c}-Wert von 1% über der Schwelle von 6%. Je länger ein erhöhter HbA_{1c}-Wert vorliegt, desto früher treten mikrovaskuläre Komplikationen auf. Einer Berechnung zufolge dauert dies bei einem HbA_{1c}-Wert von 10% 15 Jahre, bei einem HbA_{1c}-Wert von 8% 27 Jahre,

bei 7% 58 Jahre und bei 6,5% 116 Jahre (13). Nach 60–70 HbA_{1c}-Jahren sind die meisten Komplikationen eingetreten. Zusätzlich beschleunigend wirken allerdings Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen und viszerale Adipositas.

Beim Typ-2-Diabetes gilt die gleiche Berechnung. Allerdings sei die Diagnose Typ-2-Diabetes in der Regel um zehn Jahre bzw. 15 HbA_{1c}-Jahre verzögert (14), so Prof. Lehmann. Diese «fehlenden» Jahre müssen hinzugerechnet werden. Nach 60 HbA_{1c}-Jahren weist ein Patient mit Typ-2-Diabetes in der Regel Spätkomplikationen auf. Um diese zu verzögern oder gar zu verhindern, lohne sich eine strikte Blutzuckerkontrolle. In der 17 Jahre dauernden DCCT-Studie bei Typ-1-Diabetes-Patienten ohne weitere Risikofaktoren konnte das Auftreten von 3-Punkte-MACE (major cardiovascular events: nicht tödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Hirnschlag) gegenüber konventionell behandelten Patienten um 57% signifikant verringert werden (15). Eine Analyse der Studiendaten zeigte eine klassische Korrelation des HbA_{1c}-Werts mit der Häufigkeit von Spätkomplikationen wie Mikroalbuminurie, Neuropathie, schwerer nicht proliferativer oder proliferativer Retinopathie, Nephropathie und diabetischer Retinopathie (16).

Niere betroffen

30–40% der Typ-1-Diabetes-Patienten entwickeln nach 10–20 Jahren eine diabetische Nephropathie, bei den Typ-2-Diabetes-Patienten leidet bereits etwa die Hälfte zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose daran, wie Prof. Lehmann erläuterte. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben auch ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Dieses steigt mit sinkender geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und mit steigender Albuminurie an (17). Deshalb sei die Messung von eGFR und Albumin ratsam, so Prof. Lehmann. Eine chronische Niereninsuffizienz besteht bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² und/oder bei Albumin > 3 mg/mmol bzw. 30–300 mg/g (18).

Die Therapie der diabetischen Nephropathie besteht in der Behandlung mit ACE-Hemmern, Sartanen und SGLT2-Hemmern. Eine Therapie mit SGLT2-Hemmern von Beginn an verzögert die Dialyse um bis zu 15 Jahre, wie die CREDENCE-Studie mit Canagliflozin gezeigt hatte (19). Die moderne Therapie besteht aus einer doppelten (afferent und efferent) Vasokonstriktion mit SGLT2-Hemmern und Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (20). Auch der nicht steroidale Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) Finerenon verbessert die Nierenfunktion, indem er Nierenversagen, eGFR-Abnahme oder renalen Tod um 23% reduziert, wie die FIDELIO-DKD-Studie zeigen konnte (21).

Diabetische Neuropathie beginnt in langen Nervenfasern

Die klassische diabetische Neuropathie ist symmetrisch und tritt in den längsten Nervenfasern zuerst auf, d.h. sie beginnt an der Grosszehe und progrediert nach proximal. Die Hände können auch betroffen sein, doch wegen kürze-

rer Nervenfasen eher später, wie Prof. Lehmann erklärte. Die Polyneuropathie ist bei Diabetespatienten häufig und in der Regel sensorischer, manchmal auch autonomer Natur.

Bei einer schmerzhaften Neuropathie sind trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika wie Gabapentin, Pregabalin und Lamotrigin einen Versuch wert sowie Duloxetin, Opiate bzw. Opioide oder topisches Capsaicin. Häufig müssen die Therapien kombiniert werden, um einen guten schmerzlin- dernden Effekt zu erzielen.

Die Therapie von diabetischen autonomen Neuropathien ist symptomatisch:

- Orthostase: Kompressionsstrümpfe, Flüssigkeit, Salz, Midodrin (Gutron®), Mineralokortikoide (z.B. Florinef®)
- Gastroparese: kleine, häufigere Mahlzeiten, Prokinetika (Metoclopramid [Paspertin®, Primperan®], Domperidon [Motilium®])
- erektile Dysfunktion: Phosphodiesterase-5-Hemmer (Sildenafil [Viagra® und Generika], Tadalafil [Cialis® und Generika], Vardenafil [Levitra® und Generika]), Prostaglandin-E1-Injektionen (Caverject®), Prothese
- Blasendysfunktion: Blasentraining, cholinerge Substanzen (Bethanechol [Myocholin®]), Selbstkatheterisierung

Für die periphere Neuropathie gibt es keine Therapie, wie der Referent erklärte. Eine regelmässige Kontrolle und eine gute podologische Betreuung mit Entfernung von Hyperkeratosen sowie frühzeitiger Therapie von Ulzera sei deshalb wichtig.

Diabetische Retinopathie

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um eine Mikroangiopathie der Blutgefässe der Netzhaut. Diese Veränderungen werden durch einen erhöhten Blutzucker begünstigt und bleiben zunächst unbemerkt, können aber im Verlauf zur Erblindung führen. Ein Drittel der Patienten mit diabetischer Retinopathie ist auch im Spätstadium noch symptomfrei. Weil aber aus einer diabetischen Retinopathie mit der Zeit ein diabetisches Makulaödem entstehen kann, ist es wichtig, bei Diabetespatienten regelmässig eine Fundoskopie zu veranlassen, wie Prof. Lehmann betonte. Eine ophthalmologische Untersuchung sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Alter von 8–11 Jahren und bei Erwachsenen fünf Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt werden, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes dagegen altersunabhängig bei Diagnosestellung und bei Schwangeren im ersten Trimester. Danach sollten Kontrollen mindestens jährlich erfolgen. Das diabetische Makulaödem entsteht durch Blutgefässschäden begünstigt durch erhöhten Blutzucker und führt zu einer Visusminderung.

Die Therapie der diabetischen Retinopathie besteht einerseits aus einer frühzeitigen Lasertherapie, die je nach Zeitpunkt der Durchführung bis zu 90% des Visusverlusts reduzieren kann, wie Prof. Lehmann berichtete. Andererseits kann die diabetische Retinopathie heutzutage auch mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) therapiert werden wie z.B. mit Ranibizumab (Lucentis®). Im Idealfall lässt sich damit nach einer sechsmaligen mo-

natlichen Injektion ein Visus von ursprünglich 0,5 auf 0,8 verbessern. Damit die Therapie erfolgreich bleibt, muss gleichzeitig eine durchgehende Kontrolle einer allenfalls vorhandenen Hypertonie gewährleistet sein, wie Prof. Lehmann zu bedenken gab. □

Valérie Herzog

Quelle: «Diabetes Typ 2, Diabetes Management und Reduktion kardiovaskuläres Risiko» und «Diagnostik und Therapie diabetischer Komplikationen», FOMF Innere Medizin Update Refresher, 9.12.25

Referenzen:

1. Gastaldi G et al.: Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (2023). *Swiss Med Wkly.* 2023 Apr 1;153:40060. doi:10.57187/smw.2023.40060.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes (ADA): Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl. 1):S1–348. doi:10.2337/dc25-SDIS
3. Birkeland KI et al.: Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1607–1618. doi:10.1111/dom.14074
4. Paul M et al.: Recommendations for early identification of heart failure in patients with diabetes: Consensus statement of the Swiss Society of Endocrinology and Diabetology and the Heart Failure Working Group of the Swiss Society of Cardiology. *Swiss Med Wkly.* 2024;154:4000. Published 2024 Oct 9. doi:10.57187/s.4000
5. Rawshani A et al.: Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):633–644. doi:10.1056/NEJMoa1800256
6. Boonman-de Winter LJ et al.: High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012 Aug;55(8):2154–62. doi:10.1007/s00125-012-2579-0
7. Wojcik C et al.: Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Sep 14;21(10):130. doi:10.1007/s11886-019-1219-4
8. Drucker DJ: The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016 Jul 12;24(1):15–30. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009
9. Davies MJ et al.: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. doi:10.2337/dci22-0034
10. Shin A et al.: Risk of Nephrolithiasis Associated With SGLT2 Inhibitors Versus DPP4 Inhibitors Among Patients With Type 2 Diabetes: A Target Trial Emulation Study. *Diabetes Care.* 2025 Feb 1;48(2):193–201. doi:10.2337/dc24-1652
11. Youn YJ et al.: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2024 Apr;73:101131. doi:10.1016/j.yfme.2024.101131
12. Nørgaard CH et al.: Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022 Feb 23;8(1):e12268. doi:10.1002/trc2.12268
13. Orchard TJ et al.: Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med.* 1997;157(16):1851–1856.
14. Lehmann R: Das Glukosegedächtnis meldet sich zurück. *Swiss Med Forum.* 2009;09(21):398–401.
15. Nathan DM et al.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643–2653. doi:10.1056/NEJMoa052187
16. Skyler JS: Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(2):243–254. doi:10.1016/s0889-8529(05)70323-6
17. Go AS et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
19. Brosius FC et al.: Transforming the Care of Patients with Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(10):1590–1600. doi:10.2215/CJN.18641120
20. Cherney DZ et al.: Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587–597. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
21. Bakris GL et al.: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845