

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Autoren

S. Matthaei¹, H. U. Häring²

Institute

¹ Diabetes-Zentrum Quakenbrück, Fachabteilung für Diabetes, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie am Christlichen Krankenhaus, Quakenbrück

² Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen, Abt. Innere Medizin IV, Tübingen

Erstveröffentlichung

5/2002 in: „Diabetes und Stoffwechsel“, Kirchheim Verlag; Autoren der Erstveröffentlichung: H. U. Häring, H.-G. Joost, H. Laube, S. Matthaei, H.-P. Meissner, U. Panten, G. Scherthaner

Aktualisierung

5/2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1004679
Diabetologie 2008; 3 Suppl 2: S 157–S 161
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Stephan Matthaei

Diabetes-Zentrum Quakenbrück · Fachabteilung für Diabetes, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie am Christlichen Krankenhaus
Danziger Straße 10
49610 Quakenbrück
Tel.: 054 31/15 28 30
Fax: 054 31/15 28 33
s.matthaei@christliches-krankenhaus-ev.de

Definition

▼
Chronisch progrediente Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist.

Diagnose

▼ Patientenbild

Die überwiegende Mehrheit der Patienten ist über 30 Jahre alt und übergewichtig. Häufige Assoziation mit der arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie im Rahmen des metabolischen Syndroms.

Symptome

- ▶ Zufallsbefund, schleichender Beginn, initial oft „asymptomatisch“.
- ▶ Häufig: Müdigkeit / Schläppheit, Infektionen.
- ▶ Diabetische Folgeerkrankungen oft schon bei Diagnosestellung vorliegend.
- ▶ Klassische Symptome, wie z. B. Polyurie, Polydipsie und Nykturie, sind eher selten.

Früherkennung

- ▶ Bei Vorliegen von Risikofaktoren: oraler Glukosetoleranztest (Blutzuckerbestimmung: 0 Minuten und 120 Minuten).
- ▶ Durchführung: s. Praxistools, ▶ **Tab. 1.**

Diagnostik auf Begleiterkrankungen / Komplikationen

- ▶ s. Praxistools, ▶ **Tab. 2**

Therapieziele

▼
Bei den allgemeinen Therapiezielen müssen alle der nachfolgenden Kriterien berücksichtigt werden:

1. Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
2. Symptombefreiheit
3. Vermeidung von Akutkomplikationen (Infektionen, Koma, Hypoglykämie u. a.)
4. Vermeidung von Folgeerkrankungen
5. Risikofaktor-Intervention.

Wichtig:

Die Therapieziele müssen individuell angepasst werden, z. B. in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Lebenserwartung und Lebensalter.

Ideale Therapieziele

- ▶ HbA_{1c}: ≤6,5%
- ▶ BZ nüchtern und präprandial: 80 bis 120 mg/dl (4,4 bis 6,7 mmol/l)
- ▶ Gesamt-Cholesterin: <180 mg/dl (<4,7 mmol/l)
- ▶ LDL: <100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
- ▶ HDL: >45 mg/dl (>1,2 mmol/l)
- ▶ Triglyzeride: <150 mg/dl (<1,7 mmol/l)
- ▶ Albuminurie: <20 mg/l; Progressionshemmung bei bestehender Nephropathie
- ▶ Blutdruck: RR <130/<85 mmHg; RR <120/<80 mmHg (sofern tolerierbar) bei Albuminurie >20 mg/l
- ▶ Nikotinverzicht
- ▶ Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion anstreben
- ▶ Korrektur eines evtl. vorliegenden prothrombotischen Zustandes.

Monitoring und Langzeitkontrolle

▼
Siehe Gesundheits-Pass Diabetes DDG.

Praxistools (s. Anhang)

- ▶ **Tab. 1:** Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT)
- ▶ **Tab. 2:** Diagnostik auf Begleiterkrankungen / Komplikationen

Antihyperglykämische Therapie

Zu den nicht-pharmakologischen Interventionen Schulung, Lebensstiländerung, Ernährung und Bewegung liegen evidenzbasierte, endpunktbezogene, positive Ergebnisse vor.

Zur pharmakologischen Therapie sind solche evidenzbasierten, endpunktbezogenen, positiven Ergebnisse derzeit nur für Metformin, Sulfonylharnstoffpräparate und Insulin verfügbar.

Nicht-pharmakologische antihyperglykämische Therapie

Grundsätzliche Vorbemerkungen:

- ▶ HbA_{1c}-Effektivität einer initialen nicht-medikamentösen Intervention: ~2%-Senkung (UKPDS)

Als Basis jeder Behandlung des Typ-2-Diabetes sollten zunächst nicht-pharmakologische Maßnahmen ausgeschöpft werden:

- ▶ Ernährungstherapie mit spezifischen individuellen Instruktionen
- ▶ bei Übergewicht Reduktionsdiät
- ▶ Limitierung der Fettzufuhr, besonders der gesättigten Fettsäuren
- ▶ ballaststoffreiche Kost.
- ▶ Erhöhung der körperlichen Aktivität mit spezifischen individuell vorhandenen Möglichkeiten.
- ▶ Lebensstiländerung: Reduktion des Alkoholgenusses, Nikotinverzicht u. a.

Zur Unterstützung dieser Maßnahmen ist eine strukturierte Schulung des Patienten essenziell.

Eine pharmakologische antihyperglykämische Therapie ist in der Regel erst angezeigt, wenn diese Maßnahmen über drei Monate durchgeführt wurden, ohne die metabolischen Therapieziele zu erreichen.

Pharmakologische antihyperglykämische Therapie

Grundsätzliche Vorbemerkungen:

- ▶ HbA_{1c}-Effektivität einer Therapie mit oralen Antidiabetika: im Mittel 1%-Senkung.
- ▶ Klinische Endpunktdaten liegen nur zu Metformin und Glibenclamid vor (UKPDS, Patienten bei Studienende im Mittel etwa 65 Jahre alt, Altersbereich bis 80 Jahre).
- ▶ Bei Übergewicht Substanzen bevorzugen, die keine weitere Gewichtszunahme begünstigen.
- ▶ Frühe Kombination von 2×OAD zum Erreichen der HbA_{1c}-Zielwerte sinnvoll.
- ▶ Kombination von 3×OAD nur in besonderen Situationen.
- ▶ Kombinationstherapie Insulin + Metformin bei Übergewicht sinnvoll.
- ▶ Insulintherapie auf jeder Stufe möglich bzw. notwendig (z. B. bei schwerwiegenden Entgleisungen).
- ▶ Therapieanpassung, falls HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht (spätestens nach 3 Monaten).

Charakteristika der oralen Antidiabetika

Metformin

Wirkmechanismus

Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur.

Indikation

Übergewichtige Patienten mit einem nicht entgleisten Diabetes mellitus Typ 2, bei denen ein Therapieversuch mit Gewichtsab-

nahme, Umstellung auf gesunde Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität innerhalb von drei Monaten nicht zum Erreichen der HbA_{1c}-Zielwerte geführt hat.

Vorteile: Reduktion makrovaskulärer Komplikationen wie Schlaganfall, koronare Ereignisse und diabetesbezogener Tod (UKPDS).

Dosierung

Start mit 1×500 mg oder 1×850 mg/Tag. Maximal effektive Dosis: 2000 mg/Tag.

Nebenwirkungen

- ▶ Bei ~20%: Übelkeit, Magendruck, Blähungen, Durchfälle.
- ▶ Bei ~5%: Absetzen bei Beschwerdepersistenz notwendig.
- ▶ Sehr selten (v. a. bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen): Laktatazidose.

Kontraindikationen

- ▶ Schwangerschaft, Stillzeit
- ▶ eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der Kreatin-Clearance <60 ml/min)
- ▶ schwere Lebererkrankung
- ▶ Pankreatitis
- ▶ Alkoholismus
- ▶ konsumierende Erkrankungen
- ▶ hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Kreislaufschock
- ▶ Zustand 2 Tage vor und am Tag einer Operation (bis zur Nahrungsaufnahme)
- ▶ hohes Lebensalter
- ▶ 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer Untersuchung mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln
- ▶ Reduktionskost (<1000 kcal täglich).

Sulfonylharnstoffe

Wirkmechanismus

Stimulation der endogenen Insulinsekretion.

Indikation

Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen das HbA_{1c}-Therapieziel trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie nicht erreicht wird.

Dosierung

Therapie mit einem der in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffpräparaten sollte mit folgenden Tagesdosen beginnen: s. Praxistools, ▶ Tab. 3.

Praxistool (s. Anhang)

- ▶ Tab. 3: Empfohlene Tagesdosen für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffpräparaten

Nebenwirkungen

Häufig:

- ▶ Gewichtszunahme
- ▶ Hypoglykämie, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Verwendung langwirksamer Sulfonylharnstoffpräparate (z. B. Glibenclamid).

Selten:

- ▶ Gastrointestinale Störungen (z. B. Völlegefühl, Übelkeit)
- ▶ Störungen der Hämatopoese
- ▶ Allergische Reaktionen.

Kontraindikationen

- ▶ Typ-1-Diabetes
- ▶ Sekundärversagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Analoga, insbesondere bei azidotischer Stoffwechselldekomensation, Präkoma oder Koma.
- ▶ Niereninsuffizienz (Ausnahme: Gliquidon)
- ▶ Leberinsuffizienz
- ▶ Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe sowie (wegen Kreuzallergien) gegen Sulfonamid-Chemotherapeutika, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid.
- ▶ Bei größeren operativen Eingriffen, Unfällen und Infekten, bei denen mit einem Postaggressionssyndrom zu rechnen ist.
- ▶ Bei geplanter oder bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit.

Glinide**Wirkmechanismus**

Kurzzeitige Stimulation der endogenen Insulinsekretion.

Indikation

- ▶ Repaglinide → Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen das HbA_{1c}-Therapieziel trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie nicht erreicht wird. Monotherapie und Kombinationstherapie mit Metformin möglich.
- ▶ Nateglinide → in Kombination mit Metformin zugelassen.
- ▶ Kombination von Gliniden mit Sulfonylharnstoffen nicht indiziert.

Dosierung

- ▶ Repaglinide → Beginn mit 0,5 mg zu den Hauptmahlzeiten. Bei Bedarf Steigerung auf maximal 3 × 2 mg / Tag.
- ▶ Nateglinide → 3 × 60 bis 3 × 120 mg zu den Hauptmahlzeiten.

Nebenwirkungen

- ▶ Hypoglykämie
- ▶ Gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö)
- ▶ Allergische Reaktionen.

Kontraindikationen

- ▶ Typ-1-Diabetes
- ▶ Diabetische Ketoazidose
- ▶ Niereninsuffizienz: Nateglinide (Repaglinide bei Kreatinin-Clearance von > 30 ml / min möglich)
- ▶ Leberinsuffizienz
- ▶ Überempfindlichkeit gegen Repaglinide oder Nateglinide
- ▶ Schwangerschaft, Stillzeit.

Glitazone (Thiazolidindione)**Wirkmechanismus**

Verminderung der Insulinresistenz in Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber.

Indikation

Zulassung in Deutschland bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Monotherapie und in Kombination mit Metformin sowie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit bzw. bei Kontraindikationen für Metformin.

Dosierung

- ▶ Rosiglitazon® Beginn mit 4 mg / Tag morgens. Bei Bedarf nach 8 Wochen Steigerung auf 8 mg / Tag.
- ▶ Dosierung von Pioglitazon: Beginn mit 15 mg / Tag. Bei Bedarf nach 8 Wochen Steigerung auf 30 mg / Tag bzw. 45 mg / Tag.

Nebenwirkungen

- ▶ Gewichtszunahme: in Kombination mit Metformin 4 bis 5%, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen 5 bis 6%; Ödeme in 3 bis 4% der Fälle.
- ▶ Selten: Zephalgien oder Transaminasen-Erhöhen.

Kontraindikationen

- ▶ Leberfunktionsstörungen
- ▶ Herzinsuffizienz (NYHA I–IV)
- ▶ Schwangerschaft, Stillzeit
- ▶ Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml / min)

Alpha-Glukosidasehemmer**Wirkmechanismus**

Hemmung der Alpha-Glucosidasen im Dünndarm und damit Hemmung der Spaltung von Disacchariden.

Indikation

Diabetes mellitus Typ 2, vor allem bei postprandialer Hyperglykämie.

Dosierung Acarbose oder Miglitol

Anfangsdosis von 1 × 50 mg / Tag. Steigerung auf 3 × 50 mg / Tag, maximal 3 × 100 mg.

Nebenwirkungen

- ▶ Häufig: Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen.
- ▶ Selten: Anstieg der Transaminasen.

Kontraindikationen

- ▶ Patienten < 18 Jahre
- ▶ Schwangerschaft, Stillzeit
- ▶ Chronische Darmerkrankungen
- ▶ Schwere Niereninsuffizienz.

Insulinbehandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes**Indikation**

- ▶ Nicht-Erreichen der metabolischen Therapieziele mit oralen Antidiabetika
- ▶ Perioperativ
- ▶ Akute Stoffwechselentgleisung
- ▶ Ketonurie (außer Hungerketonurie)
- ▶ Akuter Myokardinfarkt bei Diabetes mellitus
- ▶ Gestationsdiabetes, wenn diätetisch nicht ausreichend behandelbar.

Beginn, wenn HbA_{1c} trotz maximaler diätetischer Bemühungen und Gabe von oralen Antidiabetika nicht unter 7% gesenkt werden kann (Ausnahme: bei bescheideneren Therapiezielen, wie z. B. niedriger Lebenserwartung oder schweren Begleiterkrankungen).

Rahmenbedingungen

- ▶ Ernährungsberatung immer zusammen mit Beginn der Insulintherapie.
- ▶ Überprüfung (oder Beginn) der Unterweisung zur Blutzuckerselbstmessung vor Beginn der Insulintherapie (Schulung).

Anwendung/Regime (Empfehlungen)

- ▶ Fortsetzung der Therapie mit oralen Antidiabetika möglich bzw. sinnvoll (speziell bei ausgeprägter Insulinresistenz).
- ▶ NPH-Insulin oder Insulin Glargin vor dem Schlafengehen (unter Beibehaltung der Gabe von oralen Antidiabetika).
- ▶ Insulin Glargin zum Frühstück (unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika).
- ▶ Schnellwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten (evtl. in Kombination mit NPH-Insulin oder Lantus).
- ▶ 2 × täglich Mischinsulin (NPH-Insulin + schnellwirksames Insulin).

Therapieanpassung

Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes: s. Praxistools, ▶ **Abb. 1**.

Praxistool (s. Anhang)

- ▶ **Abb. 1: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes**

Seit April sind Exenatide (BYETTA®) und Sitagliptin (Januvia®) für folgende Indikationen zugelassen:

Exenatide (BYETTA®)

Anwendungsgebiet: BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/

oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

Sitagliptin (Januvia®)

Anwendungsgebiet: Januvia ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit Metformin indiziert, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die eine Anwendung eines PPAR γ -Agonisten (d. h. ein Thiazolidin) geeignet ist, ist Januvia in Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten indiziert, wenn Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Bezüglich der wissenschaftlichen Evaluation sowie der Einordnung in den Therapie-Algorithmus wird auf die evidenzbasierte DDG-Leitlinie verwiesen.

Ein intensiveres Insulinregime ist zu erwägen:

- ▶ wenn mit einem weniger intensiven Behandlungsregime das metabolische Therapieziel nicht erreicht wurde,
- ▶ wenn eine besonders flexible Lebensführung gewünscht wird,
- ▶ wenn die Blutzuckereinstellung wegen Hypoglykämien suboptimal ist.

Adressen im Internet

- ▼ www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
- ▶ Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien www.diabetes-deutschland.de
- ▶ Informationssystem zum Diabetes mellitus

Anhang: Praxistools

Tab. 1 Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT)

Durchführung des 75 g OGTT – oraler Glukosetoleranztest nach WHO-Richtlinien	
Testdurchführung am Morgen	
– nach 10–16 Stunden Nahrungs-(und Alkohol-)Karenz	
– nach einer ≥ 3 -tägig kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag)	
– im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des Tests	
zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke) in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten	
– Kinder 1,75 g / kg KG (maximal 75 g)	
– Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten	
– sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung	
Test kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits eine erhöhte Nüchternglukose (Plasmaglukose ≥ 126 mg / dl bzw. $\geq 7,0$ mmol / l) oder zu einer beliebigen Tageszeit eine Blutglukose von ≥ 200 mg / dl bzw. $\geq 11,1$ mmol gemessen und damit ein Diabetes mellitus belegt wurde.	

Tab. 2 Diagnostik auf Begleiterkrankungen/Komplikationen

makrovaskuläres Gesamtrisiko	Blutdruck, Mikroalbuminurie-Screening, EKG, Gefäßstatus, Dopplersonografie, Untersuchung auf Hypertonie, Lipidstatus.
Nierenkomplikationen	Bei allen Diabetikern sollen bei Erstdiagnose und dann jährlich die Urin-Albumin-Ausscheidung und das Serum-Kreatinin gemessen werden.
Augenkomplikationen	Alle Diabetiker sollen systematisch auf diabetische Retinopathie untersucht werden, bei Typ-2-Diabetes ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 1 × pro Jahr. Im Rahmen von unsystematischen Screening-Untersuchungen soll die direkte Augenspiegel-Untersuchung nach medikamentöser Dilatation der Pupillen benutzt werden.
Fußkomplikationen	Untersuchung durch den Arzt und Anleitungen zur Selbstbeobachtung und Fußpflege.
Depression	Alle Diabetiker sollen auf das Vorliegen einer Depression untersucht werden und ggf. eine entsprechende Therapie erhalten.

	Anfangsdosis	empfohlene Höchstdosis
Glibenclamid	1,75–3,5 mg	10,5 mg
Glibornurid	12,5 mg	75 mg
Gliclazid	40 mg	240 mg
Glimepirid	1 mg	6 mg
Gliquidon	15 mg	120 mg
Glisoxepid	2–4 mg	16 mg
Tolbutamid	0,5–1 g	2 g

Tab. 3 Empfohlene Tagesdosen für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffpräparaten

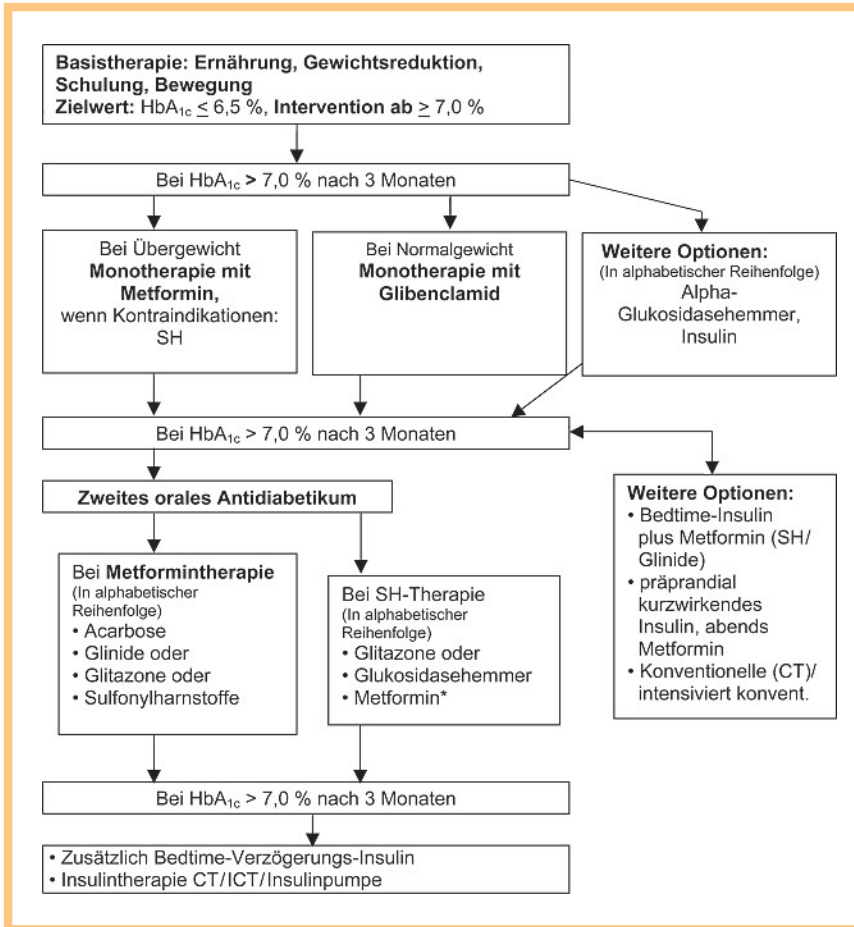


Abb. 1 Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes.

* Die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin wird zurzeit häufig angewendet. Neuere Studien ergaben Hinweise auf negative kardiovaskuläre Auswirkungen dieser Kombinationstherapie.