

**Prof. Dr. med. Peter Bottermann**  
München

Art.-Nr. 998

## Neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes

# Die Therapie muss zum Patienten passen

**Auch für die Diabetestherapie gibt es Leitlinien, die bestimmte Zielwerte und Behandlungsmethoden vorgeben. Doch nicht jede Strategie ist für jeden Patienten gleich gut geeignet. Ihre Aufgabe ist es, die empfohlenen Maßnahmen an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Worauf Sie dabei achten sollten, erfahren Sie in diesem Beitrag.**

— Die Feststellung eines manifesten Diabetes ist für die meisten Patienten ein Schock, den es ärztlich abzufangen gilt. Hier ist zunächst der Arzt gefordert, der „sympathisch“ im ursprünglichen Sinn des Wortes dem Patienten zur Seite stehen sollte.

### Schulung für jeden Patienten

Die vom Patienten meist gestellte Frage „Warum gerade ich?“ lässt sich als Einstieg in die Schulung nutzen, indem man dem Patienten die polygenetische Grundlage der Erkrankung erklärt, an der sich nichts ändern lässt, wohl aber an Faktoren wie Über- und Fehlernährung sowie körperlicher Inaktivität, die in der Regel zur Manifestation des Diabetes geführt haben.

Die Schulung (dem Patienten gegenüber besser als Information über Diabetes bezeichnet) ist Einstieg in jede Diabetestherapie. In UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) wurde mit keiner medikamentösen Maßnahme soviel erreicht wie mit Schulung und Ernährungsumstellung allein.

### Therapieziele formulieren

Parallel zur Schulung erfolgt die Planung der Therapieziele mit der Formulierung individueller Therapieziele, die auf die Fähigkeiten und Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sein müssen (Tab. 1–3) [4, 5]. Hierfür bewährt sich bei älteren Patienten eine von der Geriatrie übernommene Zuordnung



© Klaus Rose

**Bei jedem Patienten mit Diabetes ist eine neurologische Untersuchung nötig.**

oder Einteilung in den rüstigen Alten („go go“), den Alten mit teilweise eingeschränkten Funktionen („slow go“) und den senilen Alten („no go“).

### Zusätzliche Untersuchungen

Eine ausführliche Anamnese hinsichtlich früherer Erkrankungen und Folgeerkrankungen ist notwendig, gefolgt von einer körperlichen Untersuchung (Ganzkörperstatus) inklusive einer orientierenden neurologischen Untersuchung sowie der Feststellung des Fuß- und Gefäßstatus.

Eine ophthalmologische Untersuchung auf Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist bei jedem Patienten mit neu entdecktem Typ-2-Diabetes obligatorisch. Sie soll in jährlichen Abständen wiederholt werden.

Die Nierenfunktion ist über die Bestimmung der Kreatininkonzentration und die Berechnung der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel zu überprüfen, der Urin auf Albuminurie bzw. Mikroalbuminurie zu untersuchen. Kardiologische Untersuchungen sind gegebenenfalls ergänzend durchzuführen.

Außerdem ist an eine arterielle Hypertonie zu denken und ggf. eine antihypertensive Behandlung einzuleiten.

Dem Patienten soll der Gesundheits-Pass Diabetes der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausgehändigt werden, in dem die wichtigsten Parameter fortlaufend eingetragen werden können [6].

Tabelle 1

**Allgemeine Therapieziele**

- Gewichtsreduktion
- Symptombefreiheit
- Erhalt/Wiederherstellung der Lebensqualität
- Vermeidung von Akutkomplikationen (z.B. hyperglykämisches Koma, therapiebedingte Hypoglykämien)
- Vermeidung von Folgeerkrankungen
- Nutzen-/Risiko-Abwägung vor interventionellen Maßnahmen

Tabelle 2

**Individuelle Therapieplanung**

- Welche Allgemeinmaßnahmen sind möglich? (Körperliche Leistungsfähigkeit?)
- Welche medikamentösen Maßnahmen sind möglich? (Hypoglykämierisiko? Gefährdung bei vorgeschädigtem Herz-Kreislauf-System?)
- Ist der Patient noch fähig, diese Maßnahmen umzusetzen? (auch bei Abnahme der intellektuellen und körperlichen Fähigkeiten des Erkrankten?)

Tabelle 3

**Ideale Zielwerte**

- HbA<sub>1c</sub> < 6,5% ohne Inkaufnahme von Hypoglykämien
- Blutzucker nüchtern und präprandial (etwa drei Stunden nach der letzten Mahlzeit): 90–120 mg/dl
- Blutzucker postprandial (etwa zwei Stunden nach einer Mahlzeit): < 140–145 mg/dl (unter diätetischen Maßnahmen + Metformin erreichbar)
- Blutdruck < 130/80 mm Hg; bei Nephropathie < 120/75 mmHg
- Nikotinverzicht

**Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms:**

- Gewichtsabnahme
- Gesamtcholesterin < 180 mg/dl
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, bei KHK < 70 mg/dl
- HDL-Cholesterin: Männer > 40 mg/dl; Frauen > 50 mg/dl

**Therapieempfehlungen**

Die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) haben Leitlinien herausgegeben, die Empfehlungen zu idealen Therapiezielen und medikamentösen Maßnahmen in Abhängigkeit der vorliegenden oder erreichten HbA<sub>1c</sub>-Werte geben (Tab. 3, Abb. 1).

Studien wie ACCORD [7], ADVANCE [8] und VADT [9] hatten den Nutzen einer straffen Diabeteseinstellung bezüglich makroangiopathischer Folgeerkrankungen in Zweifel gezogen. In diesen Studien waren jedoch teilweise sehr strikte HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte vorgegeben und eine individuelle Therapiezielplanung nicht zugelassen. Kritische Nachauswertungen zeigten, dass der einzelne Patient unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten sehr wohl von einer straffen Einstellung profitieren kann [10–12]. In Zusam-

menschau mit der auf Typ-1-Diabetes bezogenen DCCT/EDIC-Nachfolgestudie [13] und der UKPDS-10-Jahres-Verlaufstudie [14] ergibt sich, dass von Beginn an eine möglichst gute Diabeteseinstellung anzustreben ist. Je länger ein schlecht eingestellter Diabetes besteht, desto mehr sinken die Chancen, typische Diabeteskomplikationen zu vermeiden. Die Studien haben außerdem gezeigt, dass ein Patient auch bei einer bisher vernachlässigten Einstellung trotz einer bestehenden Makroangiopathie von einer späteren straffen Einstellung profitieren kann, sofern Hypoglykämien, auch leichter Art, vermieden werden.

**Therapiebeginn**

Neben Maßnahmen zur Lebensstiländerung mit Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität wird empfohlen, sofort medikamentös

mit Metformin zu behandeln. Bei einem manifesten Typ-2-Diabetes liegt in der Regel eine Insulinresistenz vor, auch wenn das Körpergewicht nicht erhöht ist. Die Vorstellung, bei Beginn einer Therapie mit oralen Antidiabetika nur bei erhöhtem Körpergewicht mit Metformin, bei normalem Körpergewicht aber mit einem Sulfonylharnstoff zu beginnen, wurde aufgegeben.

Bei Metforminunverträglichkeit ist Sitagliptin als einzige gewichtsneutrale Substanz für die Monotherapie zugelassen.

**Kombinationstherapie**

Liegt der HbA<sub>1c</sub>-Wert nach drei bis sechs Monaten nicht unter 6,5%, aber noch unter 7,5%, soll Metformin mit einem weiteren oralen Antidiabetikum bzw. mit Exenatid kombiniert werden. Die Auswahl des Medikaments hängt vom Einzelfall ab. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten wäre die Gabe von DPP-4-Hemmern oder GLP-1-Mimetika bzw. -Analoga interessant, weil damit der Inkretineffekt als körpereigener Betazellstimulator ohne die inhärente Hypoglykämiegefahr, wie sie bei Sulfonylharnstoffgabe besteht, wiederhergestellt wird.

**Metformin**

Metformin vermindert die Insulinresistenz. Es fördert hauptsächlich die Glukoseaufnahme der Muskulatur und hemmt bei erhöhten Blutzuckerspiegeln die Glukosefreisetzung aus der Leber. Kontraindikationen für Metformin (Gefahr einer Laktatazidose), vor allem eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin > 1,3 mg/dl, Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sind unbedingt zu beachten.

**Alpha-Glucosidasehemmer**

Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose, Miglitol) führen zu einer Verzögerung des Stärkeabbaus in den oberen Dünndarmabschnitten, zu einer Verlangsamung der Glukoseresorption und postprandial zu einem verzögerten und verminderten Blutzuckeranstieg.

Acarbose wird nahezu nicht resorbiert und ist somit praktisch frei von

systemischen Nebenwirkungen. Nachteilig wirkt sich aus, dass durch die Hemmung des Stärkeabbaus Kohlenhydrate vermehrt in tiefere Darmabschnitte gelangen und dort durch bakterielle Zersetzung sehr häufig zu Meteorismus und Flatulenz führen. Wird Acarbose einschleichend dosiert, halten sich diese unerwünschten Effekte in Grenzen. Bei weniger als der Hälfte der Patienten sind Meteorismus und Flatulenz so stark ausgeprägt, dass sie zum Absetzen zwingen.

### Inkretinmimetika und -analoga

Das Inkretinhormon Glucagon-like Peptid (GLP-1) wird im Darm gebildet und bei kohlenhydrathaltiger Nahrungszufuhr freigesetzt. Es fördert die Insulinsekretion der Betazellen nur bei erhöhtem Blutzuckerspiegel. Bei Typ-2-Diabetes wird es vermindert sezerniert. GLP-1 wird im Blut innerhalb weniger Minuten durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) abgebaut.

Das Inkretinmimetikum Exenatid und das Inkretinanalogue Liraglutid binden an den GLP-1-Rezeptor der Betazelle, sind aber durch Differenzen in der Primärstruktur beziehungsweise galenische Aufbereitung vor einem raschen Abbau durch DPP-4 geschützt. Beide Substanzen müssen ein- oder zweimal täglich subkutan gespritzt werden. Depotformen mit ein- bis mehrwöchiger Wirksamkeit sind in Vorbereitung.

Da die insulinsekretionsstimulierende Wirkung nur bei erhöhten Blutzuckerspiegeln erfolgt, sind Hypoglykämien unter dieser Medikation nicht zu befürchten. Erwünschte Nebeneffekte sind eine Verzögerung der Magenentleerung und eine Verminderung der Nahrungsaufnahme aufgrund einer gewissen anorektigen Wirkung. Besonders bei deutlichem Übergewicht sollte daher der Einsatz von Exenatid oder Liraglutid erwogen werden.

### DPP-4-Hemmer

Eine Förderung der Insulinsekretion lässt sich auch durch eine Hemmung des GLP-1-Abbaus durch oral einnehmbare DPP-4-Hemmer (Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin) erzielen. Sie führen zu einer Erhöhung des endogenen GLP-1-Spiegels. Bei insgesamt niedrigeren Wirkspiegeln fehlen ihnen aber eine Hemmung der Magenentleerung. Sie verhalten sich dennoch gewichtsneutral.

### Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimperid, Gliclacid, Gliquidon) sind die am längsten eingesetzten oralen Antidiabetika. Sie binden an die Sulfonylharnstoffrezeptoren der Betazelle und führen unabhängig von der Höhe des Blutzuckerspiegels zu einer Insulinsekretion.

Häufig ist unter der Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff eine unerwünschte Gewichtszunahme zu beobachten. Bei mäßig bis deutlich ein-

geschränkter Nierenfunktion kumulieren Glibenclamid und Glimperid und deren aktive Metabolite, sodass es zu Hypoglykämien kommen kann. Bei einer Niereninsuffizienz empfiehlt sich die Gabe von Gliquidon, das zu mehr als 95% biliär ausgeschieden wird.

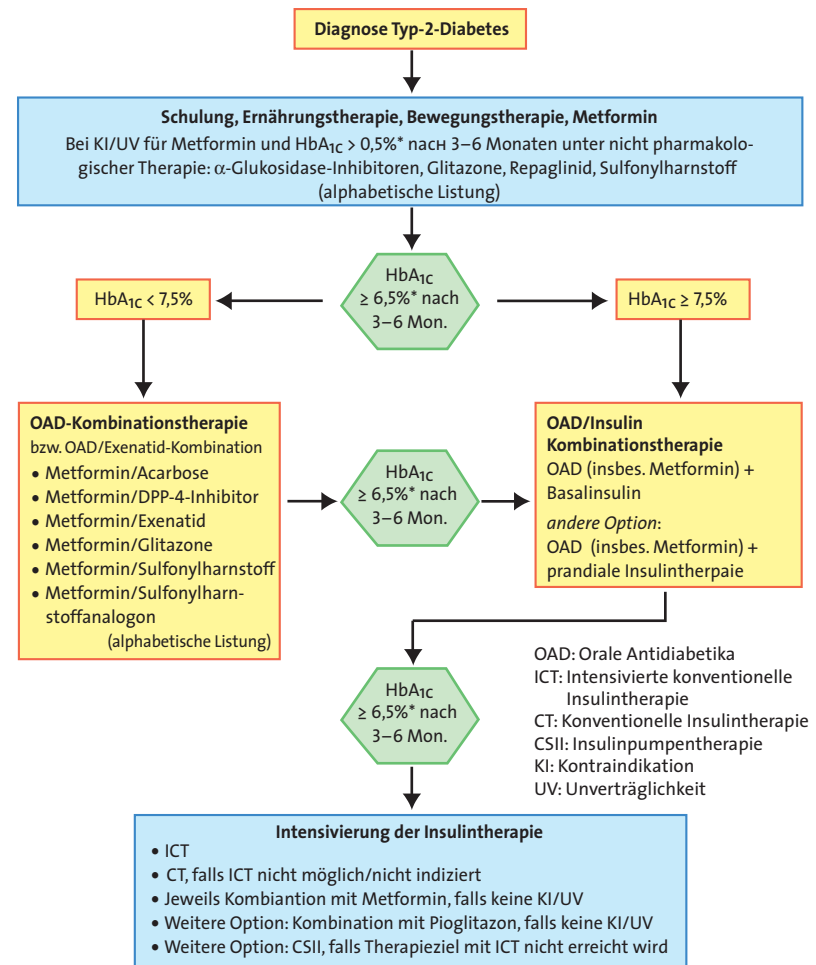
Glibenclamid und Glimperid haben eine Wirkdauer von bis zu 24 Stunden. Das Weglassen einer Mahlzeit ist wegen der Hypoglykämiegefahr unter diesen Substanzen nicht möglich.

### Sulfonylharnstoffanaloga

Weitere betazytrotrope Substanzen sind Sulfonylharnstoffanaloga (Repaglinid, Nateglinid). Der wesentliche und therapeutisch interessante Unterschied zu Sulfonylharnstoffen besteht in der kurzen Wirkdauer dieser Substanzen über nur wenige Stunden. Sie müssen

Abbildung 1

## Therapie des Diabetes mellitus Typ 2



Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft



daher zu jeder Mahlzeit eingenommen werden. Vorteilhaft ist, dass unter Weglassen dieser Substanzen auch eine Mahlzeit ausgelassen werden kann. Dies ist gerade bei adipösen Patienten von Vorteil.

**Glitazone**

Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) führen über eine Aktivierung des PPAR- $\gamma$ -Komplexes zu einer vermehrten Glukoseaufnahme. Sie verbessern die Insulinempfindlichkeit von Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe. Die blutzuckersenkende Wirkung setzt oft erst nach einigen Wochen ein. Darauf sollte der Patient aufmerksam gemacht werden.

Durch Salz-Wasser-Retention kommt es zu einer mäßigen Gewichtszunahme von 2–3 kg, in seltenen Fällen auch zum Auftreten peripherer Ödeme. Deswegen gilt eine Herzinsuffizienz (NYHA I–IV) als Kontraindikation. Außerdem wurden unter Glitazonen vermehrt Frakturen des peripheren Skelettsystems beobachtet.

Rosiglitazon ist kontraindiziert beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung). In den USA wird der Einsatz von Rosiglitazon wegen möglicher Todesfälle kontrovers diskutiert. Die Indikation von Rosiglitazon ist zurückhaltend zu stellen. Das gilt aber nicht für Pioglitazon, für das z.B. bei KHK-Patienten keine Schädigung festgestellt werden konnte. Glitazone sind Bestandteil der DDG-Empfehlungen (Abb. 1).

**Insulintherapie**

Ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert nach drei bis sechs Monaten unter einer Kombinationstherapie nicht unter 6,5% abgesunken, soll in der Regel nicht mit einem weiteren oralen Antidiabetikum (keine Tripeltherapie) kombiniert, sondern zusätzlich Insulin gegeben werden.

Die Einleitung einer Insulinbehandlung wird ebenfalls empfohlen, wenn unter den initialen Maßnahmen Schulung, Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Metformin der HbA<sub>1c</sub>-Wert nicht unter

**Fazit für die Praxis**

Bei einem Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes gilt es, nicht nur erhöhte Blutzuckerwerte zu senken, sondern Maßnahmen gegen das zumeist bestehende metabolische Syndrom zu ergreifen, also eine Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität anzustreben und medikamentös auch die Dyslipidämie und die Hypertonie zu behandeln. Der leitliniengerechte ideale HbA<sub>1c</sub>-Wert liegt unter 6,5%.

7,5% absinkt. Die Erfahrung zeigt, dass bei diesen Patienten mit einer oralen Kombinationstherapie das gewünschte (ideale) Therapieziel eines HbA<sub>1c</sub>-Werts unter 6,5% nicht zu erreichen ist.

**BOT oder SIT?**

Als Einstieg in die additive Insulinsubstitution haben sich zwei Schemata bewährt, die basal unterstützte Insulintherapie (BOT) und die supplementäre Insulintherapie (SIT).

Ist vorwiegend die basale, nahrungsunabhängige Insulinsekretion unzureichend geworden, ist es sinnvoll, den basalen Insulinspiegel durch Gabe eines lang wirksamen Verzögerungsinsulins anzuheben. Indiz für eine vorwiegend unzureichende basale Insulinsekretion sind erhöhte Nüchternblutzuckerwerte (> 100 mg/dl).

Steigen dagegen die Blutzuckerwerte nach den Mahlzeiten besonders stark an, spricht dies für eine überwiegend unzureichende prandiale reaktive Insulinsekretion, der durch Substitution kurz wirksamer Analoginsuline zu den Mahlzeiten begegnet werden kann.

Unter Alltagsbedingungen sind mit beiden Insulinregimen bei Einstieg in eine Insulinsubstitutionstherapie etwa gleich gute Ergebnisse zu erzielen. Wegen der Einfachheit der BOT (einmal tägliche Gabe eines lang wirkenden Verzögerungsinsulins unter Beibehaltung der oralen Medikation) wird dieses Regime in der Regel bevorzugt.

Cave: NPH-Insulin ist ein mittellang wirkendes Verzögerungsinsulin; es wird in Handelsnamen häufig mit Basalinsulin bezeichnet. Als lang wirksame Verzögerungsinsuline sind in

Deutschland nur die Analoginsuline Glargin und Detemir im Handel.

**Intensivierte konventionelle Insulintherapie**

Lässt die körpereigene Restsekretion unter dieser Therapie im Laufe der Zeit nach, wird es meist notwendig, auch zu den Mahlzeiten Insulin zu substituieren. Meist steht im Tagesverlauf zunächst nur eine Mahlzeit im Vordergrund, bei der die Blutzuckerwerte besonders hoch ansteigen und die Zugabe eines rasch wirkenden Insulins, vorzugsweise eines Analoginsulins (Lispro-, Aspart-, Glulisin-Insulin) erfordern (BOT+). Damit ist meist der Einstieg in eine intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) gegeben, da es alsbald bei allen Mahlzeiten zu einem zu starken Blutzuckeranstieg kommt.

Selbstverständlich kann auch eine konventionelle Therapie (CT) mit Mischinsulinen durchgeführt werden.

**Insulinpumpentherapie**

Eine Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulininfusion = CSII) ist zu erwägen, wenn mit der ICT keine befriedigende Einstellung zu erzielen ist (und mögliche Fehler bei der ICT ausgeschlossen sind).

**Orales Antidiabetikum absetzen?**

Im Verlauf einer bereits länger durchgeführten additiven Insulingabe stellt sich meist die Frage, ob bei ein orales Antidiabetikum überhaupt noch zum blutzuckersenkenden Effekt beiträgt. Ein mit dem Patienten besprochener Auslassversuch klärt die Situation.

**Literatur unter [www.mmw.de](http://www.mmw.de)**

**Anschrift des Verfassers:**

Prof. Dr. med. Peter Bottermann  
August-Macke-Weg 8,  
D-81477 München  
E-Mail:  
[peter-bottermann@lrz.tu-muenchen.de](mailto:peter-bottermann@lrz.tu-muenchen.de)

**Keywords**

**New Diagnosed Diabetes mellitus type 2:**  
Targets of therapy – Pharmacological treatment – Oral anti-diabetic drugs – Insulin