

Nationale Versorgungsleitlinien

Neue Aspekte zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

VON AXEL HAUPT, HANS-ULRICH HÄRING UND STEPHAN MATTHAEI

Die Therapieoptionen beim Typ 2 Diabetes sind in den letzten Jahren deutlich vielfältiger geworden. Es wurden nicht nur neue Wirkstoffgruppen von oralen Antidiabetika entwickelt, sondern es entstanden auch Innovationen innerhalb der bestehenden Pharmakagruppen. Die Vielfalt der Insulinarten ist durch die Entwicklung von kurz und lang wirksamen Insulinanaloga erheblich angewachsen. Zur Verbesserung der Versorgungssituation der Typ 2 Diabetiker wurde vor kurzem eine „Nationale Versorgungsleitlinie“ verabschiedet. Der folgende Beitrag gibt vor diesem Hintergrund eine Übersicht über die einzelnen Therapieoptionen.

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progressive Erkrankung, die durch hereditäre und erworbene Defekte der Insulinwirkung und -sekretion charakterisiert ist (Abb. 1, S. 42). Nach Schätzungen der WHO wird die Prävalenz des Typ 2 Diabetes weltweit von z. Zt. etwa 150 Millionen auf 300 Millionen Patienten im Jahr 2025 steigen. Obwohl davon vorwiegend die Schwellenländer betroffen sind, ist auch in Deutschland – schon heute gibt es hier 5–6 Millionen Typ 2 Diabetiker – mit steigenden Zahlen zu rechnen. Dies wird durch aktuelle Daten der Kora-Studie im Raum Augsburg gestützt, die die Prävalenz einer Glukosestoffwechselstörung im Alterskollektiv der 55- bis 74-Jährigen von 40% fand [1].

Stufenplan für die Therapie des Typ 2 Diabetikers

Sowohl in der Nationalen Versorgungsleitlinie [11] als auch in der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [7] hat man sich auf ein Flussdiagramm in der Therapie des Typ 2 Diabetes geeinigt, das sich am HbA_{1c}-Wert orientiert (s. Abb. 2, S. 43). Zielwert ist ein HbA_{1c} von 6,5%. Eine Intensivierung der Therapie ist bei Nichterreichen eines HbA_{1c} von 7% nötig.

— Dr. med. A. Haupt, Prof. Dr. med. H.-U. Häring (ärztlicher Direktor), Prof. Dr. S. Matthaei, Medizinische Klinik IV und Poliklinik, Universitätsklinikum Tübingen.

Basismaßnahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist eine Schulungsintervention mit den Schwerpunkten Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Bewegung. Wenn in drei Monaten der Zielwert mit dieser Lebensstiländerung nicht erreicht wird, sollte ein orales Antidiabetikum mit in die Therapie eingeführt werden. Wieder drei Monate später ohne Erreichen eines HbA_{1c} kleiner 7% sollte ein zweites orales Antidiabetikum der Therapie hinzugefügt werden. Bei erneutem Scheitern sollte eine Insulintherapie begonnen werden, die mit oralen Antidiabetika kombiniert werden kann.

Nicht pharmakologische Maßnahmen Ernährung

Grundlage jeder antidiabetischen Therapie ist die Optimierung der Ernährung [4]. Der Patient sollte erfahren, dass schon eine Gewichtsabnahme von wenigen Kilogramm (etwa 5–10% des Körpergewichts) eine erhebliche Verminderung der Insulinresistenz nach sich zieht.

Die Ernährung sollte auf eine ballaststoffreiche, kohlenhydratreiche (hier wichtig: komplexe Kohlenhydrate), aber fettarme Kost umgestellt werden. Für die Ernährungsberatung ist die Ernährungspyramide hilfreich (siehe auch Abb. 3, S. 45). Es hat sich bewährt, Patienten sogenannte Fettpunkte in ihrer Ernährung

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Prof. Dr. M. Haslbeck, München (1. Vorsitzender), Institut für Diabetesforschung, Krankenhaus München-Schwabing, Kölner Platz 1, D-80804 München. Tel.: 089/30681; Fax: 3081733

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination); Prof. Dr. M. Haslbeck; Prof. Dr. P. Bottermann; Dr. R. Renner; alle München.



Dr. med. Axel Haupt
Medizinische Klinik IV
und Poliklinik, Uni-
versitätsklinikum
Tübingen

ermitteln zu lassen (ein Fettpunkt entspricht einem Gramm Fett), von denen sie nicht mehr als 60 am Tag essen sollen. Mit dieser einfachen Maßnahme gelingt es zu meist, den Fettanteil in der Ernährung auf ca. 30% zu reduzieren und damit langfristig eine Gewichtsreduktion zu erzielen.

Als Faustregel gilt, dass der Grundumsatz pro Kilogramm des Sollgewichtes ca. 30 kcal./die beträgt. Es sollte mit obiger Ernährung erreicht werden, dass zumindest 500 kcal./die unter Bedarf konsumiert werden. So kann das Körpergewicht um ca. 500 g pro Woche reduziert werden.

Eine BE-definierte Kost ist erst im fortgeschrittenen Stadium des Diabetes bei Insulintherapie nötig.

Bewegung

Die zweite Säule der Diabetes-Basistherapie ist die Steigerung der körperlichen Aktivität [5]. Neuere Studien zeigen, dass sich regelmäßige körperliche Aktivität günstig auf die Stoffwechselsituation und die Insulinresistenz und damit auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken. Es sollte dem Patienten empfohlen werden, sich jeden Tag ca. 30 Minuten körperlich zu

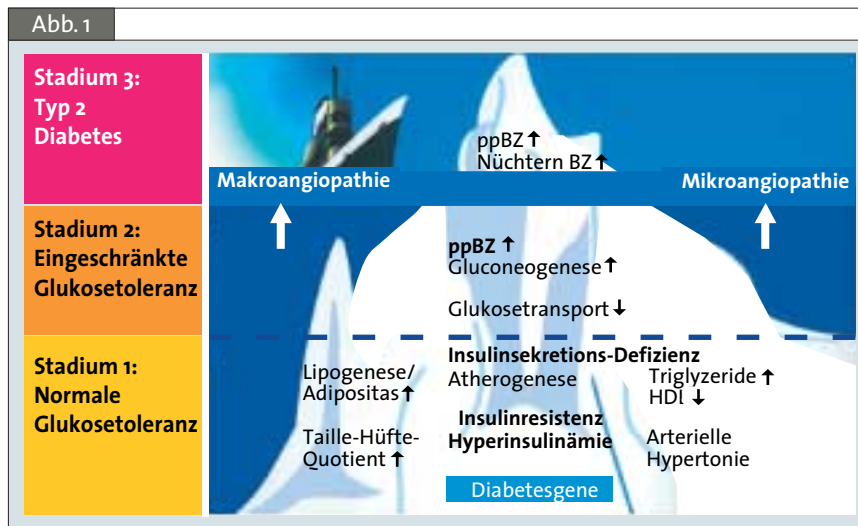


Abb. 1 **Typ 2 Diabetes ist nur die Spitze des Eisbergs.**

betätigen. Günstig sind Ausdauersportarten wie Fahrradfahren oder Schwimmen. Falls dies nicht umsetzbar erscheint, reicht auch forciertes Spazierengehen (Walking) aus. Aber auch Tipps im Alltagsleben wie viele Wege möglichst zu Fuß zu erledigen oder die Treppe statt den Aufzug zu nehmen unterstützen die Therapie.

Selbstkontrollen des Typ 2 Diabetikers

Selbstkontrollmaßnahmen sind nicht nur zur Vermeidung von Hypo-/Hyperglykämien nötig, sondern auch maßgeblich zur Motivationsförderung des Patienten. Jeder Typ 2 Diabetiker sollte regelmäßig sein Körpergewicht und seinen Blutdruck messen und dokumentieren. Eine tägliche Fußinspektion wird bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie notwendig [6].

Wird der Patient rein diätetisch geführt oder werden Therapieformen ohne Hypoglykämierisiken angewendet, reichen Harnzuckerkontrollen zweimal pro Woche nüchtern, aber auch einmal postprandial (zwei Stunden nach dem Frühstück) aus. Bei durchgehend fehlender Glukosurie kann von einer guten Stoffwechselkontrolle ausgegangen werden. Trotzdem sollten weiterhin HbA_{1c}-Kontrollen erfolgen. Blutzuckerselbstkontrollen sind nötig, falls eine Therapieform angewendet wird, bei der regelmäßige Kontrollen notwendig sind. Je nach Stabilität der Stoffwechselkontrolle sollten die Messungen intensiviert oder auch reduziert werden.

Azetonkontrollen sind in der Regel nur bei Typ 1 Diabetikern indiziert.

Orale Antidiabetika Biguanide

Bei einem BMI > 25–27 kg/m² ist das Biguanid Metformin das Mittel der ersten Wahl. Es reduziert die hepatische Glukoseproduktion und steigert die Glukoseaufnahme in die Muskulatur und das Fettgewebe. In der UKPDS-Studie hat es harte Diabetesendpunkte reduziert. Vor Beginn der Metformintherapie sollte auf jeden Fall eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden. Ab einem Kreatinin von > 1,2 mg/dl sollte Metformin nicht mehr angewendet werden.

Alkoholkrankheit, hochgradige Herzinsuffizienz und konsumierende Erkrankungen sind weitere Kontraindikationen. Vor chirurgischen Eingriffen und Angiographien sollte mit Metformin pausiert werden. Die maximale Dosis beträgt 2 x 1 g/die, eine Dosierung über 2 g/die steigert die antihyperglykämische Effektivität in der Regel nicht weiter. Therapieabbrüche, die bei etwa 50% der Patienten auftreten, sind zumeist auf gastrointestinale Nebenwirkungen zurückzuführen, die mit einschleichender Dosierung häufig reduziert werden können.

Sulfonylharnstoffe

Bei einem BMI < 25–27 kg/m² sollte nach Ausreizen der nicht pharmakologischen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff be-

gonnen werden. Bei normgewichtigen älteren Diabetikern sollte immer auch an einen LADA-Diabetes gedacht werden, der mit Insulin behandelt werden muss. Die in Deutschland gebräuchlichsten Sulfonylharnstoffe sind Glibenclamid und Glimperid. Beide Pharmaka wirken auf die β-Zellen des Pankreas mit einer Steigerung der Insulinausschüttung. Neuere Studien zeigen, dass Glimperid noch zusätzlich extrapancreatische Wirkungen entfaltet.

Glibenclamid erscheint für die initiale Monotherapie übergewichtiger Patienten ungeeignet, da die Patienten z. T. mit einer erheblichen Gewichtszunahme rechnen müssen. Die Wirkung der Sulfonylharnstoffe lässt im Behandlungsverlauf nach (sekundäres Sulfonylharnstoffversagen). Nebenwirkungen sind bis auf die Hypoglykämie selten. Es gibt Hinweise, dass eine Kombination von Glibenclamid mit Metformin negative Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Mortalität hat.

Lang wirkende Präparate scheinen einen Compliancevorteil bei Patienten zu haben. Die meisten Sulfonylharnstoffe müssen bei Kreatininwerten von > 1,6 mg/dl abgesetzt werden, da sonst die Gefahr der Akkumulation mit häufig protrahierten Hypoglykämien besteht.

Andere Insulinsekretagoga, Glinide

In dieser, den Sulfonylharnstoffen sehr ähnlichen Wirkstoffgruppe (gleiches Anwendungsgebiet, ähnliche Nebenwirkungen) gibt es z. Zt. in Deutschland zwei Vertreter: Repaglinid und Nateglinid. Für beide liegen keine klinischen Endpunktstudien vor, aber die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA_{1c} sind ausreichend belegt. Beide haben nach Einnahme nur eine kurze Insulinausschüttung zur Folge und sollten daher unmittelbar vor dem Essen eingenommen werden.

Der postprandiale Blutzuckeranstieg sollte durch die spezielle Wirkweise niedriger als unter herkömmlichen Sulfonylharnstoffen ausfallen. Auch die Hypoglykämiehäufigkeit bei nicht anhaltender Hyperinsulinämie ist seltener, wie für Repaglinid gezeigt werden konnte. In der Monotherapie ist der HbA_{1c}-Effekt von Nateglinid schwächer als bei Repaglinid und anderen herkömmlichen Sulfonyl-

harnstoff. Nateglinid ist nur in der Kombination mit Metformin zugelassen.

Von großem Vorteil ist die Indikation von Repaglinid bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), was gerade in einer Studie zur Sicherheit und Effektivität von Repaglinid bei kompensierter Niereninsuffizienz von Hasslacher et al. [3] gezeigt wurde.

Alpha-Glukosidasehemmer, Acarbose, Miglitol

Die Wirkung der Glukosidasehemmer besteht in einer verzögerten Glukoseresorption im Dünndarm durch Hemmung des Schlüsselenzyms Alpha-Glukosidase. Die postprandiale Blutzuckerspitze wird durch die Therapie erniedrigt. Hypoglykämien treten unter Monotherapie nicht auf. Ferner kommt es, bei Abschwächung der postprandialen Hyperinsulinämie, nicht zur Gewichtszunahme. Der HbA_{1c}-Effekt ist schwächer im Vergleich zu den anderen oralen Antidiabetika. Es kommt häufig zum Therapieabbruch wegen gastro-intestinaler Nebenwirkungen. Durch eine einschleichende Dosierung kann versucht werden, die gastro-intestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Glitazone (Rosiglitazon und Pioglitazon)

Die Glitazone werden auch Insulinsensitizer genannt. Die Wirkung wird über die Bindung an den PPAR γ -Rezeptor, einem nukleären Transkriptionsfaktor, vermittelt. Insgesamt kommt es dadurch zu einer Insulinresistenzminderung. Die Glitazone sind in Deutschland, im Gegensatz zu anderen Ländern (z. B. USA), zurzeit nur in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen zugelassen. Der Einsatz in der Monotherapie bzw. die Kombination mit Insulin ist momentan noch nicht zugelassen. Die effektive antihyperglykämische Wirkung der Glitazone ist gut belegt.

Eine Hypoglykämiegefahr besteht in Kombination mit Metformin nicht; häufige Blutzuckermessungen sind deshalb

bei stabil eingestellten Patienten unter dieser Kombination nicht notwendig. In den Studien kam es bei etwa 30% der Patienten zur Ödembildung, das Körpergewicht nahm bei der höchsten Dosierung im Mittel um etwa 2–3 kg zu. Eine Kontraindikation besteht bei schweren Lebererkrankungen und Herzinsuffizienz.

Wirksamkeit oraler Antidiabetika bei pharmakonaiven Patienten

Um die Wirksamkeit oraler Antidiabetika vergleichen zu können, wurden Studien zur Effektivität bei pharmakonaiven Patienten nach einer umfangreichen Medline-Suche in einer Metaanalyse zusammengefasst. Eingeschlossen wurden nur randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit mindestens zehn bisher pharmakonaiven Patienten, einer Mindestlaufzeit von drei Monaten und HbA_{1c}-Ergebnissen (Tabelle 1, S. 46).

Trotz unterschiedlichem Wirkmechanismus und Unterschieden innerhalb einer Pharmakagruppe zeigt sich, dass verschiedene orale Antidiabetika ähnliche Effekte auf die Stoffwechselkontrolle haben. Bei pharmakonaiven Patienten kann man im Durchschnitt bei einer Monotherapie mit einer HbA_{1c}-Verbesserung von 1,0 bis 1,5% rechnen. Abhängig ist dieser Effekt allerdings vom Ausgangs-HbA_{1c}, mit einer stärkeren Stoffwechselbeeinflussung bei

schlechterer Einstellung, sprich schlechterem Ausgangs-HbA_{1c}. Es besteht eine Tendenz, dass Insulinsekretagoga bei pharmakonaiven Patienten eine etwas stärkere Wirkung aufweisen. Acarbose und Nateglinid scheinen mit etwa 0,5% HbA_{1c}-Verbesserung weniger potent zu sein, wobei Nateglinid nicht zur Monotherapie zugelassen ist. (Metaanalyse bisher noch unpubliziert, Haupt, A., et al.)

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes Insulinarten

Die Fülle verschiedener Insuline und Applikationssysteme auf dem Markt macht es für den Nichtdiabetologen häufig schwierig, einen Überblick zu behalten. Im Grunde gibt es jedoch nur drei Gruppen von Insulinen: prandiale, Basal- und Mischinsuline. Hier kann nur ein Überblick über die Grundlagen der Wirkung verschiedener Insuline gegeben werden.

– In der Gruppe der **prandialen Insuline** befinden sich die Normalinsuline und die schnell wirkenden Insulinanaloga Insulin Aspart und Insulin Lispro.

Der Wirkeintritt von Normalinsulin beginnt ca. 15–30 Min. nach s.c.-Applikation. Zum Wirkmaximum kommt es nach ca. zwei bis drei Stunden. In Abhängigkeit von der Insulindosis beträgt die absolute Wirkdauer bei normaler Nierenfunktion fünf bis sechs Stunden. Aufgrund

des verzögerten Wirkeintrittes propagierte man früher einen Spritz-Ess-Abstand. Heute ist man aufgrund von Complianceproblemen davon abgekommen. Bei deutlich erhöhten präprandialen Blutzuckerwerten kann trotzdem darauf zurückgegriffen werden. Der Patient sollte anhand des Applikationssystems sein Insulin auswählen, da die Pharmakodynamik in der jeweiligen Gruppe fast identisch ist.

Die schnell wirkenden Insulinanaloga (Insulin Humalog, Lilly, Insulin NovoRapid, Novo Nordisk) haben den Vorteil eines schnelleren Wirkeintrittes und -maximums, das bereits nach einer Stunde erreicht wird. Die absolute Wirkdauer beträgt nur etwa drei bis vier Stunden. Stu-

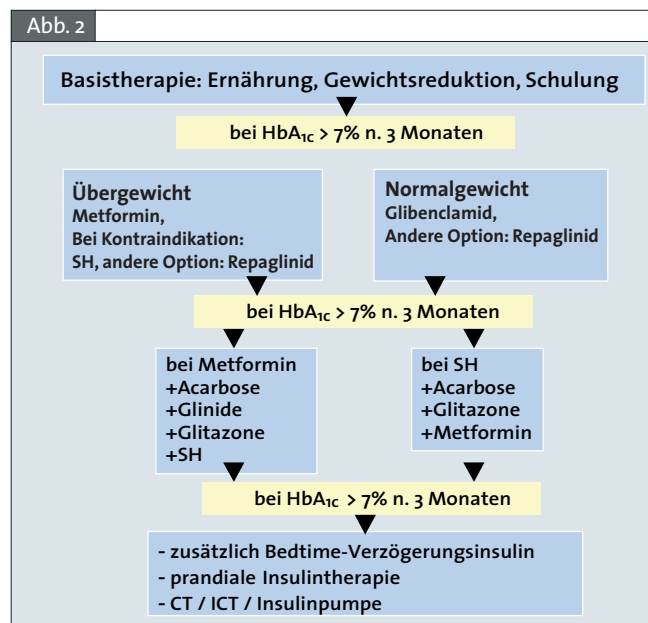


Abb. 2 Schema zur Stufentherapie bei Typ 2 Diabetes.

dien zeigen, dass dadurch postprandiale Hypoglykämien signifikant weniger auftreten. Auch der postprandiale Blutzuckerwert ist besser kontrolliert. Zwischenmahlzeiten, die bei Normalinsulin drei Stunden nach dem Essen empfohlen werden, können ausgelassen werden.

– In der Gruppe der **Basalinsuline** spielen drei verschiedene Insuline eine größere Rolle in Deutschland.

Die größte Gruppe ist die der NPH-(Neutral Protamin Hagedorn)-Insuline. Wirkeintritt ist ca. 45–60 min nach s.c.-Applikation; das Wirkmaximum tritt nach ca. vier bis sechs Stunden ein. Die absolute Wirkdauer ist mit 8–14 Stunden relativ variabel. Bei Neueinstellung und abendlicher Gabe sollte daher eine Blutzuckerkontrolle gegen drei Uhr nachts erfolgen, da NPH-Insuline etwa fünf Stunden nach Injektion ein Wirkmaximum aufweisen. Auch hier kann sich der Patient anhand des Applikationssystems sein Insulin auswählen, da es keine nennenswerten pharmakodynamischen Unterschiede bei verschiedenen Pharmaherstellern gibt.

Das Insulinanalogon Glargin (Lantus®) hat einen Wirkeintritt nach ca. drei Stunden und eine relativ gleichmäßige 24-stündige Wirkung. Anwendung findet es daher bei Typ 1 Diabetikern, die eine 24-stündige Abdeckung der Basalrate benötigen. Studien bei Typ 2 Diabetikern zeigen, dass es unter Insulin Glargin im Vergleich zum NPH-Insulin zu einer geringeren Hypoglykämiefrequenz kommt [9].

Das Basalinsulin Semilente, eines der letzten tierischen Insuline auf dem deutschen Markt, ist aufgrund seiner Wirkkinetik mit einem Wirkmaximum nach 8–11 Std. und einer Wirkdauer von 12–16 Std. eine gute Therapieoption bei Patienten mit Dawn-Phänomen (erhöhte Nüchternblutzucker trotz guter nächtlicher Blutzuckerkontrolle). Ein Nachteil ist die Applikation in einer Spritze, da es keinen Insulinpen für diese Insulinsuspension gibt.

– Eine weitere Gruppe von Insulinen sind die **Mischinsuline**, die es in verschiedenen Mischungsverhältnissen (10–50% kurz wirksames Insulin zu 90–50% NPH-Insulin) gibt. Die Wirkkinetik dieser Insuline ergibt sich aus einer Überlagerung der Normalinsuline mit dem NPH-Insulin. Bei Anwendung dieser Insulinart müssen Le-

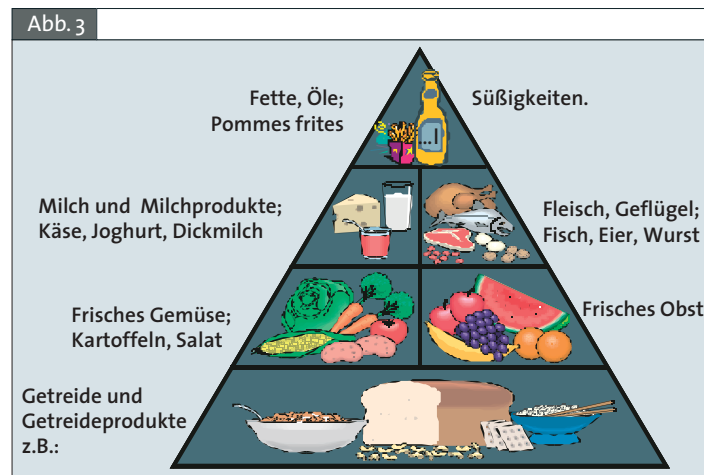


Abb. 3 Die Ernährungspyramide.

bensstil und Tagesverlauf des Patienten relativ konstant sein und auch das Essverhalten der Insulintherapie angepasst werden. Eine Anwendung sollte nur zwei Insulininjektionen am Tag beinhalten, da sonst der Summationseffekt bei ca. zwölfstündiger Wirkdauer zu Hypoglykämien führen kann. Eine Kombination mit anderen Insulinen ist nicht sinnvoll. Neuerdings gibt es Mischungsverhältnisse auch mit den schnell wirkenden Insulinanaloga, deren Vorteil ein niedriger Postprandialwert nach Frühstück und Abendessen ist.

Verschiedene Insulintherapien

– Bed-Time Insulin

Ein einfacher Beginn der Insulintherapie ist die Beibehaltung der oralen Therapie des Patienten und eine spät-abendliche Applikation eines Basalinsulins. Bevorzugt sollte diese Therapie bei Typ 2 Diabetikern genutzt werden, deren morgendlicher Nüchternblutzucker durch andere Maßnahmen nicht kontrolliert werden kann. Vorteil dieser Insulintherapie ist, dass der Patient bei stabiler Stoffwechsellage nur selten Selbstkontrollen (z. B. ein Tagesprofil pro Woche) vornehmen muss. Es gibt Hinweise, dass diese Art der Insulintherapie bei der Gewichtsentwicklung anderen Insulintherapien überlegen ist. Therapierisiken sind nächtliche Hypoglykämien.

Ein Therapiestart kann mit jedem Basalinsulin vorgenommen werden. Zur Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien ist Insulin Glargin vorteilhaft, bei ausgeprägtem Dawn-Phänomen ist der Einsatz von Semilente sinnvoll [8].

– Prandiale Insulintherapie

Bei Typ 2 Diabetikern, deren Nüchternblutzucker ausreichend kontrolliert ist, die jedoch einen stärkeren Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten aufweisen, kann auch eine prandiale Insulinsubstitution als Einstieg in die Insulintherapie sinnvoll sein. Zu den Hauptmahlzeiten spritzt sich der Patient Normalinsulin bzw. ein schnell wirksames Insulinanalogon in Abhängigkeit vom Blutzucker. Bei Übergewicht oder Adipositas sollte Metformin als orales Antidiabetikum weitergeführt werden, um eine schnelle Gewichtszunahme des Patienten zu verhindern.

Vorteile dieser Therapie sind eine meist schnelle Blutzuckernormalisierung und niedrige postprandiale Blutzuckerwerte. Nachteile sind, dass häufige Blutzuckermessungen und häufige Insulininjektionen nötig sind.

– Konventionelle Insulintherapie

Bei Typ 2 Diabetikern mit Complianceproblemen oder die aus anderen Gründen nicht in der Lage sind, Dosisanpassungen durchzuführen, ist eine bewährte Therapie die konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulinen. Diese sollten lediglich zweimal am Tag verabreicht werden. Initial teilt man die Dosierung auf etwa 2/3 morgens und 1/3 abends auf. Vorteil der Therapie ist die einfache Anwendung. Nachteile sind die doch häufig deutliche Gewichtszunahme der Patienten und die Notwendigkeit, die Mahlzeiten über den Tag verteilt einzunehmen und Zwischenmahlzeiten zu beachten, da sonst die Hypoglykämiegefahr bei ständig hohen Insulinspiegeln hoch ist [10].

Tabelle 1

HbA_{1c}-Effekt bei pharmakonaiven Patienten

Gesamt	Beginn HbA _{1c}	Ende /Verum	Anzahl n	Dauer [Wochen]	Dosis [mg]	Beginn HbA _{1c}	Ende /Plazebo	Anzahl Studien
Repaglinid	9,1	7,4	411	25,6	bis 8	8,3	9,2	4
Nateglinid	8,3	7,8	134	24	360	8,4	8,7	2
Acarbose	8,1	7,5	303 ¹	26,4	195	8	8,4	8
Rosiglitazon	8,7	7,9	502	21,3	4,7	9	9,4	4
Pioglitazon	9,9	8,9	323	22,6	30	9,4	10	3
Metformin	9,7	8,6	350	18,6	2060	9,6	10,2	4
Glimepirid	9,1	6,7	106	22	bis 8	8,9	7,9	1
Glibenclamid	7,8	7	181	24,8	bis 15	8,2	8,5	5

In der Anpassungsphase kann je nach Blutzuckertagesprofil des Patienten mit verschiedenen Mischungsverhältnissen der Insuline reagiert werden. Bei zu hohen postprandialen Werten vor allem nach dem Frühstück können auch Mischungen mit den schnell wirkenden Insulinanaloga (z. B. Humalog Mix®, Lilly; NovoMix 30®, Novo Nordisk) Anwendung finden.

– Starre und flexible intensiviertere Insulintherapie

Bei immer noch unzureichender Blutzuckerkontrolle kann auch beim Typ 2 Diabetiker eine Insulinisierung nach dem Basis-Bolus-Prinzip erfolgen. Der Diabetiker spritzt blutzuckeradaptiert, ähnlich wie bei der prandialen Insulintherapie, Normalinsulin bzw. schnell wirkende Insulinanaloga zu den Hauptmahlzeiten. Zusätzlich bekommt er zum Abend ein Basalinsulin, um den Nüchternblutzucker am Morgen zu kontrollieren. In sehr seltenen Fällen ist es nötig, eine basale Substitution über den Tag am Morgen zu verabreichen, sodass zwei NPH-Gaben nötig sind. Dies sollte unbedingt in Basalraten-tests (mehrstündiger Hungerversuch mit regelmäßigen Blutzuckermessungen) überprüft werden.

In einem zweiten Schritt kann der gut geschulte Typ 2 Diabetiker auch noch eine weitere Flexibilisierung in der Therapie erfahren. Bei der oben beschriebenen starren intensivierten Insulintherapie (ICT) reagiert der Patient lediglich auf höhere Blutzuckerwerte mit einer Korrektur, das Essverhalten ist starr, also auf eine gewisse BE-Menge ausgerichtet. Bei der flexiblen intensivierten Insulintherapie (FIT) kann der Patient die Insulinmenge zusätzlich noch der BE-Menge anpassen, sodass dem Patienten ein weitgehend freies Essverhalten ermöglicht wird.

Der Einsatz von Analoginsulinen kann bei schneller Gewichtszunahme, häufigen Hypoglykämien und hohen postprandialen Blutzuckerwerten sinnvoll sein.

Auch bei dieser Therapieform ist es notwendig, die Insulinresistenz durch orale Antidiabetika (insbesondere Metformin) weiter mitzubehandeln.

Summary: New Angles on the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Sequelae of type 2 diabetes can often be prevented by applying rigorous countermeasures. To optimize this approach, guidelines have been established. The first measure should be to teach the diabetic how to change his/her lifestyle (more exercise, changes in diet). If this does not succeed in achieving the target HbA_{1c} of 6.5%, oral treatment should be initiated. The choice of antidiabetic is determined largely by the BMI, but other factors such as lifestyle, age, and concomitant diseases should also be taken into account. Unfortunately, monotherapy often becomes ineffective within a few years, so that combination treatment has to be initiated. If this also fails to accomplish optimal control, in-

dividualized insulin treatment should be started. A simple start is continuation of the oral treatment in conjunction with a bedtime oral insulin. Also available are prandial, conventional and flexibly intensified insulin therapy. During insulin therapy, treatment of the insulin resistance with an oral antidiabetic, mostly metformin, and the lifestyle changes must be continued.
Keywords: Type 2 diabetes – Treatment guidelines – Oral antidiabetics – Insulin treatment

Literatur

1. Rathmann, W., et al.: Diabetologia 46 (2003), 182–189.
2. Matthaei, S., et al.: Endocr. Rev. 21 (2000), 585–618.
3. Hasslacher, C.: Diabetes Care 26 (2003), 886–891.
4. American Diabetes Association: Diabetes Care 17 (1994), 519–522.
5. Bogardus, C., et al.: Diabetes 33 (1998), 11–318.
6. Faas, A., et al.: Diabetes Care 20 (1997), 1482–1486.
7. Häring, H. U., et al.: Diabetes und Stoffwechsel 10 (2001), 223–236.
8. Yki-Jarvinen, H., et al.: N. Engl. J. Med. 327 (1992), 1426–1433.
9. Yki-Jarvinen, H., et al.: Diabetes Care 23 (2000), 1130–1136.
10. Lindström, T. H., et al.: Diabetes Care 15 (1992), 27–34.
11. Diabetes mellitus Typ 2. Nationale Versorgungs-Leitlinie. Mai 2002. äzq-Redaktion Versorgungsleitlinien.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. S. Matthaei, Med. Klinik IV und Poliklinik, Univ.-Klinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, D-72076 Tübingen, E-Mail: Stephan.Matthaei@med.uni-tuebingen.de

ZUSAMMENFASSUNG MMW-Fortschr. Med. 145 (2003), 609–614

Titel: Neue Aspekte zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

Folgeerkrankungen des Typ 2 Diabetes können oft durch eine konsequente Therapie verhindert werden. Zur Optimierung wurden Leitlinien erstellt. Erstmaßnahme sollte eine Schulungsintervention zur Lebensstiländerung sein (mehr Bewegung, Ernährungsumstellung). Falls es nicht gelingt, den HbA_{1c}-Zielwert von 6,5% zu erreichen, sollte eine orale Therapie eingeleitet werden. Die Auswahl des Antidiabetikums wird maßgeblich vom BMI bestimmt. Andere Faktoren wie Lebensstil, Alter, Begleiterkrankungen sollten mitberücksichtigt werden.

Leider ist eine Monotherapie häufig nach wenigen Jahren nicht mehr ausreichend,

sodass eine Kombinationstherapie eingeleitet werden muss. Gelingt auch mit diesem Regime keine optimale Einstellung, sollte mit einer individuell abgestimmten Insulintherapie begonnen werden. Ein einfacher Einstieg ist die Beibehaltung der oralen Therapie in Verbindung mit einem Bed-Time Insulin. Daneben stehen die prandiale, konventionelle und flexible intensiviertere Insulintherapie zur Verfügung. Während der Insulintherapie müssen die Behandlung der Insulinresistenz mit einem oralen Antidiabetikum, vorwiegend Metformin, und die Lebensstiländerungen fortgeführt werden.

Schlüsselwörter: Typ 2 Diabetes – Therapieleitlinien – orale Antidiabetika – Insulintherapie – Kombinationstherapie