

Arzneimittelinteraktionen

Vorsicht: Diese Medikamente sind diabetogen

VON L. SCHAAF

Medikamente, die potenziell eine gestörte Glukosetoleranz oder einen iatrogenen Diabetes mellitus verursachen können, gehören mit zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Bei welchen Medikamenten Sie mit einer Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus rechnen, an welche Kontrollen und Therapieanpassungen Sie denken müssen, lesen Sie im nachfolgenden Beitrag.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann;
Prof. Dr. M. Haslbeck; alle München.

— Die Klassifikation des Diabetes mellitus wurde 1997 von der American Diabetes Association (ADA) revidiert und nach pathogenetischen Aspekten geordnet (Tab. 1) [7]. Die WHO und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) haben diese Klassifikation übernommen. Sie grenzt vom Typ-1-, Typ-2-Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes sekundäre Diabetesformen als Typ-3-Diabetes ab, denen eine andere spezifische Ursache zugrunde liegt.

In dieser Gruppe spielen praktisch v. a. medikamentenbedingte bzw. -mitbedingte Formen eine wichtige Rolle. Gründe sind die hohe Inzidenz und Prä-

valenz von Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und entzündliche Erkrankungen sowie die Verschiebung der Alterspyramide mit zunehmender Multimorbidität. Damit gehören Medikamente, die potenziell zu einer gestörten Glukosetoleranz oder einem iatrogenen Diabetes mellitus führen können, zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln (Tab. 2).

Beim Einsatz dieser Medikamente, insbesondere bei Glukokortikoiden, muss stets an Verlaufskontrollen des Blutzuckers und des HbA_{1c} gedacht werden. Inwieweit es sich im Einzelfall dann um eine unerwünschte Nebenwirkung oder um einen bisher nicht erkannten bzw. nicht diagnostizierten Diabetes mellitus handelt, lässt sich im Einzelfall nicht entscheiden.

Diuretika

Die Benzothiadiazin-Derivate und -Analoga (Thiaziddiuretika) werden sehr häufig zur diuretischen Therapie bei Herzinsuffizienz und als Basistherapeutika der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Durch den i. d. R. zu zeichnenden Kaliumverlust kann die Insulinsekretion direkt negativ beeinflusst werden. Deshalb muss bei der Therapie mit Diuretika, insbesondere beim bereits diabetischen Patienten, auf eine



**Prof. Dr. med.
Ludwig Schaaf**

Internist, Endokrinologe, Diabetologe,
Max-Planck-Institut
für Psychiatrie,
München

ausreichende Kaliumsubstitution sowie zusätzlich auf die Korrektur einer hyperglykämiebedingten und durch Diuretika-einnahme noch weiter verstärkten Hypomagnesiämie geachtet werden.

Der diabetogene Effekt der Thiazide ist zeitverzögert, meist erst Wochen bis Monate nach Therapiebeginn festzustellen. Allerdings wird die in früheren Jahren häufig praktizierte Hochdosistherapie mit Thiaziddiuretika heutzutage fast nicht mehr eingesetzt.

Betablocker

Nicht selektive Betablocker (z. B. Propranolol, Carvedilol, Sotalol) hemmen die Ausschüttung von Insulin stärker als selektive Betablocker (z. B. Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol). Insgesamt wird die Insulinresistenz erhöht, z. B. als Folge der Gewichtszunahme, der Aktivitätsminderung des sympathischen Nervensystems, der Reduktion der Insulin-



Bei dieser Vielzahl von Medikamenten: unbedingt an die Verlaufskontrolle des Blutzuckers und des HbA_{1c} denken!

© Klaus Rose

freisetzung aus der Betazelle und/oder der verringerten Muskeldurchblutung.

Blocker des Renin-/Angiotensin-Systems

Blocker des Renin-/Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker, Renininhibitoren) sind weitgehend stoffwechselneutral und verbessern so-

gar unter Umständen die Insulinsensitivität, z.B. durch vasodilatatorische Effekte, Beschleunigung der Insulin-Rezeptor-Signalwege, verringerten Kaliumverlust und damit konsekutiv verbesserter Insulinsekretion sowie Erhöhung der Adiponektinspiegel und/oder der Aktivierung der PPAR- γ -Rezeptoren [3].

Kalziumantagonisten gelten als im Wesentlichen glukosestoffwechselneutral [8].

Glukokortikoide

Glukokortikoide erhöhen die hepatische Glukosefreisetzung und fördern die Insulinresistenz. Dies beruht unter anderem auf Veränderungen des Glukose-

Tabelle 1	
Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus [7]	
I: Diabetes mellitus Typ 1 (Betazellzerstörung, die zum absoluten Insulinmangel führt)	
II: Diabetes mellitus Typ 2 (Insulinresistenz und/oder Defekt der Betazellsekretion)	
III: Andere spezifische Diabetes-typen („sekundäre Diabetesformen“):	
A) Genetische Defekte der Betazelle	
B) Genetische Defekte der Insulinwirkung	
C) Pankreaserkrankung oder -zerstörung	
D) Diabetes mellitus durch Endokrinopathien	
E) Diabetes mellitus durch Medikamente oder Chemikalien	
- Nikotinsäure	
- Glukokortikoide	
- Schilddrüsenhormon	
- α -adrenerge Agonisten	
- β -adrenerge Agonisten	
- Thiazide	
- Dilantin	
- Pentamidin	
- Vacor	
- Interferon- α	
- Andere	
F) Infektionen	
G) Ungewöhnliche Formen des immunvermittelten Diabetes mellitus	
H) Andere genetische Syndrome, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind	
IV: Gestationsdiabetes	

Tabelle 2		
Medikamente, die potenziell zu einer gestörten Glukosetoleranz oder einem iatrogenen Diabetes mellitus führen können		
Medikamente	Mechanismus	Besonderheiten
Diuretika (Thiazide)	Glukoseinduzierte Insulinsekretion \downarrow (durch Kalium-/Magnesiumverlust)	Vor allem bei hohen Dosen Furosemid, Triamteren, Aldactone \pm stoffwechselneutral
Betablocker	Hepatische Glukoseaufnahme \downarrow Insulinresistenz \uparrow Aktivierung des sympathischen Nervensystems \downarrow Insulinfreisetzung aus der Betazelle \downarrow Muskeldurchblutung \downarrow	Effekte bei nicht selektiven $>$ als bei selektiven Blockern
Zentrale Alpha-blocker		Keine signifikante Beeinflussung des Glukosestoffwechsels
Glukokortikoide	Insulinresistenz \uparrow veränderter zellulärer Glukose-metabolismus	
Antidepressiva	} Insulinresistenz \uparrow (Gewichtszunahme)	
Antipsychotika		
Immunmodulatoren (Interferon- α)	Induktion organspezifischer Autoimmunerkrankungen (Typ-1-Diabetes mellitus)	Standardtherapie Hepatitis B/Hepatitis C
HIV-Therapie: Nukleosid-Analogon Didanosin	Pankreatitis	
Proteasehemmer: Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Insulinsekretion \downarrow Insulinresistenz \uparrow	Zentripetale Adipositas mit Hypertriglyzeridämie
Immunsuppressiva	Insulinsekretion \downarrow (Hemmung der Protein-Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes)	
Vacor	} direkte betazelltoxische Effekte	
Streptozotocin		
Pentamidin		

Tabelle 3

Diabetestherapie unter Glukokortikoidgabe

Kein Diabetes bekannt	Ggf. OAD nötig - z. B. Glinide zum Frühstück und Mittagessen, z. B. Repaglinid 1 mg – 2 mg – 0 - Alternativ aber auch andere Sulfonylharnstoffe oder evtl. Gliptine
Vorbestehender Diabetes, mit Diät/OAD therapiert	Insulin nötig - z. B. Normalinsulin zum Frühstück und Mittagessen, z. B. Rapid-Insulin 4 – 8 – 0 IE s. c. - Alternativ auch Mischinsulin möglich (z. B. Insuman® Comb 50/50)

Tabelle 4

Antipsychotische Medikamente und deren metabolische Folgen [1]

Antipsychotikum	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Dyslipidämie
Clozapin	+++	+	
Olanzapin	+++	+	
Risperidon	++	uneinheitliche Daten	uneinheitliche Daten
Quetiapin	++	uneinheitliche Daten	uneinheitliche Daten
Aripiprazol	±	keine Daten	keine Daten
Ziprasidon	±	keine Daten	keine Daten
Amisulprid	±	keine Daten	keine Daten

transportsystems der Zellen. Mehr als 1 Million Menschen werden pro Jahr mit diesen Substanzen behandelt.

Zum obligaten Screening auf einen sekundären Diabetes mellitus unter Glukokortikoidtherapie ist ein Blutglukosetagesprofil notwendig. Hierbei ist der beste Screening-Zeitpunkt zwei Std. nach dem Mittagessen. Das Therapieziel ist eine normahe Blutglukoseeinstellung, insbesondere bei Langzeittherapie.

Zu achten ist insbesondere auch auf das von der Applikationsform abhängende zeitliche Wirkmaximum und die Wirkdauer der Glukokortikoide. Die pharmakologische Halbwertszeit ist teils deutlich länger als die biologische Halbwertszeit. Wird z. B. Prednisolon ein-

malig am Morgen oral verabreicht, ist der stärkste Blutglukoseanstieg um die Mittagszeit zu erwarten.

Als grober Anhaltspunkt gilt hier die „6-Stunden-Regel“: max. Blutglukoseerhöhung nach sechs Stunden, Dauer der Blutglukoseerhöhung ca. sechs Stunden (Abb. 1) [6].

Insulintherapie oft nicht vermeidbar

Mit einer Altinsulingabe morgens und mittags lassen sich in dieser klinischen Situation oft befriedigende Blutglukose-

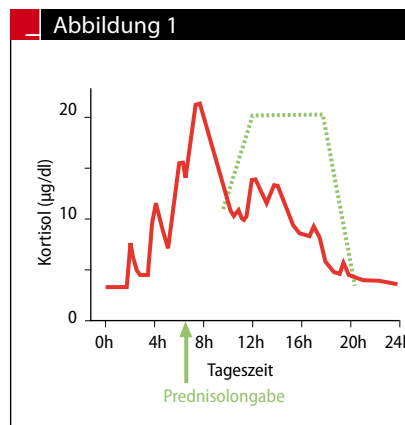


Abb. 1 Die pharmakologische Halbwertszeit von Prednisolon ist deutlich länger als die biologische. Wird Prednisolon z. B. einmalig am Morgen oral verabreicht, muss mit dem stärksten Blutzuckeranstieg um die Mittagszeit gerechnet werden.

tagesprofile erreichen, ein nächtliches Basalinsulin ist meist nicht notwendig. Bei sehr starken Blutglukoseanstiegen ist auch die Aufteilung der Glukokortikoiddosen zu erwägen. Bei milden Verläufen können zusätzlich orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden (z. B. Glinide, Sulfonylharnstoffe oder auch Gliptine – DPP4-Inhibitoren). Eine Insulintherapie lässt sich aber oft nicht vermeiden (Tab. 3) [6].

Antidepressiva und Antipsychotika

Besonders praxisrelevant ist die gewichtssteigernde und diabetogene Wirkung zahlreicher Antidepressiva und Antipsychotika. Schizophreniepatienten sind schon vor Therapiebeginn bis zu dreimal häufiger übergewichtig, und auch Patienten mit einer Depression haben ein erhöhtes Diabetesrisiko. Außerdem ist die Diabetestherapie bei diesen Grunderkrankungen oft auch aus Compliancegründen sehr schwierig.

Trizyklische Antidepressiva führen teilweise zu deutlichen Gewichtszunahmen, z. B. Amitriptylin mehr als 6 kg in sechs Monaten. Deshalb sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin) zu bevorzugen [2]. Die metabolischen Folgen antipsychotischer Medikamente sind in Tab. 4 [1] zusammengefasst.

Die unterschiedliche Gewichtung der Risikofaktoren sollte bei der Wahl des Antipsychotikums berücksichtigt werden.

Monitoring

Bezüglich des Monitorings metabolisch relevanter Parameter vor und während der antipsychotischen Therapie gibt es von den entsprechenden Gesellschaften – American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists und North American Association for the Study of Obesity – ein gemeinsames Konsensuspapier, das den Ablauf des Screenings festlegt [1]. In regelmäßigen Intervallen sollten überprüft werden:

- BMI,
- Bauchumfang,
- Nüchternblutglukose,
- Lipidprofil.

Immunsuppressiva

Die Insulinsekretion wird durch Immunsuppressiva, die die kalziumabhängige Protein-Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes inhibieren, gehemmt (Ciclosporin, Tacrolimus). In Kombination mit Glukokortikoiden ist eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus eine häufige Folge der immunsuppressiven Therapie, insbesondere auch in der Transplantationsmedizin.

Immunmodulatoren

Interferon- α ist mit der Induktion organspezifischer Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes mellitus belastet.

HIV-Therapie

Das Nukleosid-Analogon Didanosin kann über einen direkt toxischen Effekt (Pankreatitis) zum Diabetes mellitus führen. Die HIV-Protease-Hemmer (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir) können eine zentripetale Adipositas, verbunden mit einer Hypertriglyzeridämie bewirken (wahrscheinlich Kombination aus Insulinsekretionshemmung und Insulinresistenz).

Literatur unter mmw.de

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische Chemie, Kraepelinstr. 10, D-80804 München und Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Schwabing, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Suchtmedizin, Nuklearmedizin, Kölner Platz 1, D-80804 München, E-Mail: schaaaf@mpipsykl.mpg.de

Fazit für die Praxis

Viele Medikamente verschlechtern einen bestehenden Diabetes mellitus bzw. sind potenziell diabetogen. Während Thiazide und Betablocker als diabetogen gelten, werden für ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker protektive Effekte postuliert. Betablocker erhöhen die Insulinresistenz und reduzieren die Insulinfreisetzung aus der Betazelle – nicht selektive vermutlich stärker als selektive Betablocker.

Therapieziel unter einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist eine normnahe Einstellung des sekundären Diabetes mellitus. Bei einmaliger oraler Prednisolongabe am Morgen gilt die 6-Stunden-Regel: maximale Blutglukoseerhöhung nach 6 Std., Dauer der Blutglukoseerhöhung ca. 6 Std.

Trizyklische Antidepressiva haben eine gewichtssteigernde Wirkung. Metabolische Überlegungen und bereits bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patienten sollten bei der Wahl des Antipsychotikums stets berücksichtigt werden.

Keywords

Worsening of Glucose Metabolism, Demasquerade of Drug Induced Diabetes Mellitus

Secondary diabetes mellitus – Type 3 diabetes mellitus – Drug induced diabetes mellitus – Metabolic effects of Beta blockade – Glucocorticoids – Antidepressants – Antipsychotics

ACHTUNG:

Hier muss der Dummy durch eine Anzeige ersetzt werden !!