

Typ-2-Diabetes mellitus

Zeitgemässe Behandlung von Risikofaktoren und Komorbiditäten

Dass die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus über das Anstreben einer adäquaten Blutzuckerkontrolle hinausgeht, steht heute ausser Frage. Zusätzliche Risikofaktoren müssen gesucht und minimiert werden, Ko- und Folgeerkrankungen sollten erkannt und adäquat behandelt werden. Zahlreiche existierende Richtlinien und Empfehlungen versuchen zwar, die bestehende Evidenz zu sichten und Empfehlungen abzugeben, in der täglichen praktischen Arbeit des Grundversorgers erweisen sie sich allerdings oft als zu umfangreich und wenig praxisorientiert.

Der folgende Artikel soll dazu dienen, anhand einiger wichtiger Fragen über die Risikofaktoren und Komorbiditäten von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu informieren sowie knappe Empfehlungen zu deren Erfassung und Behandlung abzugeben.

Adipositas

Der gleichzeitigen Behandlung einer Adipositas kommt bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus natürlich grosse Bedeutung zu – kann dadurch doch eine Reduktion der Insulinresistenz und Stabilisierung der Glukosekontrolle erreicht werden, nebst der weiteren (nicht Glukose abhängigen) Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils.

Welches sind die Behandlungsschritte zur Adipositasbehandlung bei Patienten mit Diabetes?

An unserer Klinik verfolgen wir die Strategie, die Adipositas mittels eines Stufenschemas anzugehen. Jeder Patient wird von Beginn der Diabetesbehandlung auch in einer intensiven Ernährungsberatung nicht nur geschult, sondern auch in seinem Alltag begleitet, um ihn in der fokussierten Kalorienreduktion – in erster Linie Kohlenhydratreduktion – zu unterstützen, parallel zu einer Motivation zur vermehrten Bewegung. Als nächste Stufe, häufig aber bereits mit der initialen Ernährungsberatung zusammen wird die antidiabetische Therapie angepasst, so dass in erster Linie Medikamente zum Einsatz kommen, welche die Bemühungen zur Gewichtsreduktion unterstützen. Nach der Metformingabe sind hier in erster Linie GLP-1 Rezeptoragonisten und SGLT-2 Hemmer zu verwenden.

Welches ist der Platz der bariatrischen Chirurgie bei Patienten mit Diabetes?

Als dritte Stufe wird – bei BMI über 35 kg/m² sowie Erfolglosigkeit der oben genannten Therapien – frühzeitig an eine bariatrische Chirurgie gedacht. Mehrere grosse randomisierte Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass diese in der Behandlung des Diabetes mellitus der konservativen Therapie signifikant überlegen ist. Sie



PD Dr. med.
Philipp A. Gerber
Zürich

Dr. med. Roger
Schneider
Zürich

Prof. Dr. med.
Roger Lehmann
Zürich

sollte in einem nicht zu späten Stadium der Erkrankung durchgeführt werden, da sie dann bezüglich Diabetes deutlich wirksamer ist – die Wirksamkeit beruht sowohl auf gewichtsabhängigen als auch gewichtsunabhängigen Effekten.

Arterielle Hypertonie

Hypertonie ist ein weit verbreitetes Problem in der Behandlung von Menschen mit Diabetes. Bei fast 40% der Patienten mit Typ-2-Diabetes liegt die Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits vor.

Wie soll der BD gemessen werden?

Sitzend, Füsse am Boden, nach 5' Ruhezeit. Die Manschetten-Grösse muss dem Armumfang angepasst sein. Bei Verdacht auf Weisskittel-Hypertonie soll eine 24 h Blutdruck Messung durchgeführt werden. Gerade bei älteren Patienten soll auch der Blutdruck im Stehen gemessen werden, um orthostatische Probleme frühzeitig zu erkennen.

Wann soll der Blutdruck gemessen werden und wann fange ich mit der Therapie an?

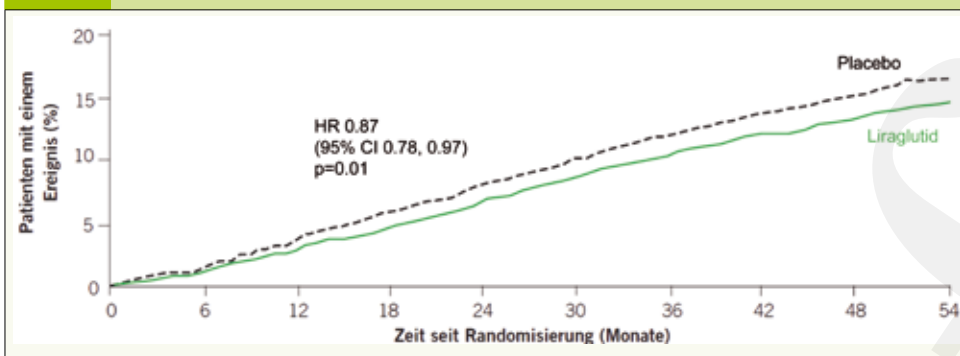
Gemessen wird bei jeder Konsultation. Neben dem Lebensstil (Gewichtsreduktion, regelmässige Bewegung, gesunde Ernährung, Alkoholgenuß nur moderat) kommt der frühzeitigen pharmakologischen Behandlung eine grosse Bedeutung zu: Bei einem wiederholt (> als an 1 Tag) gemessenen Blutdruck von >140 mm Hg systolisch bzw. >90 mm Hg diastolisch soll eine pharmakologische Behandlung begonnen werden. Beträgt der Blutdruck wiederholt >160 mm Hg systolisch soll bereits zu Beginn eine Kombinationstherapie (2 Substanzklassen) eingesetzt werden.

Was ist der Zielblutdruck?

Grundsätzlich soll der systolische Blutdruck bei Patienten mit Diabetes <140 mm Hg und der diastolische Blutdruck <90 mm Hg betragen. In ausgewählten Patienten (höheres kardiovaskuläres Risiko, Nephropathie) kann ein Ziel von <130 mm Hg bzw. dia-

ABB. 1

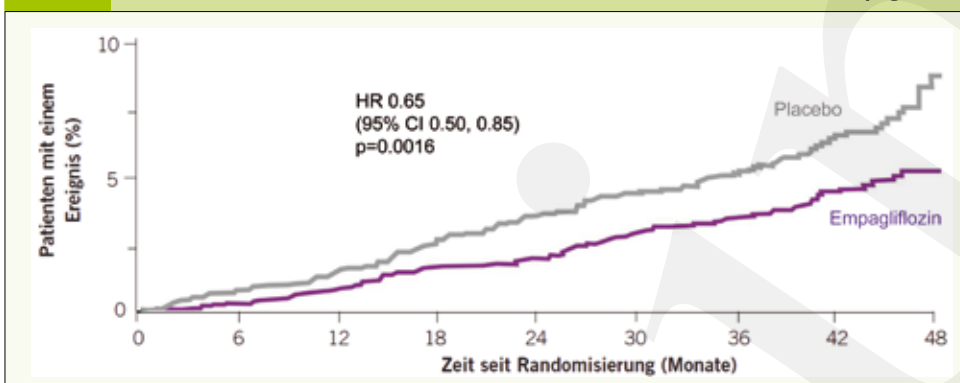
Reduktion des kardiovaskulären Endpunktes (3 Punkt MACE: kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und Apoplexie) bei randomisierter Gabe von Liraglutid



(Adaptiert nach Marso et al., NEJM 2016)

ABB. 2

Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei randomisierter Gabe von Empagliflozin



(Adaptiert nach Zinman et al., NEJM 2015)

stolisch <80 mm Hg angestrebt werden unter Vermeidung einer Hypotonie.

Welches Medikament soll gewählt werden?

Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigen ACE Hemmer und Sartane die beste Evidenz zur Blutdrucksenkung. Bezüglich Mortalität haben ACE-Hemmer die besseren Daten. Diese beiden Substanzen sollen auch bei vorhandener Albuminurie ohne bekannte Hypertonie eingesetzt werden. Kreatinin und Kalium sollen hierunter regelmässig monitorisiert werden. Bei fehlender Nierenerkrankung kann eine Monotherapie aus einem ACE Hemmer, einem Sartan oder einem Kalzium-Antagonisten bestehen. Sollte eine Kombinationstherapie gewünscht sein, kann ein ACE Hemmer mit einem Kalzium-Antagonisten kombiniert werden (ACCOMPLISH Studie, besser als die Kombination mit Thiazid). Eine Kombinationstherapie ACE Hemmer/Sartan wird nie empfohlen.

Dyslipidämie

Wie oft soll ein Lipidprofil bestimmt werden?

Die regelmässige (jährliche) Bestimmung eines Lipidprofils gehört zur Betreuung und Behandlung von Patienten mit Diabetes – unabhängig von der Blutzuckereinstellung bzw. dem übrigen kardiovaskulären Risiko.

Wie wird die Risikoeinteilung bei Patienten mit Diabetes gemacht?

Auch bei Patienten mit Diabetes steht die adäquate Beurteilung und Behandlung des LDL-Cholesterins im Zentrum der Lipidkon-

trolle. Die neuen Richtlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) von 2016 wie auch der schweizerischen AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose) rechnen Patienten mit Diabetes, welche bereits an Endorganschäden (d.h. diabetischen Folgeerkrankungen wie etwa Nephropathie mit Albuminurie) leiden, zur Patienten-Gruppe «sehr hohes Risiko». Die ESC-Guidelines rechnen hierzu auch Diabetes-Patienten, welche einen zusätzlichen Hauptrisikofaktor aufweisen, wie etwa Nikotinkonsum, art. Hypertonie oder Dyslipidämie (also fast alle Patienten mit Typ-2-Diabetes). Alle übrigen Patienten sind gemäss ESC Guidelines der Kategorie «hohes Risiko» zuzuordnen, ausser sie qualifizieren aus anderen Gründen (etwa bestehende koronare Herzkrankheit oder deutlich eingeschränkte Nierenfunktion) sowieso für die Kategorie «sehr hohes Risiko».

Welches sind die Behandlungsziele?

Entsprechend der Einteilung in eine Risikokategorie wird dann das Behandlungsziel festgelegt, mit dem Initiieren einer medikamentösen The-

rapie (in erster Linie Statin). Die Zielwerte liegen bei <1.8 mmol/l (Kategorie sehr hohes Risiko) bzw. <2.6 mmol/l (hohes Risiko).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Gibt es Routine-Abklärungen bei Patienten mit Diabetes?

Während eine routinemässige aktive Suche kardiovaskulärer Erkrankungen (abgesehen von der anamnestischen und klinischen Erfassung) beim asymptomatischen Patienten mit Diabetes nicht empfohlen wird, spielt – wie bereits ausgeführt – die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren eine entscheidende Rolle. Neben der Behandlung von Blutdruck und Serumlipiden sei hier noch die Frage der Aspiringabe und der Wahl spezifischer Antidiabetika erörtert.

Sollen Patienten mit Diabetes mit Aspirin behandelt werden?

Während die Aspiringabe zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Diabetes ausser Diskussion steht, erlauben Studiendaten nach wie vor keine sicheren Empfehlungen hinsichtlich Primärprophylaxe. Einen sinnvollen pragmatischen Ansatz verfolgen die Richtlinien der amerikanischen Diabetesgesellschaft, welche nahelegen, Diabetes-Patienten mit erhöhtem Risiko (wozu die meisten Männer im Alter über 50 Jahren und Frauen über 60 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor gezählt werden) und ohne erhöhtes Blutungsrisiko zu behandeln. Bei jüngeren Patienten wird von einer Aspirintherapie abgeraten, falls keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen – sind solche vorhanden, sollte individuell entschieden werden.

Beeinflusst eine kardiovaskuläre Erkrankung die Wahl der Antidiabetika?

Eine wichtige Bedeutung hat über die letzten Jahre die Wahl der antidiabetischen Therapie gewonnen im Falle vorliegender kardiovaskulärer Erkrankungen. Sowohl bei der Behandlung mit GLP-1 Rezeptoragonisten (Liraglutid, Victoza® – Abb. 1) als auch mit SGLT-2 Hemmern (Empagliflozin, Jardiance® – Abb. 2) konnte eine signifikante Verbesserung des kardiovaskulären Endpunktes in randomisierten Studien nachgewiesen werden. Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) empfiehlt daher, bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung diese Substanzen als Zweitmedikation frühzeitig mit Metformin zu kombinieren und gegenüber anderen Substanzen zu bevorzugen. Zusätzlich zu den genannten kardiovaskulären Effekten profitiert der Patient bei dieser Medikation von einer positiven Beeinflussung des Körpergewichtes und des Blutdrucks, sowie geringem Hypoglykämierisiko.

Nephropathie und Niereninsuffizienz

Wie präsentiert sich die Nephropathie und gibt es Risikofaktoren?

Die diabetische Nephropathie (DNP) manifestiert sich durch das Auftreten einer Albuminurie und Reduktion der eGFR (ml/min). Die Albuminurie ist normal bei einem Wert <30 mg/Tag oder 20 µg/min in einem Sammelurin. Bei 30 bis 300 mg/Tag spricht man von einer moderat erhöhten Albuminurie («Mikroalbuminurie»). Über 300 mg/Tag wird als schwere Albuminurie («Makroalbuminurie» oder Proteinurie) bezeichnet. Üblicherweise (da einfacher zu messen) verwendet man den Albumin/Kreatinin Quotienten (ACR). Werte zwischen 3 bis 30mg/mmol (Albumin/Kreatinin) entsprechen einer Albumin-Exkretion von 30 bis 300 mg/Tag. Risikofaktoren für eine Nephropathie sind genetische Vorbelastung, Alter und Bluthochdruck sowie Ethnie, Adipositas und Rauchen. Die Diagnose einer diabetischen Nephropathie kann gestellt werden, wenn eine Albuminurie und/oder eine reduzierte GFR bei fehlenden anderen Gründen (als der Diabetes-Erkrankung) vorhanden ist. Es existiert ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nephropathie und einer diabetischen Retinopathie (DRP). Dies zeigt sich vor allem beim Typ 1 Diabetes. Beim Typ-2-Diabetes ist die Koinzidenz weniger ausgeprägt. Bei neu entdeckter Albuminurie soll jedoch stets auch nach weiteren Ursachen gesucht werden, insbesondere wenn eine diabetische Retinopathie fehlt.

Wie oft soll gescreent werden?

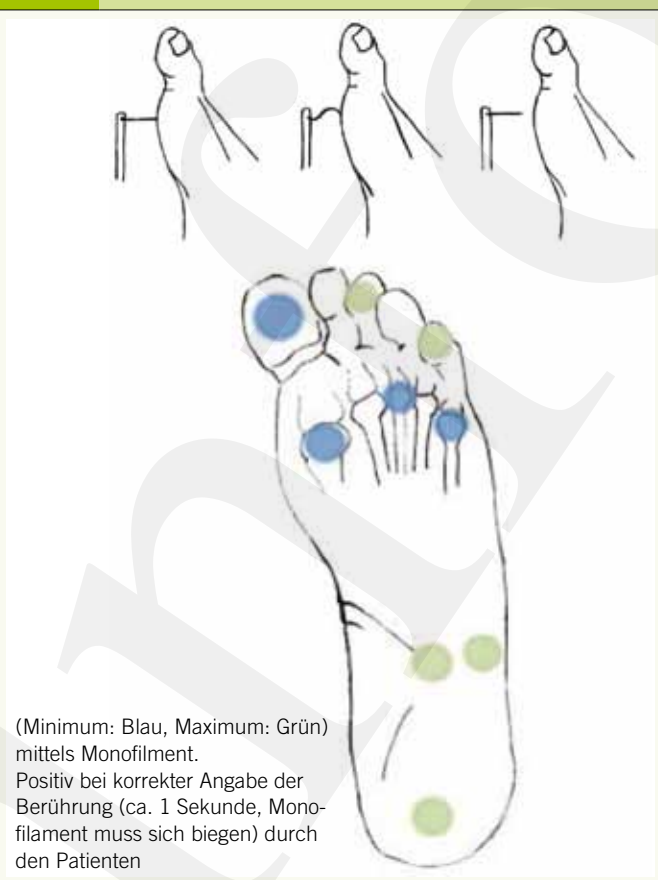
Beim Typ 2 Diabetiker bei Diagnosestellung und danach jährlich - zudem soll auch bei Neudiagnose einer Hypertonie eine Albuminurie gesucht werden. Zusätzlich bestimmt man Serum-Kreatinin und die eGFR.

Zu welcher Tageszeit soll gescreent werden?

Die besten prädiktiven Proben erhält man in einem morgendlichen Spoturin.

Bei erhöhter ACR soll in mindestens 2 weiteren, zeitlich getrennten Tests über die nächsten 3–6 Monate das Resultat bestätigt werden. Die ACR kann falsch positiv sein bei folgenden Zuständen: körperliches Training in den letzten 24h, Infektion, Fieber, Herzinsuffizienz, ausgeprägte Hyperglykämie, ausgeprägte Hypertension, Nikotin und Menstruation.

ABB. 3 Technik und zu prüfende Stellen



(Gemäss SGED adaptiert nach Singh et al., JAMA 2005)

Wie behandelt man die Albuminurie?

Essentiell ist eine optimale Glukose-Kontrolle und die Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Sartan (bei Nebenwirkungen), auch bei Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie.

Die neue Stoffklasse der Natrium-Glukose Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer reduziert das Fortschreiten der Nephropathie (EMPA Reg Studie), insbesondere bei einer eGFR zwischen 30–60 ml/min. Die Zulassung liegt aktuell in der Schweiz noch bei einer eGFR > 45ml/min. Auch die GLP-1 Rezeptoranaloga konnten in der LEADER Studie das Fortschreiten der Nephropathie reduzieren. Der optimale Therapieapproach liegt in einer Kombination aus guter Blutzucker- und Blutdruckkontrolle sowie Kontrolle der Lipide und der Adipositas (Steno 2 Trial).

Bei einer GFR <30 ml/min muss zwingend eine nephrologische Fachperson zur frühzeitigen Evaluation eines Nierenersatzverfahrens beigezogen werden. Dies soll auch bei plötzlicher Verschlechterung der GFR oder ätiologischer Unsicherheit geschehen.

Gibt es eine Primärprävention?

ACE Hemmer oder Sartane sind bei Diabetikern ohne Hypertonie oder pathologische ACR nicht empfohlen.

Die Dosis aller Medikamente muss bei Nephropathie und bei GFR < 45–60 ml/min überprüft werden.

Bei manifester Niereninsuffizienz sind orale Antidiabetika gemäss Vorgabe im Kompendium anzupassen. Bei einer GFR < 30 ml/min kommen oral nur noch DPP4 Hemmer zum Tragen. Ansonsten muss mit Insulin therapiert werden.

TAB. 1

Zusammenfassung der Untersuchungen von Risikofaktoren und Spätfolgen des Diabetes

Was	Wie oft	Bemerkung
HbA _{1c}	Alle 3 Monate	Bei stabilem Verlauf auch halbjährlich – Häufigkeit je nach Zielbereich
Blutdruck	Bei jeder Konsultation	Therapiebeginn bei Werten > 140/90 mmHg
Lipide	Jährlich	Nach Therapie-Anpassung erneute Messung
Albuminurie	Jährlich	– Bei Verschlechterung rechtzeitige Überweisung an den Nephrologen – eGFR bei Diabetes-Erstdiagnose, danach bei stabilem Verlauf jährlich
Augenuntersuchung	Jährlich	Erstes Mal bei Erstdiagnose
Fusskontrolle	Jährlich (ausführlich)	Bei Risikopatienten: Kurzkontrolle bei jeder Konsultation
Lifestyle-Consulting	Bei jeder Konsultation	Hinsichtlich: Rauchen, Gewicht, Ernährung, Bewegung

Neuropathie

Wie diagnostiziere ich eine Neuropathie?

Die diabetische Neuropathie ist eine Ausschlussdiagnose. Bei typischen Symptomen (klinischer Untersuchung mit Reduktion der Sensorik und / oder möglichem Ulkus) und symmetrischer Manifestation bei Diabetikern und Abwesenheit einer anderen möglichen Ätiologie braucht es meist keine weiteren diagnostischen Schritte. Die klinische Manifestation zeigt sich am frühesten durch den Verlust des Vibrationssinns und der reduzierten Propriozeption. Mögliche Differentialdiagnosen sind zu bedenken: z.B. Polyneuropathie bei Äthylismus oder Vitamin B12 Mangel.

Die Diabetesdauer und die Ausprägung der Hyperglykämie sind die relevantesten Faktoren, die zur Entwicklung einer Neuropathie beitragen. Jedoch spielen auch Dyslipidämie, Hypertonie sowie Rauchen eine Rolle.

Wie oft soll gescreent werden?

Beim Typ 2 Diabetiker bei Diagnosestellung. Danach ist der jährliche Screening-Untersuchung mittels 128 Hz Stimmgabel, 10 g Monofilament (Abb. 3) und Reflexprüfung essentiell. Bei jeder Konsultation eines Patienten mit reduzierter Wahrnehmung des Monofilamentes oder eines Vibrationssinnes < 4/8 sollen kurz die Füße angeschaut werden. Der Patient soll täglich seine Füße inspizieren. Bei einer Polyneuropathie sind zudem die Schuhe sowie Einlagen zu beurteilen.

Bei Patienten mit Neuropathie soll immer auch nach autonomen Dysfunktionen gefragt werden (z.B. Symptome einer Gastroparese). Bei der schmerzhaften Neuropathie kommen diverse Antidepressiva und auch Antikonvulsiva zum Einsatz – im Vordergrund stehen Pregabalin (Lyrica®) und Duloxetine (Cymbalta®).

Diabetische Retinopathie

Wie sollen Patienten gescreent werden?

Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen schon zum Zeitpunkt der Diagnose ophthalmologisch untersucht werden. Danach können bei fehlender Retinopathie die Augenuntersuchungen jedes Jahr (in Ausnahmefällen alle 2 Jahre) stattfinden. Bei diabetischer Retinopathie sind immer jährliche oder häufigere Untersuchungen angezeigt. Frauen mit Diabetes, welche eine Schwangerschaft anstreben, sollten präkonzeptionell bereits ophthalmologisch untersucht werden sowie während der Schwangerschaft, da sich eine Retinopathie in der Schwangerschaft verschlechtern kann.

Schlussfolgerungen

Die Behandlung von Patienten mit Diabetes beinhaltet stets auch die frühzeitige Erfassung und Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie möglicher diabetischer Folgeerkrankungen (Tab. 1). Eine solche umfassende Therapie ermöglicht heute vielen Patienten ein Leben mit Diabetes, welches verschont bleibt von möglichen Spätfolgen der Erkrankung.

PDDr. med. Philipp A. Gerber¹

Dr. med. Roger Schneider²

Prof. Dr. med. Roger Lehmann¹

¹Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung

²Klinik für Nuklearmedizin

UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

philipp.gerber@usz.ch

Interessenskonflikt: Philipp A. Gerber hat Beratungs-/Referenten-honorare von Novo Nordisk, Sanofi und Astra Zeneca erhalten. Roger Lehmann hat Beratungs-/Referenten-honorare von Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier und Astra Zeneca erhalten. Roger Schneider hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu deklarieren.

Take-Home Messages

- ◆ Bei Vorliegen von Adipositas und BMI > 35 kg/m²: Rechtzeitige Evaluation einer bariatrischen Chirurgie
- ◆ Blutdruck-Zielbereich mehrmals jährlich kontrollieren; bei BD > 160 mmHg systolisch schon zu Beginn Kombinationstherapie
- ◆ Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gehören zur kardiovaskulären Hochrisiko-Population – mit entsprechenden Folgen für die lipidsenkende Therapie
- ◆ Aufgrund positiver Endpunktdaten werden GLP-1 Rezeptoragonisten und SGLT-2 Hemmer für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder einer reduzierten Nierenfunktion (etwa ¼ aller Patienten mit Typ-2-Diabetes haben eine e-GFR < 60 ml/min) bevorzugt verwendet
- ◆ Bei Absinken der eGFR: Frühzeitig Überweisung an den Nephrologen (spätestens bei einer eGFR von 30 ml/min)
- ◆ Neben der peripheren Neuropathie auch an Symptome der autonomen Neuropathie denken!
- ◆ Der Hinweis auf einen Bericht für das Strassenverkehrsamt ist jeweils eine gute Erinnerung für das jährliche Retinopathie-Screening (bitte auch schriftliche Befunde der ophthalmologischen Untersuchung verlangen)