

Diabetes mellitus - Ursachen, Epidemiologie, Behandlungsmöglichkeiten und Folgeschäden der Erkrankung

Hellmut Mehnert

4. aktualisierte und überarbeitete Auflage
November 2017

Helmholtz Zentrum München,
Diabetesinformationsdienst München (Hrsg.)



DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

Der Autor:

**Prof. Dr. Hellmut Mehnert
Institut für Diabetesforschung am
Helmholtz Zentrum München,
Ingolstädter Landstr. 1,
85764 Neuherberg bei München**

Postanschrift:

**Prof. Dr. Hellmut Mehnert
Drosselweg 16
82152 Krailling**

November 2017

DOI: 10.15134/2014M0001

www.diabetesinformationsdienst-muenchen.de

Vorwort

Als große Volkskrankheit, die sich immer weiter ausbreitet, steht Diabetes mellitus im Fokus des Helmholtz Zentrums München. Obwohl bekannt ist, dass Lebensstilfaktoren in Kombination mit bestimmten Genen zu Diabetes führen können, sind die genauen Entstehungsmechanismen noch nicht hinreichend erforscht. Das **Helmholtz Zentrum München** beschreitet daher neue Wege in der Diabetesforschung: Durch die Kombination verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wie Molekularbiologie, Genetik, Epidemiologie, Immunologie oder Stammzellforschung wird erstmalig ein umfassendes Verständnis der komplexen Erkrankung möglich, was letztlich zu völlig neuartigen Ansätzen für Therapie, Diagnose und Prävention führen wird.

Die Erkenntnisse und das Wissen aus unserer Diabetesforschung sollen möglichst schnell und direkt dem Menschen zugute kommen. Dazu hat das Helmholtz Zentrum München den **Diabetesinformationsdienst München** eingerichtet. Er bietet aktuelle, wissenschaftlich geprüfte Information aus allen Bereichen der Diabetesforschung und Medizin in verständlich aufbereiteter Form über das Internet an. Über die Veranstaltung von Patientenforen trägt der Diabetesinformationsdienst zudem zu Austausch und Vernetzung von Patienten mit Medizinern und Wissenschaftlern sowie untereinander bei. Wissenschaftliche und finanzielle Unterstützung erhält er durch das **Deutsche Zentrum für Diabetesforschung**.

Aus Anlass des 50. Jubiläumskongresses der Deutschen Diabetes Gesellschaft hat der Diabetesinformationsdienst 2014 einen Sonderdruck als Zusammenfassung des medizinischen Wissens über Diabetes mellitus herausgegeben. Dieser liegt nun in seiner aktualisierten vierten Auflage vor. Sein Autor, **Prof. Dr. Hellmut Mehner**t, ist eine Ikone in der deutschen Diabetesforschung. Mehner ist Gründungsmitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft und Mitglied im Beraterkreis des Diabetesinformationsdienstes München.

Für die Überlassung des Manuskripts und die Aktualisierung für die vierte Auflage sei Herrn Prof. Mehner an dieser Stelle ganz herzlich gedankt.

Sonja Opitz
Helmholtz Zentrum München
Leiterin Abteilung Kommunikation

Ulrike Koller
Helmholtz Zentrum München
Abteilung Kommunikation,
Informationsdienste

Diabetes mellitus - Ursachen, Epidemiologie, Behandlungsmöglichkeiten und Folgeschäden der Erkrankung

Einführung

Der Mangel an körpereigenem Insulin steht im Mittelpunkt des Diabetes mellitus. Dies gilt sowohl für den Typ-1-Diabetes, bei dem es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, als auch für den Typ-2-Diabetes, bei dem nur in den Vorstadien noch genügend und kompensatorisch anfangs überschüssig Insulin produziert wird („Prädiabetes“). Aber eine angeborene Insulinresistenz und ein zunehmendes Defizit der endogenen Insulinproduktion bewirken dann doch einen ständig zunehmenden relativen Insulinmangel und die Manifestation der Erkrankung.

Hinzu kommen beim Typ-2-Diabetes eine Mehrsekretion des hyperglykämisierenden Glucagons (verstärkte Neubildung von Glukose in der Leber) und eine - allmählich bis hin zum programmierten Zelltod führende Ablagerung des Peptidhormons Amylin in den fortschreitend degenerierenden Inselzellen.

Störungen am Zinktransporter-System in der Beta-Zelle sind offenbar beiden Diabetestypen gemeinsam. Beide nehmen weltweit rasant zu. Der sekundäre Diabetes, der z.B. aufgrund einer Schädigung der Bauchspeicheldrüse entstanden ist, wird neuerdings Typ-3-Diabetes genannt, ebenso wie die verschiedenen MODY-Typen und andere (auch als „andere Diabetesformen“ bezeichnet). Hinzu kommt noch der in erschreckendem Maße zunehmende Gestationsdiabetes (inzwischen sicherlich bis zu zehn Prozent aller Schwangeren).

Typ-1-Diabetes

Für die Entstehung des Typ-1-Diabetes spielt das körpereigene Abwehrsystem, das Autoimmunsystem, eine ganz entscheidende Rolle. Dieses Abwehrsystem ist auch von erblichen Faktoren (HLA-System) abhängig, wenngleich die Vererbung des Typ-1-Diabetes nicht so penetrierend erfolgt wie die des Typ-2-Diabetes. Neuere Studien an eineiigen

Zwillingen, von denen einer einen Typ-1-Diabetes aufwies, haben allerdings gezeigt, dass die Erkrankung auch des zweiten Zwillings nicht nur wie bisher angenommen etwa 35 Prozent, sondern immerhin 60 Prozent beträgt. Bei Typ-2-Paaren beträgt die Konkordanz allerdings annähernd 100 Prozent.

Im Blut frisch erkrankter Typ-1-Diabetiker finden sich in fast allen Fällen verschiedene Antikörper, die - sozusagen „irrtümlich“ - gegen körpereigenes Gewebe, nämlich gegen die Insulin-produzierenden Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, gerichtet sind (sog. Typ 1a). Vor allem aber werden diese Zellen in der Bauchspeicheldrüse durch aus dem Blut eingedrungene Lymphozyten geschädigt. Gegen die für das Inselgewebe zerstörerischen T-Zellen setzt die Gruppe von Prof. Anette-Gabriele Ziegler mit verheißungsvollem präventivem Ansatz spezifische Antikörper ein.

Endgültige Ergebnisse gilt es abzuwarten, auch im Hinblick auf die Auswirkungen einer oralen oder nasalen „Impfung“ mit Insulin, bevor sich der Typ-1-Diabetes manifestiert, oder auch zur Sekundärprävention.

Typ-2-Diabetes

Beim Typ-2-Diabetes liegen die Dinge anders. In den meisten Fällen sind es äußere Faktoren, die ganz entscheidend zum Ausbruch eines Diabetes beitragen: Hier dominieren Übergewicht und Bewegungsmangel. Dies ist kein Widerspruch zu den obigen Feststellungen, dass auch die Vererbung eine wichtige Rolle spielt. Nur kann man - im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes - durch Beherrschung der genannten Risikofaktoren den Ausbruch eines Diabetes häufig verhindern oder doch wenigstens hinausschieben.

Mit zunehmendem Übergewicht steigt das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, auf ein Vielfaches an. 85 Prozent dieser Diabetiker sind mehr oder weniger deutlich übergewichtig oder sogar adipös (BMI über 30). Infolge Fettleibigkeit und Bewegungsmangel reicht die Produktion von Insulin bald nicht mehr aus. Je fetthaltiger die Körpergewebe wie Muskeln, Leber und Fettgewebe werden, desto schwerer tut sich das vorhandene Insulin, den gewünschten Effekt im Sinne einer Blutzuckersenkung und einer Kontrolle des Fett- und Eiweißstoffwechsels zu bewirken.

Die erbliche Insulinresistenz findet man mitunter auch bei völlig normalem Körpergewicht, sie wird aber durch das Übergewicht verstärkt. Speziell das viszerale Fett in der Bauchhöhle führt zu einer ungünstigen Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut, die verschiedene schädigende Einflüsse ausüben, unter anderem auch – wie man jetzt weiß – im Sinne der Entstehung einer Fettleber. Wichtig dabei ist, dass vor allem das Bauchfett problematisch ist, während der „Hüftspeck“ im Hinblick auf die Entstehung des Diabetes und seiner Folgeschäden offenbar weniger gefährlich ist.

Auch das Gehirn reagiert auf die Besonderheiten dieses metabolisch-vaskulären Syndroms. Bewegungsmangel fördert die Insulinresistenz, auch später bei einer eventuell erforderlichen Insulintherapie mit dann hohen Insulindosen, wie sie für den Typ-2-Diabetes charakteristisch sind.

Prädiabetes

Man muss wissen, dass fast 95 Prozent aller Diabetiker Typ-2-Patienten sind, so dass der ältere, übergewichtige Diabetiker der „klassische“ Patient in Klinik und Praxis ist. Von praktischer Bedeutung ist

aber auch, dass die Insulinresistenz schon bei den sog. „Prädiabetikern“ (s.o.) mit Bauchfettsucht, erhöhtem Blutdruck, Gerinnungsstörungen, Fettleber, zerebralen Störungen, beeinträchtigter Glukosetoleranz sowie mit erhöhten Blutfettwerten einhergeht. Deswegen entwickeln viele Menschen noch vor Ausbruch des Diabetes bereits vaskuläre Schäden, vor allem am Herzen.

Für dieses „metabolische“ oder „metabolisch-vaskuläre Syndrom“ wurden internationale Kriterien festgelegt, die besonders auf den Taillenumfang abzielen: Männer sollten möglichst nicht mehr als 94 cm, Frauen nicht mehr als 80 cm Bauchumfang aufweisen; andernfalls ist die Anhäufung von Bauchfett der wichtigste Hinweis auf ein metabolisch-vaskuläres Syndrom. Im Übrigen gibt es auch – im Gegensatz zu diesen sehr strengen Kriterien – „mildere“ Vorgaben für die Existenz einer sogenannten androiden Fettsucht. Mindestens zwei der folgenden vier Faktoren sollten ebenfalls krankhaft verändert sein, um die Diagnose zu sichern: Die Triglyzeride, das „gute“ HDL-Cholesterin, der Blutdruck und natürlich der Blutzucker.

Der wichtigste, weil bekannteste und für den Stoffwechsel bedeutendste Effekt des Insulins wird am Blutzucker gemessen, der nüchtern (Plasma-Glukose) möglichst unter 110 mg/dl liegen sollte (=untere Grenze der sog. „gestörten Nüchternglukose“). Für das HbA_{1c} gelten - nach Angaben der American Diabetes Association - Werte von 5,7 bis 6,4 Prozent als Prädiabetes, darüber hinaus als manifester Diabetes. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt aber zu Recht für die Diagnose „Prädiabetes“ nach wie vor den verlässlicheren oralen Glukosetoleranz-Test.

gewicht ist zu Beginn der Erkrankung meist normal, der Blutzucker ist natürlich erhöht, es kommt aber zu einer zusätzlichen Neigung zur Fettstoffwechselentgleisung (Ketoazidose). Als Therapie wird immer und sofort Insulin zu spritzen sein.

Ganz anders sind die Verhältnisse beim Typ-2-Diabetes. Dieser entsteht meist (aber nicht immer) nach dem 40. Lebensjahr und ist begleitet von einer erheblichen erblichen Penetranz. Wie erwähnt besteht fast immer ein Übergewicht; eine Ketoazidose ist auch bei deutlich erhöhten Blutzuckerwerten eher seltener.

Für alle Blutzuckermessungen zur Diagnostik gilt, dass nur noch Plasmaglukose (intravenös) Verwendung finden soll. Ab 6,5% HbA_{1c} und bei mehr als 126mg/dl Nüchternglukose liegt in jedem Fall ein manifester Diabetes vor.

Natürlich steht im Vordergrund auch das Vorstadium der Erkrankung, das erwähnte metabolisch-vaskuläre Syndrom mit der Insulinresistenz sowie mit einer fortschreitenden Insulinsekretionsstörung - oft kombiniert mit hohem Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen (Dyslipoproteinämie und Fettleber), Gerinnungsstörungen, Übergewicht und frühzeitiger Arteriosklerose an den großen Gefäßen.

Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Charakteristische Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes sind folgende: Der Typ-1-Diabetes beginnt meist (aber nicht immer) im Kindes- und Jugendalter, die Erbanlagen haben eine relativ geringe Durchschlagskraft (s.o.). Das Körper-

Typ-2-Patienten sind anfänglich mit Ernährungs- und Bewegungstherapie und später gemäß den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft

und der American Diabetes Association mit Metformin zu behandeln (s.u.).

Bei etwa zehn Prozent der Typ-1-Diabetiker muss man mit dem späteren Hinzutreten eines Typ-2-Diabetes rechnen, was man am ehesten an der zunehmenden Insulinresistenz (mit Übergewicht) vermuten oder erkennen kann. Hier spricht man dann von „Double Diabetes“. Immerhin 50 Prozent aller Typ-1-Diabetiker werden im Laufe ihres Lebens übergewichtig oder adipös - mit oder ohne zusätzlichem Typ-2-Diabetes - und haben dann eine besonders schlechte Prognose.

Epidemiologie und Prävention

Die epidemiologischen Daten des Diabetes sind erschütternd: An die acht Millionen Menschen - davon fast 95 Prozent mit einem Typ-2-Diabetes - haben nach Schätzungen in Deutschland einen bekannten manifesten Diabetes. Zwei bis drei Millionen haben einen noch unbekannt manifesten Diabetes und annähernd zehn Millionen weisen eine gestörte Glukosetoleranz (Blutzuckeranstieg

nach Belastung mit 75 g Glukose) oder eine gestörte Nüchternglukose (s.u.) auf: eine Stoffwechselstörung (Prädiabetes), die für 50 Prozent der Betroffenen ein Vorstadium des später manifesten Diabetes darstellt und die in jedem Falle Krankheitswert hat (bereits jetzt vermehrte kardiovaskuläre Schäden). Diese Zahlen sind aus mindestens fünf verschiedenen Gründen in ständiger Zunahme begriffen:

1. Die Menschen werden älter und erleben noch ihren Diabetes im Alter, den sie früher wegen vorzeitigen Todes nicht erlebt hätten.
2. Die Diagnostik der Zuckerkrankheit hat sich intensiviert, die Erkennung der Erkrankung erfolgt im Schnitt früher, und die Behandlung des Diabetes hat sich erheblich verbessert mit der Folge einer längeren Lebensdauer der Betroffenen.
3. Die genetische Komponente beider Diabetesformen bedingt eine gewisse verstärkte Weitergabe des diabetischen Erbgutes, auch dank der erheblich verbesserten prozentualen Quote der früher stark erhöhten perinatalen Sterblichkeit der Neugeborenen diabetischer Mütter (1-3 Prozent im Vergleich zu früher

mehr als 25 Prozent).

4. Die diagnostischen Kriterien wurden verschärft, da bereits bei niedrigeren Blutzuckerwerten, als man früher gedacht hatte, diabetische Folgeschäden auftreten. Hierdurch kommt es zu einer weiteren Erhöhung des Auftretens von neu hinzu diagnostizierten Diabetikern.

5. Ganz im Vordergrund stehen die beklagenswerten Verhältnisse im Hinblick auf die Überernährung und den Bewegungsmangel in der Bevölkerung. Dies gilt leider bereits auch zunehmend für das Kindes- und Jugendalter, wo wir immer öfter Typ-2-diabetische Patienten antreffen, die früher nach der damals gültigen Nomenklatur („Altersdiabetes“) - kaum beobachtet wurden.

Früherkennung des Diabetes

Die ständige Verbesserung der Früherfassung des Diabetes - vor allem des Typ-2-Diabetes - in Klinik und Praxis ist das Gebot der Stunde, wobei die geschilderten Risikofaktoren (wie die Typ-2-diabetische Familienvorgeschichte so-

wie die Bauchfettsucht und weitere Facetten des metabolisch-vaskulären Syndroms) besondere Hinweise auf die Notwendigkeit einer Frühdiagnose liefern. Dies gilt auch für den in ständiger Zunahme (s.o.) begriffenen Gestationsdiabetes (nach neuesten Ergebnissen, gemessen mit neuen verschärften Grenzwerten im oralen Glukosetoleranztest (OGTT), sollen sogar mehr als zehn Prozent aller Schwangeren erkranken).

Früherkennung und Behandlung sind lebenswichtig für die Mutter und besonders für das Kind. Außerdem weiß man, dass 50 Prozent aller Gestationsdiabetikerinnen später einen Typ-2-Diabetes entwickeln. Für das Kind gilt überdies: Sowohl ein zu niedriges als auch ein zu hohes Geburtsgewicht prädestinieren für ein metabolisch-vaskuläres Syndrom bzw. einen Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter.

Mit postprandialen Blutzuckermessungen erfasst man mehr Diabetiker als mit der Bestimmung des Nüchternwertes. Neue Bestrebungen gehen dahin, den HbA_{1c}-Wert (ab 6,5 Prozent manifester Diabetes) in die Diagnostik einzuführen, da diese Untersuchung zu jedem Zeitpunkt

unabhängig von Nahrungszufuhr und körperlicher Bewegung vorgenommen werden kann.

Präventionsstudien haben gezeigt, dass durch die Änderungen des Lebensstils bei Probanden mit gestörter Glukosetoleranz eine massive Verbesserung im Hinblick auf die Manifestationsrate des Typ-2-Diabetes zu erreichen ist. So wurden schon vor Jahren bei Prädiabetikern in zwei voneinander unabhängigen großen Studien in Finnland und in den USA jeweils 58 Prozent weniger manifeste Typ-2-Diabetiker durch eine Änderung des Lebensstils beobachtet im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der derartige Maßnahmen nicht so intensiv durchgeführt wurden. Auch nach Beendigung der Studien blieben die Vorteile in der Prüfgruppe erhalten, obwohl sich die Lebensbedingungen bei der Gruppen jetzt völlig angenähert hatten („metabolisches Gedächtnis“, s.u.).

Die durch Medikamente erzielte Besserung fällt demgegenüber insgesamt geringer aus (Metformin 30 Prozent, Acarbose 25 Prozent, mit Pioglitazon allerdings 72 Prozent). Die LookAHEAD-Studie konnte trotz des scheinbaren Fehlens einer

günstigen Einwirkung auf das kardiovaskuläre System durch Änderungen des Lebensstils nicht entkräften, dass sich ernährungs- und bewegungstherapeutische Maßnahmen vorteilhaft auf die Gesamtsituation von Typ-2-Diabetikern auswirken.

Auch für den Typ-1-Diabetes gibt es jetzt präventivmedizinische Ansätze. So wird in der Fr1da-Studie bayernweit im Rahmen der üblichen Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren mit Autoimmunmarkern auf das Vorkommen einer Prä-Typ-1-diabetischen Situation getestet. Die Eltern werden bei positivem Befund verständigt, um auf den Fall einer möglichen Manifestation vorbereitet zu sein. Ähnliche präventivmedizinische Maßnahmen sind inzwischen auch in Sachsen und Niedersachsen eingeleitet worden.

Ernährungstherapie („Diät“)

Während die Therapie des Typ-1-Diabetes relativ einfach und übersichtlich ist (intensivierte Insulintherapie, liberalisierte kaloriengerechte Ernährung), bieten

sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (fast 85 Prozent dieser Patienten sind übergewichtig) verschiedene therapeutische Aspekte. Sicherlich ist die Ernährungs- und Bewegungstherapie die zunächst anzustrebende Behandlung aller Typ-2-Patienten. Die anhaltende Kooperationsbereitschaft der Patienten ist jedoch leider gering, zudem besteht eine Progression des Typ-2-Diabetes vor allem im Hinblick auf das Insulinsekretionsdefizit der Bauchspeicheldrüse.

Die zusätzliche Gabe von Metformin mit seiner unter anderem auch appetithemmenden und gewichtsreduzierenden Wirkung vermag den so wichtigen Erfolg schon in der Anfangsphase des Typ-2-Diabetes zu verstärken. Um den Patienten zu demonstrieren, dass allein die durch ernährungs- und bewegungstherapeutische Maßnahmen erzielbare sofortige Gewichtsabnahme bereits zu einer Blutzucker- (und Lipid-) Senkung führt, soll man Metformin bei ungenügender Stoffwechseleinstellung frühzeitig als erstes orales Antidiabetikum einsetzen. Hier besteht in den Nationalen Versorgungsleitlinien völlige Überein-

stimmung bei den verschiedenen Fachgesellschaften.

Dennoch ist die Ernährungs- (und Bewegungs-)therapie die wichtigste Grundlage für die Behandlung des Typ-2-Diabetes. Im Grunde gilt es, dann folgende wichtige Anmerkungen zu beachten:

- 1.** Die Personenwaage ist wichtiger als die Küchenwaage. Noch so komplizierte diätetische Eskapaden in der Küche vermögen nicht den Wert der kaloriengerechten, das heißt bei Übergewichtigen unterkalorischen, das Körpergewicht senkenden Ernährung zu ersetzen, was allein mit der Personenwaage und mit dem Maßband zur Messung des Bauchumfangs festgestellt werden kann.

- 2.** Die Verteilung der Nährstoffe sollte gemäß neuester Empfehlungen 30 bis 35 Prozent Kohlenhydrate, 45 bis 50 Prozent Fett und 15 bis 20 Prozent Eiweiß an den Gesamtkalorien betragen. Die daraus resultierende eher kohlenhydratknapp, sowie fett- und eiweißreiche Kost soll sich der mediterranen Küche annähern mit reichlich Gemüse, Hülsenfrüchten, Obst und Salaten (Ballaststoffen), Ölen mit

mehrfach oder einfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Olivenöl) sowie magerem Fleisch, Fisch (Omega-3-Fettsäuren) und Magerquark als Eiweißträger.

Das wichtigste Gebot der Diabetesdiät liegt nach wie vor in der Forderung, den Kaloriengehalt der Kost im aufgezeigten Sinne im Vergleich zu den durchschnittlichen Ernährungsgewohnheiten der Bevölkerung zu reduzieren und den Übergewichtigen eine unterkalorische, also „kaloriengerechte“ Ernährung zu verordnen.

Im Grunde wäre also die Einhaltung einer „Diabetesdiät“ für jedermann zu empfehlen, auch wenn man den Fettanteil in jüngster Zeit wie gesagt deutlich anhebt (bis zu 50 Prozent der Gesamtkalorien). Verschiedene Studien haben nämlich gezeigt, dass mit einer fettreicheren Kost eine stärkere Gewichtsabnahme und eine günstigere Einwirkung auf den diabetischen Stoffwechsel erzielt werden kann als mit den bisher üblichen kohlenhydratreichen Diätformen.

3. So genannte Diabetiker-Lebensmittel sind entbehrlich und seit 2013 nicht mehr zugelassen. Es ist

zu bedenken, dass der Einsatz von Zuckeraustauschstoffen wie Fructose, Sorbit und Xylit keine Vorteile bringt, da diese Substanzen den gleichen Kaloriengehalt wie gewöhnlicher Zucker besitzen, Nachteile im Fettstoffwechsel bewirken und unangenehme gastrointestinale Nebenwirkungen aufweisen. Allenfalls kann man das Süßungsbedürfnis der Patienten mit kalorienfreien Süßstoffen, wie Zyklamat, Saccharin, Acesulfam, Aspartam oder Stevia decken. Reiner Zucker (Glucose, Saccharose) ist nicht völlig verboten, sondern bis zu zehn Prozent der Gesamtkalorien erlaubt, sollte aber sicherlich nicht in Getränken eingenommen werden, da sich dadurch der Blutzuckerspiegel postprandial sehr stark erhöht. Ballaststoffe sind hingegen, wie erwähnt, wichtig, weil sie die Blutzuckerkontrolle verbessern, die Insulinresistenz günstig beeinflussen und insgesamt der Entstehung von Atherosklerose (und Krebs?) vorbeugen.

Die wiederholte Schulung der Patienten ist gerade im Hinblick auf ernährungs- und bewegungstherapeutische Maßnahmen von großer Bedeutung, auch wenn die Mitarbeit der Patienten oft zu wünschen übrig

lässt. Alle großen Diabetes-Zentren bieten brauchbares Material zur Schulung der Patienten an. Wichtig wären natürlich auch intensive Schulungen von Prädiabetikern (s.o.), um Gefäßschäden und der Manifestation des Diabetes entgegenzuwirken. Dies stößt aber in der Praxis auf erhebliche Abrechnungsschwierigkeiten.

Bei massiv übergewichtigen Patienten (BMI größer als 40) kann mitunter eine „bariatrische Chirurgie“ mit Magen-Band oder besser mit Schlauchmagen, Magen-Bypass und ähnlichen Methoden erwogen werden. Die Ergebnisse auf Körpergewicht und Stoffwechsel sind gewiss spektakulär, die Eingriffe insgesamt aber womöglich nicht unbedenklich, zumal oft Nachoperationen nötig sind.

Medikamentöse Therapie

Wegen der mangelnden Kooperationsbereitschaft vieler Patienten und des Fortschreitens des diabetischen Prozesses kommen Tabletten – bislang nur beim Typ-2-Diabetes – früh zu

ihrem Recht. So betonen auch die Autoren der großen britischen UK-PDS-Studie: Die medikamentöse Behandlung sollte in der Regel mit sogenannten oralen Antidiabetika (OAD) – bevorzugt vom nichtinsulintropen Typ – begonnen werden. Eine Ausnahme bilden die damals noch nicht zur Verfügung stehenden insulinotrop und auch nichtinsulinotrop wirksamen DPP4-Hemmer.

In der Studie wurden 5.000 Typ-2-Diabetiker untersucht. Als das Gebot der Stunde stellte die Studie heraus, wie wichtig eine gute Stoffwechselführung ist, um Gefäß- und Nervenschäden zu verhindern oder zu verzögern.

Die Unterscheidung zwischen nichtinsulintropen und insulinotropen Substanzen hat sich gut bewährt. Zu letzteren zählen Sulfonylharnstoffe, Glinide und DPP4-Hemmer (Gliptine). Dagegen werden die Substanzen, die nicht die körpereigene Insulinsekretion anregen und in der Regel mittels verschiedener Mechanismen der Insulinresistenz entgegenwirken, in erster Linie von Metformin (UK-PDS-Studie!), SGLT2-Hemmern sowie von dem auch gegen die Fettleber wirksamen Pioglitazon und von

der Acarbose dominiert. Pioglitazon wird allerdings seit April 2011 von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht mehr erstattet.

Sulfonylharnstoffe

In der Gruppe der Sulfonylharnstoffe (SH) ist der einzige SH der dritten Generation, nämlich Glimperid, wegen der geringeren (aber keineswegs fehlenden) Hypoglykämie-Gefahr als das bessere Therapeutikum anzusehen, im Vergleich zu Glibenclamid, das jedes Jahr zu zahlreichen Todesfällen infolge von Hypoglykämien führt. Das ebenfalls mit weniger Nebenwirkungen belastete Gliclacid ist leider in Deutschland nicht erhältlich. Die Zahl der Verkehrsunfälle und die Sturzgefahr infolge von Hypoglykämien sind bei Sulfonylharnstoff-behandelten Typ-2-Diabetikern um ein Vielfaches höher als bei Patienten, die nicht mit diesen oralen Antidiabetika behandelt werden.

Sulfonylharnstoffe führen regelhaft zur Gewichtszunahme und vermehrt zu kardiovaskulären Schäden. Letzteres wurde durch eine Studie von Bannister et al. bewiesen, indem Sulfonylharnstoffe sich nicht nur im Vergleich zu dem günstig wirkenden Metformin, sondern auch gegenüber

einer Kontrollgruppe ohne orale Antidiabetika als schädlich erwiesen. Die Therapie der Wahl bei den OAD liegt sicherlich in der Kombinationsbehandlung. Hier bieten sich viele Varianten an, wobei interessanterweise neuerdings die sog. „Triple Therapie“ diskutiert wird, z.B. mit Metformin, Gliptinen und jetzt auch mit SGLT2-Rezeptoren-Hemmern (z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin).

Allerdings sollte im Einzelfall abgewogen werden, ob der Einsatz einer dritten Tablettensorte aus medizinischer wie auch aus wirtschaftlicher Sicht sinnvoll erscheint, oder ob nunmehr wegen des allmählichen Versagens der OAD der Zeitpunkt für den Einstieg in die Insulintherapie gekommen ist, wie auch die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Typ-2-Diabetes nahelegen.

Mit Metformin sollte möglichst viel therapiert und oft kombiniert werden, da diese Substanz blutzuckersenkend ohne Hypoglykämien, Lipid-senkend, Gluconeogenese-hemmend, Appetit-zügelnd, gewichtsreduzierend, Inkretin-stimulierend, günstig bei Herzinsuffizienz, womöglich anti-karzinogen und kostengünstig wirksam ist.

Erfreulicherweise ist die allzu scharfe Kontraindikation (kein Metformin bei einer glomerulären Filtrationsrate GFR unter 60) „entschärft“ worden: Ab jetzt gilt als Grenze eine GFR von 30, wobei zwischen 60 über 45 zu 30 die Metformin-Dosis allmählich reduziert werden soll. Übersäuerungen durch Laktose im Blut werden unter Metformin übrigens äußerst selten beobachtet, am ehesten bei schweren Infekten, bei denen Metformin stets abzusetzen ist.

DPP4-Hemmer

Fast alle DPP4-Hemmer können mit Dosisreduzierung jetzt auch bei Niereninsuffizienz gegeben werden. Natürlich sind bei den Therapieentscheidungen auch die Nebenwirkungen und Kontraindikationen der OAD zu beachten: Sulfonylharnstoffe und Metformin (Kontraindikation: Nierenschäden), Pioglitazon (Wassereinlagerung, Herzinsuffizienz, Frakturen bei Frauen), Acarbose (Blähungen).

Neuentwicklungen sind die sogenannten SGLT2-Rezeptorenblocker (z.B. Dapagliflozin und Empagliflozin), die über eine verstärkte Ausscheidung von Glukose über

den Urin den Blutzucker (und den Natriumgehalt) senken und auch zu einem erwünschten Kalorienverlust führen. Die Bedeutung von gelegentlichen Nebenwirkungen (vor allem bei acht Prozent der Frauen Mykosen im Genitalbereich) muss noch näher geprüft werden. Auf seltene, aber gefährliche (mitunter euglykämische) Ketoazidosen unbekannter Ursache (eher bei Typ-1-Patienten) ist zu achten. Bei schwerwiegenden Begleiterkrankungen (z.B. Pneumonien) ist das Präparat abzusetzen.

Das Therapieprinzip der Glifozine ist aber originell und vielversprechend, zumal der Gewichtsverlust ganz bevorzugt auf einer Reduzierung des schädlichen viszeralen Fettgewebes beruht. Dies und womöglich die Blutdrucksenkung sowie ein Substanz-spezifischer Effekt mögen dafür verantwortlich sein, dass mit der EMPAREgOUTCOME-Studie hervorragende Eigenschaften von Empagliflozin gezeigt werden konnten: Innerhalb von nur drei Jahren reduzierte sich die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe um 38 Prozent. Für die Gesamtsterblichkeit betrug die Reduktion 32 Prozent, für die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz 35 Prozent. Neu-

este Analysen (ADA 2016) zeigten überdies, dass auch die Mikroangiopathie (Nephropathie-)Rate signifikant um 39 Prozent reduziert werden konnte. Interessant ist, dass sehr günstige Resultate im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen auch mit einer Therapie mit dem GLP1-Rezeptor-Agonisten Liraglutide erzielt werden konnten.

Kombination Insulin und Tabletten

Die Kombinationstherapie von Insulin mit Tabletten ist von besonderem Wert. Vor allem die Kombination von Insulin Glargin U100 oder Glargin U300 mit Metformin (sofern letzteres nicht kontraindiziert ist) sowie auch mit Gliptinen oder SGLT2-Rezeptor-Hemmern.

Die so genannte basalunterstützte orale Therapie (BOT) hat sich gut bewährt, da sie eine einfachere, sicherere und wirksamere Therapieform darstellt als der Übergang zur noch immer zu häufig geübten zweimal täglichen Injektion von Mischinsulin: Es kommt seltener zu Unterzuckerungen, dabei - was in diesem Zusammenhang besonders bemerkenswert ist - zu einer besseren Stoffwechselführung sowie zu geringerem Übergewicht bei den BOT-behandelten Patienten.

Einsparungen von Insulin könnte man auch durch die Kombination mit Pioglitazon, das aber - wie erwähnt - leider von der GKV nicht mehr erstattet wird, mit dem Hormon erreichen. Hier macht sich der gegen die Insulinresistenz gerichtete Effekt des Glitazons (Einschränkungen s.u.) besonders vorteilhaft bemerkbar.

Aber auch die frühe Einleitung der Insulintherapie mit mehreren Injektionen kurzwirksamer Insuline (SIT) steht zur Debatte: Je ausgeprägter postprandiale Hypoglykämien zur Beobachtung kommen, umso eher sollte man diese Option erwägen, auch wenn sie gemäß den Resultaten der APOLLO-Studie von den Patienten weniger gern akzeptiert wird als die BOT.

Eine Studie mit Pioglitazon (ProActiv-Studie) hatte übrigens gezeigt, dass in gewissen Grenzen Herzinfarkt, Schlaganfall und früher Tod durch die Gabe dieses „Insulinsensitizers“ reduziert werden können. Dies mag unter anderem auf den bevorzugt günstigen Effekt von Pioglitazon auf die Lipide zurückzuführen sein (neben den vorteilhaften Wirkungen auf den Blutdruck, Mikroalbuminurie, Endothelschutz,

Stammfettsucht und inflammatorische Parameter). Nachteilig sind die Gewichtszunahme, die Wassereinlagerung und die bevorzugt bei Frauen beobachteten Frakturen.

Gliptine

Erste Untersuchungen mit Gliptinen, Saxagliptin und vor allem Sitagliptin (TECCOS-Studie) lassen keine schädlichen Effekte auf das Herz-Kreislauf-System erkennen. Sitagliptin und Saxagliptin bewirken unter anderem eine Insulinausschüttung aus der Bauchspeicheldrüse, allerdings nur bei erhöhten Blutzuckerwerten, und führen damit nicht zu Unterzuckerungen – wie es leider bei den erwähnten Sulfonylharnstoffen immer wieder beobachtet wird (Holstein u.a.). So berichteten Gallwitz und Nauck, dass allein unter Glibenclamid in Deutschland 40 bis 80 Todesfälle pro Jahr als Folge schwerster Hypoglykämien zu beobachten sind. Eine neuere italienische Studie legt sogar eine wesentlich höhere Rate deletärer Hypoglykämien nahe.

Auch die bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten beobachtete extrem vermehrte

Sturzgefahr ist insbesondere für alte Menschen verderblich. Der für die DMPs und zum Teil sogar in den Nationalen Versorgungsleitlinien empfohlene Einsatz dieser Substanzen ist also kaum noch zu verantworten.

Hinzu kommt, dass die Gliptine (DPP-4-Inhibitoren) sowie die zu injizierenden GLP1-Rezeptor-Agonisten (Exenatide, Liraglutide, Albiglutide, Dulaglutide) als insulinotrope Substanzen auch nichtinsulinotrop (Bremsung der Glucagonsekretion) und (zumindest tierexperimentell) Betazell-protektiv wirksam sind. Sitagliptin ist bereits seit April 2007 im Handel und kann – wie zunehmend auch die anderen Gliptine – mit anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden.

Alle Gliptine haben sich aufgrund folgender Eigenschaften hervorragend bewährt: Anhaltende, mit Sulfonylharnstoffen vergleichbare kräftige Blutzuckersenkung (allerdings ohne Hypoglykämien), praktisch keine Nebenwirkungen, auch nicht auf die Bauchspeicheldrüse, Gewichtskonstanz (also keine Gewichtszunahme wie bei den Sulfonylharnstoffen).

Inkretin-Analoga und -Mimetika

Ganz ähnlich wirken Inkretin-Analoga oder -Mimetika (GLP1-Rezeptor-Agonisten), die bei Typ-2-Diabetikern einen besonders starken Effekt auf den Stoffwechsel sowie auf das Körpergewicht und die Appetithemmung entfalten. Hier interessieren auch Analoga, die nur einmal wöchentlich gespritzt werden müssen.

Eine angebliche Zunahme von Entzündungen und Tumoren der Bauchspeicheldrüse oder Schilddrüsenkrebs hat sich unter Berücksichtigung aller Studien mit Inkretin-basierten Substanzen nicht bestätigen lassen.

Man kann diese Inkretin-basierten Substanzen zum Beispiel mit Glargin oder Detemir kombinieren und hervorragende Ergebnisse erzielen (Blutzuckersenkung, Gewichtsreduzierung). Man bezeichnet diese Therapieform auch als „ISI“, was entweder „incretin supported insulin therapy“ oder „insulin supported incretin therapy“ bedeutet.

Weiterführende therapeutische Empfehlungen

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen, d.h. rechtzeitigen Insulinthera-

pie (BOT, SIT oder ICT) wird in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft besonders betont und wird vom „metabolischen Gedächtnis“ des diabetischen Organismus dankbar vermerkt. Insulin ist bei Temperaturen über 2 Grad und unter 40 Grad Celsius aufzubewahren, was vor allem auf Reisen durch zuverlässige moderne Kühltaschen gewährleistet sein muss.

Sehr zu empfehlen sind für die Insulintherapie die Insulinanaloga (Glargin U100 und U300 sowie Detemir), die weniger zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme bei besserer Einstellung führen als NPH-Insuline. Ganz besonders gilt dies für die neue Variante Glargin U300.

Jüngere Therapiestudien

Völlig abzulehnen sind Vermutungen, Glargin könne karzinogen wirken, wie in einer indiskutabel unwissenschaftlichen Studie – im Gegensatz zu anders lautenden Ergebnissen und Erfahrungen – spekuliert worden war.

Alle maßgebenden Fachgesellschaften und Zulassungsgremien haben vielmehr betont, dass sich an der Behandlung der Patienten mit diesem

Insulin und an der Verordnungsweise der Ärzte nichts ändern soll, wie auch eine umfassende Metaanalyse Ende 2009 bestätigte. Schließlich hat Insulin Glargin seit über 15 Jahren weltweit bei mehr als acht Millionen Diabetikern hervorragende Ergebnisse gezeitigt, zumal es als einziges Analogon eine gleichsam „maßgeschneiderte“ 24-Stunden-Wirkung und auch andere große Vorteile aufweist (weniger Hypoglykämien, geringere Gewichtszunahme, klare Lösung, bessere Einstellung mit weniger Insulin, Kosteneinsparung durch seltenere Blutzucker-Selbstmessungen etc.). Alle gesetzlichen Krankenkassen erstatten inzwischen Glargin.

Die im Juni 2012 veröffentlichten Daten der ORIGIN-Studie und der bis 2014 fortgesetzten ORIGINALE-Studie zeigten bei mehr als 12.500 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, dass Prädiabetiker und frühe Typ-2-Patienten unter Glargin-Behandlung in mehr als sechs bzw. acht Jahren entgegen früheren Spekulationen keine vermehrten Herz-Kreislauf-Komplikationen und keine vermehrte Krebs-Rate (s.o.) im Vergleich zu nicht insuliniierten Patienten in

der sogenannten Standard-Gruppe aufwiesen. Die frühzeitige scharfe Insulineinstellung (HbA_{1c} unter 6,5 Prozent, Nüchternblutzuckerwerte zwischen 90 und 94 mg/dl) brachte bei Prädiabetikern sogar eine 28-prozentige Reduzierung der Manifestationsrate für Typ-2-Diabetes mit sich. Bemerkenswert waren noch die nur geringfügige Gewichtszunahme und die extrem niedrige Hypoglykämie-Rate unter der strikten Glarginbehandlung, ebenso die unlängst mitgeteilte günstige Beeinflussung der Mikroangiopathie.

Erfreulich ist, dass für das besonders gut und etwas länger als U100 wirksame Glargin U300 die günstigen Resultate der Endpunktstudien von Glargin U100 übernommen werden können (kein neues AMNOG-Verfahren), da es sich bei dem neuen Präparat um die chemisch gleiche Substanz, nur in anderer Konzentration handelt.

Als besonders wichtige prospektive Therapie-Studie ist auch die ältere Steno2-Studie anzusehen. Dabei zeigte sich, dass eine „multifaktoriell“ behandelte, gegen Hyperglykämie, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Gerinnungsstö-

rungen gerichtete Behandlung von Typ-2-Diabetikern nach 13,3 Jahren zu 60 Prozent seltener Gefäß- und Nervenschäden bewirkte, als dies auf eine nicht so strikt sowie ohne ACE-Hemmer und ohne Aspirin therapierte Kontrollgruppe zutraf (NNT 3-4). Metabolisches Gedächtnis!

Selbstkontrolle

Blutzuckerselbstkontrollen sind für die Erkennung und Vermeidung von Hypoglykämien und (postprandialen) Hyperglykämien unerlässlich, da sonst das „Schiff ohne Kompass“ fahren würde. Dies gilt im Übrigen auch für nicht mit Insulin behandelte Typ-2-Diabetiker, für die leider erhebliche Restriktionen im Hinblick auf die Erstattung durch die GKV bestehen.

Vorschläge, bei solchen Patienten wieder die uralte Harnzuckerkontrolle einzuführen, sind völlig abwegig, da hiermit weder Hypoglykämien noch – bei hoher Nierenschwelle für Glukose – Hyperglykämien bzw. ein Trend zu diesen Stoffwechsellentgleisungen erkannt bzw. vermieden werden können.

Wichtig ist die jüngste Entwicklung eines Flash Glukose-Messsystems, mit dem unblutige Gewebszuckermessungen nach Anbringung eines

nur alle 14 Tage zu erneuernden Sensors ohne weitere Kalibrierung durchgeführt werden können. Dadurch entfällt das für Patienten so sehr belästigende Stechen der Finger.

Aufbauend auf ständig verbesserten „Glukosesensoren“ wird ein patientengerechter Sensor, ein Blutzuckermessgerät, erwartet, das die Nachteile alter Glukosemessgeräte vermeidet und für eine gute Einstellung hilfreich ist. Die Ankopplung an eine Insulinpumpe wäre der entscheidende Schritt zum „künstlichen Pankreas“, was für einen Zeitraum von 14 Tagen bereits gelungen ist.

Diabetische Folgeschäden

Mikro- und Makroangiopathie

Bei den diabetischen Folgeschäden ist zwischen einer spezifischen diabetischen Mikroangiopathie (Retinopathie, Glomerulosklerose) und der Makroangiopathie (Arteriosklerose) bei Diabetes mellitus zu unterscheiden. Die Prävention der diabetischen Stoffwechselstörung beinhaltet zugleich eine kausale Prävention der Folgeschäden, da sich sonst die

Stoffwechselstörungen des Diabetes nachteilig auf die Gefäße auswirken können. Andererseits stellt die Primär- und Sekundärprävention der Gefäßschäden bei bereits vorhandenem Diabetes zugleich die Therapie der Gefäß Erkrankungen dar. Denn durch Bekämpfung von Hyperglykämie, hohem Blutdruck, Blutfetterhöhung und Gerinnungsstörung sowie ganz besonders durch eine Reduzierung von Übergewicht und durch körperliche Bewegung ist es möglich, präventiv und therapeutisch wirksam zu werden.

Folgeschäden bestimmen entscheidend das Bild des Diabetes, wobei die Anschauung, dass Typ-1-Diabetiker nur mikroangiopathische und Typ-2-Diabetiker nur makroangiopathische Veränderungen aufweisen, überholt ist. Mit der längeren Lebenserwartung der Typ-2-Diabetiker nimmt auch die mikroangiopathische Komponente, also der Befall von kleineren Gefäßen, bei diesen Patienten zu, während Typ-1-Diabetiker – vor allem solche mit Nierenschäden – vorzeitig einen makroangiopathischen Herzinfarkt erleiden.

Die Schulung spielt eine Schlüs-

selrolle in der Therapie und in der Prävention sowie bei der Behandlung von Komplikationen. Dies gilt nicht nur für Ernährungsberatung, Bewegungsanleitungen, Blutzucker-Selbstkontrolle und Insulinkurse, sondern vor allem auch für einen strukturierten Unterricht im Hinblick auf die Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms (u.a. „Zuckerbrand“).

Die heutzutage angebotenen Versorgungsformen vermögen den Forderungen nach Schulung teilweise gerecht zu werden. Trotzdem besteht hier nach wie vor der größte Nachholbedarf und die entscheidende Möglichkeit, die Diabetestherapie durch vermehrte Unterrichtung der Patienten zu verbessern. Der besondere Wert von Schulungsmaßnahmen wurde u.a. bei der Auswertung der DMPs gezeigt.

Epidemiologie der Folgeschäden

Grundsätzlich unterscheiden sich Folgeschäden von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern in qualitativer und quantitativer Hinsicht nur wenig. Die diabetische Retinopathie ist bei beiden Diabetestypen annähernd gleich häufig. Lediglich die proliferative Form der Netzhauterkrankung wird bei Typ-1-Diabeti-

kern weitaus häufiger beobachtet, während bei Typ-2-Diabetikern die Makulopathie von Wichtigkeit ist. Hier gibt es erste medikamentöse Ansätze durch Einspritzungen in das Augennere – neben einer gezielten Laserung.

Auch die Nierenerkrankung (diabetische Nephropathie) ist beim Typ-2-Diabetes infolge gesteigerter Lebenserwartung dieser Patienten in ständiger Zunahme begriffen. Die Zahl der dialysepflichtigen Typ-2-Diabetiker wächst ständig. Etwa 40 Prozent der Typ-1-Diabetiker entwickeln nach 15 Jahren Diabetesdauer eine spezifische Nephropathie. Mit 15 Prozent Prävalenz ist dieses Risiko bei Typ-2-Diabetikern wohl geringer, dennoch ist die absolute Zahl unter den Dialysepatienten inzwischen natürlich höher als die der Typ-1-Diabetiker.

Während die Mikroangiopathie (vor allem die Retinopathie und Nephropathie) diabetesspezifisch ist, entspricht die Makroangiopathie bei Diabetes weitgehend der Arteriosklerose von Nichtdiabetikern. Die Makroangiopathie tritt bei Diabetikern allerdings früher auf, schreitet schneller fort und erreicht – nicht selten bedingt durch weitere

Risikofaktoren – oft ein ungewöhnliches Ausmaß. Sie ist überdies an den Extremitäten mehr peripher lokalisiert, imponiert vornehmlich als Mediasklerose und befällt beide Geschlechter in gleicher Weise.

Die Bedeutung des Typ-2-Diabetes für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung geht aus den wegweisenden Studien von Haffner und auch von Schramm hervor. Dabei zeigte sich, dass Diabetiker ohne vorangegangenen Herzinfarkt das gleiche Risiko haben, einen Infarkt zu entwickeln, wie Nichtdiabetiker, die bereits einen Herzinfarkt durchgemacht hatten. Das koronare Risiko für Diabetiker ist also per se gleich groß wie das Risiko für einen Reinfarkt nach bereits durchgemachtem Herzinfarkt bei Menschen ohne Diabetes. Die weitaus meisten Infarkttereignisse verzeichneten allerdings Diabetiker nach überstandenem ersten Infarkt.

Neben der Diabetes-spezifischen Retinopathie und der Nephropathie sieht man natürlich auch mikroangiopathische Gefäßveränderungen an verschiedenen anderen Organen, die aber offenbar nicht so bedeutsam sind wie die Veränderungen an Auge und Niere und wohl

auch am Herzen. Anders ist es bei der Arteriosklerose, das heißt der Makroangiopathie bei Diabetikern.

Typ-2-Diabetiker weisen häufig bereits bei der Manifestation der Zuckerkrankheit makroangiopathische Veränderungen auf. Dies wird mit den Risikofaktoren des metabolisch-vaskulären Syndroms erklärt (Insulinresistenz, Bauchfettsucht, Hochdruck, Fettleber, gestörte Glukosetoleranz, Blutfett- und Gerinnungsstörungen). Natürlich ergibt sich daraus ein buntes Bild der verschiedenen bevorzugt befallenen Gefäßgebiete.

Interessant ist, dass die Nephropathie im ursprünglichen Sinne eigentlich eine Mischform von Glomerulosklerose (an den kleinen Gefäßen), Arteriosklerose der Nierengefäße und bakterieller Nierenentzündung (Pyelonephritis) darstellt, während sie im jetzigen Sprachgebrauch fast immer deckungsgleich mit der Glomerulosklerose verwendet wird.

Ein ähnliches Mischbild ergibt sich für den diabetischen Fuß. Hier spielt die Polyneuropathie eine maßgebliche Rolle, von der angenommen wird, dass zumindest ein

Teil auch gefäßbedingt ist, das heißt durch eine Mikroangiopathie der Gefäßnerven hervorgerufen wird. Natürlich spielt beim diabetischen Fuß auch der arteriosklerotische Befall der Gefäße der unteren Extremität eine wesentliche Rolle, dessen Prognose bei Diabetikern ungünstiger ist als bei Nichtdiabetikern.

Hinzu kommen unter Umständen eine funktionelle Mikroangiopathie und vor allem eine Infektionsneigung beim schlecht eingestellten Diabetes, die zu ausgedehnten Zellgewebsentzündungen und Nekrosen und damit nicht selten zu (Teil-)Amputationen führen kann. Der sogenannte neuro-ischämische Fuß ist wohl die häufigste Manifestation des diabetischen Fuß-Syndroms (DFS).

Prävention

Bei der Prävention ist zu unterscheiden zwischen der Primärprävention der diabetischen Stoffwechselstörung selbst, der Primärprävention von Mikro- und Makroangiopathie und der Neuropathie, der Sekundärprävention von Mikro-, Makroangiopathie und der

Neuropathie sowie der Tertiärprävention dieser Folgeschäden.

Natürlich kann man generell eugenische Maßnahmen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes diskutieren, was sich zum Beispiel auf ein Abraten vom Kinderwunsch beziehen könnte. Dies wird man aber in der Regel nicht tun, da die erbliche Penetranz vor allem des Typ-1-Diabetes relativ gering ist (wenn eine Frau einen Typ-1-Diabetes hat, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind, gezeugt mit einem nichtdiabetischen Partner, bis zum 18. Lebensjahr einen Typ-1-Diabetes entwickelt, nur bei ein bis zwei Prozent).

Eine Gentherapie sei hier nur kurz erwähnt; ihre Verifizierung steht noch in den Sternen, ebenso wie der Einsatz von Stammzellen. Besser schien es auszusehen mit der immunsuppressiven Behandlung des Typ-1-Diabetes in der prädiabetischen Phase, zumal diese Autoimmunerkrankung durch die Bestimmung von „Autoimmunmarkern“ vorzeitig vermutet werden kann. Medikamentöse Präventionsversuche, z.B. mit Nikotinamid, haben letztlich enttäuscht. Allenfalls kann man sagen, dass nach neueren Befunden eine frühzeitige glu-

tenreiche Kost bei Säuglingen mit familiärer Belastung zu einer rascheren Manifestation des Typ-1-Diabetes führt. Das heißt, dass längeres Stillen ohne glutenhaltige Zufütterung eine gewisse Prävention gegenüber dieser Autoimmunerkrankung bewirkt (Ziegler).

Völlig andere Verhältnisse liegen beim Typ-2-Diabetes vor, weil man hier mit der Normalisierung des Körpergewichts und der körperlichen Tätigkeit in der prädiabetischen Phase wichtige Möglichkeiten hat, dem Typ-2-Diabetes vorzubeugen. Diese Überlegungen spielen auch im Hinblick auf die Prävention der Folgeschäden eine Rolle. Denn eine Verhinderung oder Verzögerung der Diabetesmanifestation mit dem Wegfall der schädlichen Hyperglykämie und anderer Stoffwechselstörungen würde gleichzeitig vaskulären Komplikationen vorbeugen.

Primärprävention

Bei der Primärprävention von Gefäßschäden wie auch der Neuropathie steht die exakte DiabetesEinstellung ganz im Vordergrund. Wie zum Beispiel die Ergebnisse der amerikanischen 10-Jahres-Studie (DCCT) und der EDIC-Folgestudie bei über 1400

Typ-1-Patienten gezeigt haben, kommt es mit einer „intensivierten“ Insulintherapie und deutlich verbesserten HbA_{1c}-Werten („Langzeitblutzucker“) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Mischinsulintherapie zu einer drastischen Reduzierung von Retinopathie, Nephropathie, Makroangiopathie und Neuropathie, die auch nach Studienende erhalten blieb.

Ähnliche Befunde wurden auch für den Typ-2-Diabetes im Rahmen der UKPDS- und der Steno2-Studie (s.o.) erhoben. Gleiches gilt – gerade im Hinblick auf letztere Studie – für die Normalisierung des Blutdrucks, die sowohl für die Mikro- als auch für die Makroangiopathie von großer Bedeutung ist.

Die Normalisierung der Blutfettwerte ist wohl in erster Linie – aber nicht ausschließlich – für die Reduzierung arteriosklerotischer Veränderungen verantwortlich: Gilt es doch die „Lipidtrias“ des Diabetikers – niedrige HDL-Cholesterin-Werte, hohe Triglyceride, erhöhte chemisch modifizierte, das heißt kleine, oxidierte, glykierte, besonders gefäßaggressive LDL-Partikel – zu minimieren. Immer wieder wird das Rauchen

als Risikofaktor zu wenig beachtet und unterschätzt. Dabei spielt das inhalierende Rauchen nicht nur eine nachteilige Rolle für die Makroangiopathie, sondern auch für die Erkrankung der kleineren Gefäße, das heißt die Retinopathie und Nephropathie.

Die körperliche Tätigkeit ist gewiss von Vorteil für die Prävention und Therapie der Makroangiopathie, wie viele Studien gezeigt haben, bei denen durch regelmäßige körperliche Tätigkeit nicht nur die Diabetesmanifestationsrate, sondern auch die Quote der Herzinfarkte zurückging. Die Fußpflege vermag die Risiken des diabetischen Fußes zu verringern.

Sekundärprävention

Bei der Sekundärprävention von Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie bietet sich fast das gleiche Bild wie bei der Primärprävention. Nur kommen hier vermehrt medikamentöse Maßnahmen hinzu, die sich bei bereits vorhandener Makroangiopathie zum Beispiel gegen Hypertonie (insbesondere ACE-Hemmer bzw. Sartane) und gegen Blutfettstörungen (Statine, Fibrate, Ezetimib, Nikotinsäure und andere) richten. An

die günstigen Auswirkungen von Empagliflozin und Liraglutid auf das Gefäßsystem sei nochmals erinnert; umso unverständlicher ist, dass das IQWiG-Institut für Empagliflozin keinen Zusatznutzen erkennen konnte. Bei der Neuropathie sind gegen schmerzhaft Zustände z.B. Gabapentin oder bevorzugt Pregabalin angezeigt. Leider werden die in die Pathogenese der Neuropathie eingreifende Alpha-Liponsäure und womöglich Benfotiamin trotz gelegentlich guter Wirksamkeit und fehlender Nebenwirkungen von der GKV nicht mehr erstattet.

Tertiärprävention

Die Tertiärprävention stellt eine Art Bankrotterklärung der Diabetikerbetreuung dar, da nur noch eingreifende Methoden wie Dialyse oder Amputation zum Tragen kommen.

Miteinander von Prävention und Therapie

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass die Prävention und Therapie eng miteinander verzahnt sind. Gelingt es doch mit entsprechenden primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen, zugleich eine Therapie der Mikro- und Makroangiopathie sowie der Neuropathie zu betreiben. Auf verschiedene Studi-

en, die in diesem Zusammenhang durchgeführt wurden, ist bereits hingewiesen worden.

Grundsätzlich gilt, dass die Makroangiopathie nicht nur – und das anfänglich sogar eher weniger – durch die hohen Blutzuckerwerte nachteilig beeinflusst wird, als vor allem durch die Blutfettstörungen (Dyslipoproteinämie) und ganz besonders durch die Hypertonie.

Auch die Bauchfettsucht („Stammfettsucht“) hat sich – im Gegensatz zur Hüftfettsucht – als besonders Arteriosklerose-fördernd erwiesen (s.o.). Die Mikroangiopathie und auch die Neuropathie werden viel eher durch die Normalisierung der Blutglukosewerte günstig beeinflusst und weniger durch die genannten Risikofaktoren, die für die Makroangiopathie Gültigkeit haben.

Scheinbar gegensätzliche Ergebnisse brachte die ACCORD-Studie, indem es bei sehr scharf (zu scharf?) eingestellten Typ-2-Diabetikern zu mehr kardiovaskulären Schäden und Todesfällen kam als in der Kontrollgruppe. Es ist aber zu bedenken, dass für die kardiovaskulär bereits erheblich vorgeschädigten, massiv übergewichtigen Langzeit-Diabe-

tiker in der Prüfgruppe ein Ziel-HbA_{1c}-Wert von 6,0 Prozent (!) angegeben wurde, der nur unter Einsatz mehrerer Antidiabetika mit Inkaufnahme von offenbar deletären Hypoglykämien und Gewichtszunahme sowie vor allem einer anscheinend besonders gefährlich ausgeprägten Glukosevariabilität zu erzielen war. Man spricht hier gern von einer U-Kurve, wobei die beiden Spitzen der Schenkel des U der zu vermeidenden Hypo- und Hyperglykämie sowie die Basis des U der anzustrebenden Normo- bzw. leichten Hyperglykämie (letzteres im höheren Alter) entsprechen.

Interessant ist auch, dass die Mortalität solcher Patienten durch eine zu schnelle Stoffwechsellormalisierung und vor allem durch eine gleichzeitige autonome Neuropathie zusätzlich ungünstig beeinflusst wurde, was auf mögliche Herzrhythmusstörungen als Todesursache hindeutet.

Nicht nur die ACCORD-Studie, sondern auch andere Untersuchungen, (VADT, ADVANCE, Whitmer, Currie u.a.) weisen auf die schwerwiegenden Nachteile von gravierenden Hypoglykämien hin:

Sowohl kardiovaskuläre Schäden als auch die Demenz werden durch wiederholte massive Unterzuckerungen gefördert. Im Übrigen raten jedoch alle maßgebenden Fachgremien dringend davon ab, die Therapieziele für Typ-2-Patienten deswegen generell aufzuweichen, allerdings mit der Ausnahme - im Sinne von ACCORD - für stark vorgeschädigte Langzeitdiabetiker. Gerade die UKPDS-Folgestudie hatte ja gezeigt, dass sich eine bereits frühe „scharfe“ Initialtherapie letztlich dauerhaft günstig auf spätere kardiovaskuläre Schäden auswirkt, auch wenn dieses Phänomen in der Frühphase noch nicht zu beobachten war. Man spricht deswegen auch von einem „metabolischen Gedächtnis“, wie es sich auch in der EDIC-Studie bei Typ-1-Patienten erwiesen hatte.

Natürlich steht ganz im Vordergrund aller therapeutischen Bestrebungen die Reduzierung des Übergewichts bei den zu 85 Prozent übergewichtigen Typ-2-Diabetikern und den nicht selten ebenfalls adipös gewordenen Typ-1-Diabetikern. Hier besteht die Möglichkeit, das diabetische Geschehen zurückzuschrauben.

So nimmt es nicht wunder, dass zu Beginn aller Maßnahmen die gründliche Schulung der Patienten

stehen muss. Erfahrungsgemäß ist die Kooperationsbereitschaft der Patienten in diätetischer Hinsicht schlecht und lässt im Laufe des Diabetes noch nach. Andererseits darf man aber diese wichtigste und kostengünstigste Maßnahme nicht versäumen, um Prävention und Therapie bei Diabetikern zu betreiben.

Die Pankreas-Transplantation führt zwar sozusagen zur „Diabetes-Heilung“ ist aber als Routineeingriff sicherlich ungeeignet. Bessere Aspekte schien hier die Inselzell-Transplantation zu bieten (Federlin, Bretzel); die Langzeitergebnisse sind aber bisher eher enttäuschend. Nur zehn Prozent der vorher mit Insulin behandelten Diabetiker blieben nach fünf Jahren insulinfrei.

Wir haben im Kampf gegen diabetische Folgeschäden und für eine bessere Lebenserwartung und -qualität der Patienten derzeit eine einzige, aber wirklich scharfe Waffe, die rechtzeitige und richtige individualisierte Behandlung von hohem und zu niedrigem Blutzucker, veränderten Blutfettwerten und erhöhtem Blutdruck.

Literaturauswahl

Häring, H. U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K.H., Mehnert, H. (2011): Diabetologie in Klinik und Praxis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 6. Auflage

Mehnert, H. (2005): Typ-2-Diabetes-Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Folgeschäden. Medizin-Verlag, München, 4. Auflage

Schatz, H. (Hrsg., 2014): Diabetologie kompakt, Grundlagen und Praxis. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage

Mehnert, H. (2009): Diabetes im Wandel. Kirchheim-Verlag, Mainz

Mehnert, H., Schnell, O., Pfützner, A., Lederle, M. (2009): Lantus: Ruhe bewahren, weitere Analysen abwarten. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 18, S. 294-295

Mehnert, H. (2011): Lebensfreude trotz Diabetes. Ars et unitas Verlag, München

Über uns

Das **Helmholtz Zentrum München** hat einen **Diabetesinformationsdienst** als Angebot für Patienten, Angehörige sowie die interessierte Öffentlichkeit aufgebaut. Der Diabetesinformationsdienst München bietet aktuelle, wissenschaftlich geprüfte Information aus allen Bereichen der Diabetesforschung und Medizin in verständlich aufbereiteter Form über das Internet an. Darüber hinaus lädt der Diabetesinformationsdienst zu Patiententagen ein und betreibt eine Studienplattform mit Interessentenregister.

Die langjährigen Erfahrungen des Helmholtz Zentrums München in der Kommunikation von Gesundheitsthemen über andere Informationsdienste (Allergieinformationsdienst, Lungeninformationsdienst, u.a.) bilden eine wichtige Grundlage.

Der Diabetesinformationsdienst München arbeitet unabhängig von jeglichen Interessenskonflikten mit Dritten. Finanzielle und wissenschaftliche Unterstützung erhält er vom **Deutschen Zentrum für Diabetesforschung** sowie vom Helmholtz Diabetes Center, dem neben dem

Helmholtz Zentrum München auch Institute und Arbeitsgruppen der beiden Exzellenz-Universitäten, der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München, angehören.

Darüber hinaus begleitet ein Kreis aus wissenschaftlichen Beraterinnen und Beratern die Arbeit des Diabetesinformationsdienstes München kritisch und prüft die Inhalte auf ihre sachliche Richtigkeit. Weitere wichtige Kooperationspartner sind die Deutsche Diabetes Stiftung und die Organisation diabeteDE - Deutsche Diabeteshilfe. Diese Kooperationen dienen dem regelmäßigen inhaltlichen Austausch sowie der gegenseitigen Vernetzung der Angebote.

Der Austausch mit Patientenorganisationen wird unter anderem über einen regelmäßig einberufenen Runden Tisch gepflegt.

Materialien zur kostenlosen Bestellung

Diabetesinformationsdienst München/Helmholtz Zentrum München:
Der Zuckerstoffwechsel – Das Wichtigste in Kürze. - Factsheet 2017

Diabetesinformationsdienst München/Helmholtz Zentrum München:
Diabetesmedikamente – Das Wichtigste in Kürze. - Factsheet 2017

Diabetesinformationsdienst München/Helmholtz Zentrum München:
Aktuelles aus Diabetesforschung und Diabetologie - Monatlicher Newsletter
Anmeldung unter:
www.diabetesinformationsdienst-muenchen.de/newsletter

Diabetiker-Notfall-Ausweis
(deutsch/englisch)

Erste Hilfe-Schema bei Hypoglykämien (Unterzuckerung)

Reisedolmetscher: Wichtige Begriffe rund um Diabetes mellitus in
- Deutsch-Englisch
- Deutsch-Italienisch
- Deutsch-Spanisch

Bestellungen bitte an
Diabetesinformationsdienst München
c/o Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH
Ingolstädter Landstr. 1
85764 Neuherberg

E-Mail:
info@diabetesinformationsdienst-muenchen.de

Download:
www.diabetesinformationsdienst-muenchen.de/service

Materialien zum Download

Ärztliche Bescheinigung für Flugreisen (deutsch/englisch)

Blutzuckertagebuch in deutscher und türkischer Sprache

© Diabetesinformationsdienst München 2017