



Prof. Dr. med.
Franz Eberli



Prof. Dr. med.
Roger Darioli



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Neue Behandlungskonzepte bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes



Prof. Dr. med.
Roger Lehmann

Die aktuelle Ausgabe von **info@herz+gefäss** ist dem Themenschwerpunkt Diabetes mellitus gewidmet. Zwei Arbeiten befassen sich mit der Therapie des Typ 1-Diabetes mellitus mittels kontinuierlicher Glukosemessung (K. Scheidegger) und der Abklärung des koronaren Risikos bei Typ 1-Diabetes mellitus (J. Ruiz), während sich ein Artikel der aktuellen oralen Therapie beim Typ 2-Diabetes widmet (J. Philippe). Was können wir von diesen Arbeiten lernen?

Die Therapie des Typ 1-Diabetes mellitus hat sich in den letzten Jahrzehnten gewaltig verbessert. Die DCCT hat uns 1993 deutlich gezeigt, dass eine intensivierte Insulintherapie mit Basis Bolus System oder Insulinpumpe kombiniert mit einer guten Schulung zu deutlich besseren HbA1c Werten führt (2% Unterschied) und dass dadurch mikrovaskuläre Komplikationen verhindert oder zumindest hinausgezögert werden können. Es zeigte sich auch, dass das koronare Risiko bei 35-jährigen Patienten nach 6.5 Jahren Laufzeit der Studie zu klein war, als dass bei den etwas über 700 intensiv behandelten Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus kardiovaskuläre Ereignisse signifikant hätten verhindert werden können. Erst in der auf die DCCT folgenden 10–17-jährigen Beobachtungsstudie (EDIC), während der sich bei der intensiv behandelten und der Kontroll-Gruppe das gleiche HbA1c (um 8%) einstellte, konnte eine über 50% Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse dokumentiert werden (siehe Artikel Ruiz).

Man weiss heute, dass sich das durchschnittliche HbA1c wie Pack-Years beim Rauchen addieren lässt, um die aktuelle Glukosebelastung einer Person zu berechnen: Ein HbA1c 1% über der oberen Norm von 6%, oder 0.5 Jahre mit einem HbA1c 2% über 6%. Es braucht ≈ 60 HbA1c Jahre, um die meisten mikrovaskulären

Komplikationen zu entwickeln (Orchard TJ, Arch Int Med 1997; 157:1851-6), wobei zusätzliche Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Rauchen als Beschleunigungsfaktoren gelten. Ruiz weist darauf hin, dass sehr wenige Endpunktstudien mit Typ 1-Diabetes existieren, die wichtigste darunter die DCCT, welche für den Typ 1-Diabetes so wichtig ist, wie die UKPDS für den Typ 2-Diabetes mellitus.

Screening für KHK?

Allgemein gilt, dass bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) ein Routine Screening für KHK nicht angezeigt ist, da keine Verbesserung des Outcomes erwartet werden kann, solange die Risikofaktoren adäquat behandelt sind, obwohl bei 20% der Patienten eine abnormale Myokardperfusion vorhanden ist (Young LH, JASMA 2009; 301:1547-55).

Wann würde man dennoch ein Screening durchführen? Bei Patienten mit einem abnormem EKG oder typischen oder atypischen kardialen Symptomen. Eine CT Angiografie oder der Kalzium Score der Koronarien lassen zwar das Risiko stratifizieren, die Bedeutung darüber hinaus ist hingegen nicht klar. Ruiz betont, dass die Ergometrie keine sehr gute prognostische Bedeutung hat, sie ist aber einfach durchzuführen und bei einer positiven Ergometrie und einer hohen Vor-testwahrscheinlichkeit für KHK, wird eine weitergehende Abklärung (Koronarangiografie) empfohlen.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Stress Echokardiografie über einen Zeitraum von ca. 7 Jahren einen sehr guten prognostischen Faktor darstellt. Dann muss sie allerdings wiederholt werden (Van der Sijde JN et al., Diabetes Care 2012; 35: 634-9). Die Vorteile der Stress Echokardiographie sind, dass sie billiger als die Stress Myokard Perfusionsszintigraphie

ist und keine Strahlenbelastung aufweist. Der absolut beste prognostische Faktor für ein komplikationsloses Überleben ist der Fitnesszustand eines Patienten und eine grosse Belastungsfähigkeit. Dies zeigt sich auch daran, dass 93% der Patienten mit einer über 50-jährigen Typ 1 Diabetesdauer ohne wesentliche Folgekomplikationen in ihrem Leben sportlich aktiv waren.

Kontinuierliche Glucosemessung bei Typ 1-Diabetes

Seit knapp einem Jahr ist die kontinuierliche Glucosemessung beim Patienten mit Typ 1-Diabetes eine Krankenkassen-Pflichtleistung, sofern der Patient bereits mit einer Insulinpumpe behandelt wird und entweder ein HbA1c >8.0%, schwere Hypoglykämien oder eine extrem labile Zuckereinstellung aufweist. Mit Hilfe der kontinuierlichen Glucosemessung kann der Trend des Zuckerverlaufes viel besser beurteilt werden, allerdings ist die Eichung dieses Systems mit den üblichen Blutzuckergeräten, welche immer noch eine Variation von +/-15% aufweisen, problematisch (Scheidegger). Mit dieser zusätzlichen Hilfe sollte es möglich sein, Patienten mit sehr vielen Hypoglykämien oder einem hohen HbA1c besser einstellen zu können.

Der schon lange gehegte Wunsch nach einem closed-loop System, bei dem die Insulinausschüttung der Pumpe direkt durch die gemessenen Glukosewerte gesteuert wird, lässt sich wahrscheinlich noch länger nicht verwirklichen, da die subkutan gemessenen Glukosewerte im Interstitium der intravaskulär im Blut gemessenen Glukose hinterherhinkt und das Insulin subkutan resorbiert wird und in die systemische Zirkulation statt physiologisch ins Pfortadersystem gelangt, was etwas höhere systemische Insulinspiegel notwendig macht, um die Glukoseproduktion der Leber zu hemmen.

Die gute Blutzucker-Einstellung vieler Patienten hat aber immerhin dazu geführt, dass viele diabetische Folgekomplikationen auf ein höheres Alter hinausgeschoben werden können, als dies vor Bekanntgabe der DCCT Resultate der Fall war.

Zu starke Blutzuckersenkung kann Gefahren bringen

Auch beim Typ 2-Diabetes mellitus hat sich in den letzten Jahren einiges verändert. Die UKPDS und die nachfolgende Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass sich mit guter Blutzucker-Einstellung sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Ereignisse verhindern, respektiv verzögern lassen, dass aber eine zu strikte Blutzuckereinstellung bei älteren Patienten mit einer langen Diabetesdauer und evt. vorhandener autonomer Neuropathie auch gewisse Gefahren birgt und zu einer höheren Mortalität führen kann (ACCORD-Studie).

Man nimmt an, dass unter diesen Umständen Hypoglykämien relativ häufig zu kardialen Rhythmusstörungen führen, welche tödlich verlaufen können. Die gleichen Beobachtungen wurden auch auf Intensivstationen gemacht. Es gilt deshalb bei Patienten mit einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer chronischen Niereninsuffizienz unter allen Umständen Hypoglykämien zu vermeiden. Deshalb wird man in erster Linie bei älteren Personen mit einer reduzierten GFR auf langwirksame Sulfonylharnstoffe mit aktiven Metaboliten (Glibenclamid, Glimepirid) verzichten und durch solche ersetzen, welche eine kürzere Wirkdauer und keine aktiven Metaboliten haben (Gliclazid) oder noch besser durch Substanzen zu ersetzen, welche keine Hypoglykämien verursachen (Metformin, Pioglitazon, DPP-4 Hemmer, GLP-1 Rezeptor Analoge).

Auch hier gilt es zu berücksichtigen, dass Metformin unter einer GFR von 30 ml/min absolut kontraindiziert ist und zwischen 30–60 ml/min nur unter Vorsichtsmassnahmen (regelmässige Messung der GFR und Absetzen bei Dehydratation oder vor operativen Eingriffen oder Gabe von Röntgenkontrastmittel) zu verwenden ist. Pioglitazon und Sulfonylharnstoffe führen zu einer Gewichtszunahme, weshalb die DPP-4 Hemmer, welche als Kombinationspräparate mit Metformin existieren (siehe Artikel J. Philippe) hier bevorzugt eingesetzt werden, da sie als gewichtsneutral bis leicht gewichtsvermindernd einzustufen sind.

Die GLP-1 Rezeptor Analoge Liraglutide und Exenatide sind im Moment die einzigen Medikamente, welche zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führen und zu einer etwas grösseren HbA1c Senkung als die DPP-4 Hemmer, sind aber auch deutlich teurer und können erst ab einem BMI von 28 eingesetzt werden. Allerdings müssen auch hier weniger Blutzuckermessungen vorgenommen werden. Aktuell vergüten die Krankenkassen bei nicht mit Insulin behandelten Patienten 400 Streifen pro Jahr.

Die Verschärfung der Kontrollfunktion der Strassenverkehrsämter für Patienten mit Diabetes (Typ 1 und Typ 2) hat dazu geführt, dass neue Richtlinien erlassen wurden für Patienten unter einer antidiabetischen Therapie mit Hypoglykämiegefahr (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide). Aufgrund dieser Richtlinien wird verlangt, dass solche Patienten vor jeder Fahrt den Blutzucker messen. Dies ist ein weiterer Grund, warum DPP-4 Hemmer und GLP-1 Analoge heute vermehrt eingesetzt werden.



Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Zürich