

Neues aus der Diabetologie



Professor Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger



Dr. Thorsten Siegmund

Während in der Behandlung des Typ-1-Diabetes-mellitus eindeutig belegt und akzeptiert ist, dass im Hinblick auf akute und langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus zwingend eine normnahe Blutzuckereinstellung mit der Insulintherapie erreicht werden muss, vollzieht sich in der Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus aufgrund der aktuellen Datenlage ein Paradigmenwechsel. Von entscheidender Relevanz scheint eine frühzeitige Optimierung des Glukosestoffwechsels zu sein, die dann kontinuierlich anhält bzw. bei Verlassen des Zielbereiches zügig ausgebaut werden muss –, und zwar möglichst unter Vermeidung von Hypoglykämien.

Titel

Mindestens acht Prozent der Menschen in Deutschland haben einen Typ-2-Diabetes-mellitus. Eine frühzeitige und effektive Behandlung ist von größter gesundheitspolitischer Bedeutung: Sowohl im Hinblick auf die hohe und voraussichtlich mit den nächsten Jahren stetig weiter zunehmende Diabetesprävalenz in Deutschland und weltweit als auch im Hinblick auf die Erkenntnisse aus zahlreichen Prävalenz- und Interventionsstudien ist klar abzuleiten, dass nur bei optimaler Stoffwechselkontrolle eine Reduktion diabetischer makro- und mikrovaskulärer Folgeschäden erreicht werden kann. Im Mittelpunkt der Pathogenese des Typ-2-Diabetes-mellitus stehen ein Sekretionsdefizit für Insulin und die Insulinresistenz. Bereits vor der Manifestation des Vollbildes des Typ-2-Diabetes-mellitus steigt das Risiko vor allem für makro- und mikrovaskuläre Folgeschäden (The Advance Collaborative Group 2008) signifikant an, sodass das Behandlungskonzept bei Typ-2-Diabetes-mellitus in Abhängigkeit von Krankheitsstadium und individuellen Gesichtspunkten optimiert werden muss (Abbildung 1). Neben kontinuierlichen Schulungsmaßnahmen mit einer Umstellung der Lebensführung (Ernährungs- und Bewegungsverhalten) ist es sinnvoll, einen Stufenplan für orale Antidiabetika und/oder Insulin zu entwickeln und die Dosierungsstrategien einzelner Substanzgruppen in der Mono- und Kombinationstherapie zu verbessern. Neben der „Lifestyle-Intervention“ und Stabilisierung der Glukosestoffwechsellage sind gleichzeitig eine optimale Einstellung von Fettstoffwechselbefunden und Blutdruck not-

wendig, um das Risiko für Folgeerkrankungen dieser Patientengruppe wirklich zu mindern.

Über die vergangenen zehn Jahre wurde klar belegt (ein Kontinuum an publizierten Daten) (Gaede et al. 2003; Gaede et al. 2008), dass eine Zielwert-getriggerte Therapie aller Hauptrisikofaktoren (multimodale Therapie) eine erhebliche Reduktionen an mikrovaskulären (Augen, Niere und Nerven), aber gleichzeitig auch makrovaskulären Folgeerkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplex und pAVK) erreicht. Die Studien machen die Notwendigkeit einer frühzeitigen, konsequenten Behandlung deut-

lich, die ständig, immer bei Abweichungen aus dem Zielbereich, kurzfristig eine Intensivierung der jeweiligen therapeutischen Maßnahmen erforderlich werden lässt.

Ein wesentlicher Erfolgsfaktor ist die Compliance der Betroffenen, der besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Nur wenn die Menschen mit Diabetes die Einsicht in ihre Erkrankung und Behandlungsmaßnahmen gewinnen und einen persönlichen Benefit in ihrer individuellen Therapie erkennen, werden die angestrebten medizinischen Maßnahmen erfolgreich sein. Dies betrifft neben der Lebens-

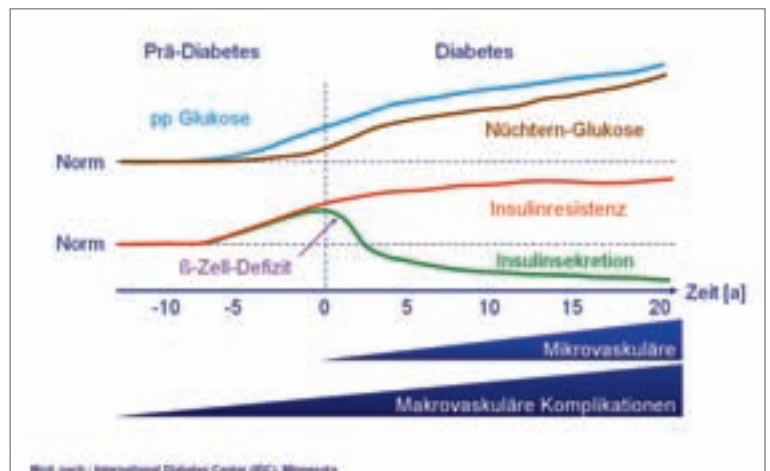


Abbildung 1: Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus Typ 2 (modifiziert nach: Kendall DM, Bergenstal RM. Copyright 2001, International Diabetes Center, Minneapolis, Minn.).

stilveränderung auch die medikamentöse Therapietreue. Relevante Punkte zur Verbesserung der Compliance sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Insgesamt ist in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ein Paradigmenwechsel vonnöten, der Präventionsmaßnahmen, eine frühere Diagnosestellung und einen früheren Therapiebeginn mit Zielwert-getriggelter Vorgehensweise, das heißt gegebenenfalls auch zügigerer Kombination von oralen Antidiabetika oder eine frühe Kombination oraler Antidiabetika mit Insulin bedeutet. Das in der neuen Therapieleitlinie (Matthaei et al. 2009) festgelegte Therapiestufenschema fordert Schwellenwertorientiert (HbA1c > 7,5 Prozent) die frühe Initialisierung einer Insulintherapie bereits auf der zweiten Behandlungsebene mit schrittweisem Ausbau hin zur intensivierten Insulintherapie bei geeigneten Patienten. Soweit möglich, sollte eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin durchgeführt werden.

Die jeweilige Auswahl der Medikamente muss immer individuelle Gesichtspunkte berücksichtigen, sollte aber im Hinblick auf eine optimale Gestaltung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine effektive Stabilisierung der Stoffwechsellage mit einem HbA1c-Zielwert von < 6,5 Prozent anstreben und im Rahmen einer multimodalen Behandlung alle Risikofaktoren berücksichtigen (Gaede et al. 2008). Im Gegensatz zu den aktuellen Ergebnissen einer amerikanisch-kanadischen Studie zur Therapie des Typ-2-Diabetes (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008) ist bei vorsichtiger, an Alter und Multimorbidität orientierter Behandlungsführung mit individueller Definition der Blutzuckerzielwerte, eine effektive und sichere Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus zu gewährleisten.

In Deutschland werden 27 Prozent aller Diabetiker mit Insulin behandelt, davon 16 Prozent als Monotherapie und elf Prozent in Kombination mit oralen Antidiabetika (Hauner 2006). Die Einstellungsqualität vieler Patienten mit Typ-2-Diabetes ist insgesamt jedoch nicht ausreichend und erfüllt nur selten die empfohlenen Therapieziele der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Matthaei et al. 2008), (Tabelle 2). So haben nur ca. 40 Prozent der Diabetiker HbA1c-Werte unter sieben Prozent und nur 26 Prozent einen HbA1c-Wert unter 6,5 Prozent (Liebl et al. 2002). Eine Analyse der Daten zeigt,

Betreuung im Team (Arzt, Diabetesberaterin bzw. Diabetesassistentin, Ernährungsberaterin)
Gruppen- bzw. Einzelschulung, bei Bedarf in Zentren mit fremdsprachigen Diabetesberaterinnen
Berücksichtigung spezieller Lebensgewohnheiten und Lebensumstände
Berücksichtigung von Intellekt und Fähigkeiten, Lebensalter
Praxisteam mit Vorbildfunktion (insbesondere hinsichtlich Lifestyle-Modifikation)

Tabelle 1: Faktoren, die eine Compliance-Verbesserung unterstützen.

	Zielwerte
HbA1c	< 6,5 Prozent
Nüchtern-Glukose/Präprandial	80 bis 120 mg/dl (4,4 bis 6,7 mmol/l)
Postprandiale Glukose	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
HDL-Cholesterin	> 45 mg/dl (> 1,2 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
Blutdruck	< 130/80 mmHg
Albuminausscheidung im Spontan-Urin	< 20 mg/l

Tabelle 2: Zielwerte bei Diabetes mellitus (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DDG2008_Behandlung_Typ2).



Abbildung 2: Fluss-Diagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf).

dass insbesondere die Umstellung auf Insulin häufig zu lange verzögert wird. So beträgt die durchschnittliche Diabeteslaufzeit bis zum Beginn einer Insulintherapie in Deutschland über neun Jahre.

In den aktualisierten Leitlinien (Abbildung 2) der deutschen Fachgesellschaft (Matthaei et al. 2008) findet sich Metformin bereits bei Diagnosestellung zusätzlich zur üblichen Lebensstil-Intervention auf der ersten Behandlungs-

ebene. Auf der zweiten Behandlungsebene steht die Gabe eines zweiten oralen Antidiabetikums neben der Option einer Insulintherapie (Kombinationstherapie, das heißt Basal-Insulin plus orale Antidiabetika – OAD – bzw. als weitere Option prandiales kurzwirksames Insulin) gleichberechtigt auf einer Ebene. Die Wahl für Insulin sollte aufgrund der besseren Effektivität Schwellenwert-getriggert (ab HbA1c > 7,5 Prozent) bevorzugt werden.

In den vergangenen Jahren haben neue Insuline sowie ein besseres Verständnis bezüglich der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes mellitus die Optionen hinsichtlich eines praktikableren und effektiveren Einsatzes von Insulin für niedergelassene Ärzte erheblich verbessert. Diese Übersicht beschreibt die Pathophysiologie von basaler und prandialer Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetes mellitus, diskutiert die Indikationen der Insulintherapie, beschreibt die Charakteristika der zur Verfügung stehenden Insuline und gibt eine Übersicht über alle gebräuchlichen Therapieregime mit praktischen Handlungsanweisungen.

Wie sind die Ergebnisse aktueller Endpunktstudien zur Therapie des Typ-2-Diabetes zu bewerten?

Bietet eine gute DiabetesEinstellung langfristige Überlebensvorteile bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einer weniger strikten Blutzuckerkontrolle?

Im Jahre 2008 wurden fünf Studien zu dieser Frage publiziert, die harte Endpunkte untersuchten und dabei zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen gelangt sind: Während drei dieser Studien bei Typ-2-Diabetikern mit langer Krankheitsdauer und hohem kardiovaskulärem Risikoprofil (Studienlaufzeit 3,5 bis sechs Jahre) keinen Vorteil einer sehr guten Diabeteskontrolle zeigten, wurde in denjenigen Studien, die über 13 bis 17 Jahre durchgeführt wurden, bei Typ-2-Diabetikern mit einer kurzen Krankheitsdauer, ein signifikanter Vorteil einer strikten Blutzuckerkontrolle eindeutig nachgewiesen. Wie sind die Ergebnisse dieser großen aktuellen Endpunktstudien zu interpretieren und welche Schlussfolgerungen müssen wir für unsere tägliche klinische Vorgehensweise ziehen?

Während der Effekt einer normnahen Einstellung des Glukosestoffwechsels im Hinblick auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (zum Beispiel Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie) bei Menschen mit Typ-2-Diabetes gut belegt ist, ist die Datenlage zum Einfluss

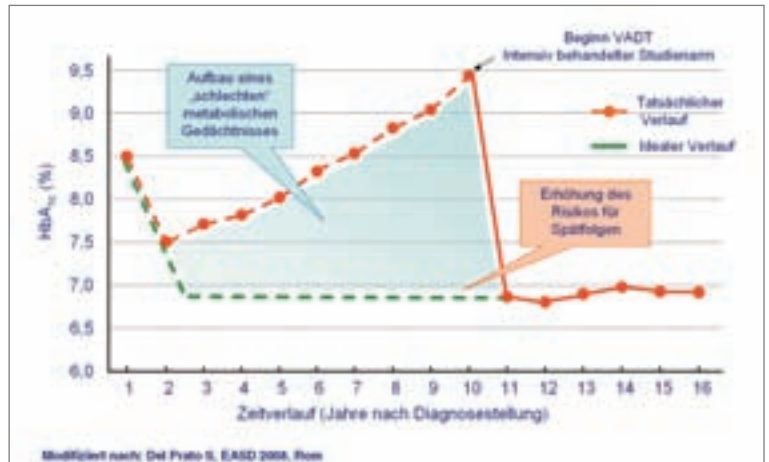


Abbildung 3: Einfluss einer strengen Glukosekontrolle auf kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.

einer strengen Blutzuckerkontrolle auf makrovaskuläre Komplikationen (zum Beispiel Myokardinfarkt, Apoplex) eher unzureichend. Gerade aber diese Frage steht aufgrund des deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos an kardiovaskulären Komplikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Zentrum, sodass die Daten der aktuellen fünf Endpunktstudien für die klinische Praxis extrem wichtig sind.

STENO-2-Studie

Die erste im Jahre 2008 veröffentlichte Endpunktstudie stellte ein „Follow-up“ der STENO-2-Studie (Gaede et al. 2008) dar, mit dem in der Langzeitbeobachtung über 13 Jahre bei multimodal intensiv behandelten Menschen mit Typ-2-Diabetes eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit sowie des Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie auch mikrovaskulärer Komplikationen erreicht wurde. Der „Überlebensvorteil“ durch Reduktion makrovaskulärer Komplikationen zeigte sich erst im Langzeitverlauf über 13 Jahre, obwohl im „Follow-up“ dieser Studie von fünf Jahren kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den HbA1c-Werten der intensiv oder konventionell behandelten Typ-2-Diabetiker bestand, sodass offensichtlich die frühzeitige intensive multimodale Therapie auch langfristig einen Vorteil im Hinblick auf die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen und das Gesamtmortalitätsrisiko bietet.

ACCORD-Studie

Im weiteren Jahresverlauf wurden die Daten der zweiten großen Endpunktuntersuchung der „ACCORD-Studie“ (Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sowie der Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers, Blutdrucks und der Lipide auf makrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Stan-

dardtherapie untersucht (10.251 Patienten, lange Krankheitsdauer, hohes kardiovaskuläres Risiko, HbA1-Zielwert in der intensiviert behandelten Gruppe < sechs Prozent, in der Standardgruppe 7 bis 7,9 Prozent). Im Februar 2008 wurde nach dreieinhalb Jahren die Therapie der intensiviert behandelten Gruppe aufgrund einer erhöhten Mortalitätsrate vorzeitig abgebrochen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass in der intensiviert behandelten Patientengruppe zum Erreichen des strengen HbA1-Zielwertes von < sechs Prozent sämtliche zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Medikamente (orale Antidiabetika, GLP-1-Mimetika, Insulin) häufig in ausgedehnter Kombinationstherapie eingesetzt wurden. Ein therapeutisches Vorgehen, das sicher nicht im Einklang mit einer leitliniengerechten, individuellen und sinnvollen klinischen Behandlung steht. Wenngleich die Ursachen der signifikant erhöhten Mortalitätsrate in der intensiviert behandelten Patientengruppe der ACCORD-Studie nicht eindeutig belegt sind, ist davon auszugehen, dass unerkannte Hypoglykämien bei sicher unvermeidlichen Interferenzen der verwendeten Polypharmakotherapie (bis zu fünffach oraler Antidiabetika-Kombination plus Insulin bei ca. 60 Prozent dieser Patienten!) sowie eine deutliche Gewichtszunahme der intensiviert behandelten Patienten (nahezu 30 Prozent nahmen mehr als zehn Kilogramm im Studienverlauf Gewicht zu) zu der hohen Sterblichkeit der bereits multimorbiden Typ-2-Diabetiker entscheidend beigetragen haben.

ADVANCE-Studie und VADT-Studie

In den zwei weiteren im Jahre 2008 veröffentlichten großen Endpunktstudien, der ADVANCE-Studie (Action in Diabetes and Vascular Disease) sowie der VADT-Studie (Veterance Affairs Diabetes Trial) hingegen zeigte

sich keine erhöhte Mortalität bei den intensiv behandelten Patienten im Vergleich zu der konventionellen Therapiegruppe. In beiden Studien (ADVANCE mit 11.140 und VADT mit 1.791 Patienten) waren, ähnlich wie in der ACCORD-Studie, Typ-2-Diabetiker mit langer Krankheitsdauer und hohem kardiovaskulärem Risikoprofil behandelt worden und es zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von fünf bzw. sechs Jahren kein Vorteil der intensivierten Blutzuckerkontrolle im Hinblick auf makrovaskuläre Morbidität und Mortalität. Allerdings konnte ein eindeutiger Vorteil für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen, insbesondere der diabetischen Nephropathie, in der ADVANCE-Studie nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur ACCORD-Studie erfolgte eine langsame Senkung des HbA1c-Wertes unter Vermeidung der zuvor erwähnten Polypharmakotherapie und damit wurden zweifellos entsprechende Nebenwirkungen, wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme, vermieden.

UKPD-Studie

Von besonderem Interesse sind die im September 2008 erstmals vorgestellten Daten des „Follow-up“ der UKPD-Studie (Holman et al. 2008), die ganz wesentlich zur Interpretation der Datenlage und einem optimierten klinisch therapeutischen Vorgehen beitragen. Bereits vor mehr als zehn Jahren wurde mit der ersten Publikation von UKPDS der klare Vorteil einer optimalen Diabeteskontrolle im Hinblick auf die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen belegt und damals ein Trend, eine relative Risikosenkung für makrovaskuläre Komplikationen beschrieben. Das Follow-up jetzt, über zehn Jahre später, zeigt nun eindeutig bei den intensiv antidiabetisch behandelten Patientinnen

und Patienten, dass eine langfristige signifikante Risikoreduktion auch für makrovaskuläre Komplikationen sowie die Gesamtmortalität erreicht wird – und dies, ähnlich wie zuvor für die Follow-up-Daten der STENO-2-Studie beschrieben, obwohl die Patientinnen und Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in der Nachbeobachtungszeit die gleiche Behandlung erhielten und keine signifikanten Unterschiede der Diabetesstoffwechselkontrolle mehr aufwiesen! Im Gegensatz zu den drei Endpunktstudien ACCORD, ADVANCE und VADT wurden in der UKPDS Patienten mit frisch manifestiertem Typ-2-Diabetes behandelt und mit dem jetzt publizierten Follow-up der Studie über einen Gesamtzeitraum von 30 Jahren beobachtet. Die Ergebnisse des Follow-up der STENO-2- sowie der UKPDS-Studie zeigen vergleichbar zu Ergebnissen zur Behandlung des Typ-1-Diabetes (DCCT und EDIC-Follow-up), dass sich offensichtlich durch eine frühzeitige optimale Glukosekontrolle ein „glykämisches/metabolisches Gedächtnis“ entwickelt, das langfristig geeignet ist, eine Reduktion makro- und mikrovaskulärer Folgeerkrankungen zu bewirken (Abbildung 3).

Der Pathomechanismus eines metabolischen Gedächtnisses, welches bei Typ-2-Diabetes (Holman et al. 2008) wie auch der Typ-1-Diabetes nachweisbar ist (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2003), ist bis dato ungeklärt. Verschiedene Mechanismen werden hier diskutiert (Nathan DM et al. 2005).

Hieraus ergibt sich ein Paradigmenwechsel für die praktische Therapie: Das Behandlungsziel

eines HbA1c von 6,5 Prozent ist sicher und effektiv, sollte aber individuell festgelegt werden und ohne Hypoglykämie erreichbar sein.

Die schnellere Etablierung einer zweifach oralen oder auch einer Insulintherapie in der Initialphase der Erkrankung kann zu einer besseren metabolischen Langzeitkontrolle und Verhinderung von Endpunkten beitragen. Eine intensive Kontrolle der Glykämie sollte in der Frühphase der Erkrankung erfolgen und ist nach langer Diabetesdauer weniger effektiv in der kurzfristigen Prävention von makrovaskulären Endpunkten. Der von Erkrankungsbeginn gut eingestellte Stoffwechsel hat langdauernde präventive Effekte auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte einschließlich Mortalität („Metabolisches Gedächtnis“).

Schlussfolgerungen aus den Studien

In der Zusammenschau der kurz dargestellten aktuellen fünf Endpunktstudien aus dem Jahre 2008 lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

1. Eine optimale/normnahe Glukosestoffwechselkontrolle muss möglichst bei Krankheitsmanifestation, so frühzeitig wie möglich durchgeführt werden, um das Risiko mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen zu reduzieren und ein „metabolisches Gedächtnis“ mit einem langdauernd präventiven Effekt für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen aufzubauen.
2. Bei Menschen mit langer Krankheitsdauer des Typ-2-Diabetes und bereits manifesten kardiovaskulären Komplikationen ist durch eine intensivierete Blutzuckereinstellung in

Anzeige

Ein bärenstarker Partner!

Die GOÄ-Experten.
Seit 28 Jahren.

Rufen
S
i
e
u
n
s
a
n!

T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland www.medas.de




MEDAS privatärztliche
Abrechnungsgesellschaft mbH

der Regel eine klinisch relevante Risikoreduktion für diabetische Folgeerkrankungen nicht mehr zu erreichen (Abbildung 3).

- Um den vorteilhaften Effekt einer optimierten Blutzuckerstoffwechselkontrolle zu beurteilen, werden mindestens zehn Beobachtungsjahre nötig.
- Für die tägliche klinische Behandlungssituation ist aus den Studien klar abzuleiten, dass eine differenzierte, individuelle Therapie des Typ-2-Diabetes im Vordergrund stehen muss, die eine Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt.

- Bei Neumanifestation des Diabetes, bzw. kurzer Krankheitsdauer ist eine normnahe Blutzuckereinstellung das Behandlungsziel (HbA1c < 6,5 Prozent).
- Bei langjähriger Diabetesdauer und Multimorbidität muss die „antihypoglykämische“ gegenüber der „antihyperglykämischen“ Therapie überwiegen, ein individuelles Therapieziel (zum Beispiel HbA1c 7 bis 7,5 Prozent) ist zu vereinbaren und die Behandlung der kardiovaskulären Begleiterkrankungen steht im Vordergrund.

Bei allen Patienten ist eine individuelle Gestaltung der Diabetestherapie im Vordergrund, die Hypoglykämien, sowie eine wesentliche Gewichtszunahme vermeidet und die individuellen patientenbezogenen Gegebenheiten mit einbezieht.

Orale Therapie

Die zur Verfügung stehenden weiteren oralen Antidiabetika greifen an unterschiedlichen Stellen des pathogenetischen Geschehens an und ermöglichen so eine differenzierte Therapie. Während Metformin die Glukoseproduktion in der Leber hemmt und die Insulinsensitivität verbessert, erhöhen Sulfonylharnstoffe und Glinide die Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse. Acarbose hemmt die α -Glukosidase wodurch es zu einer Verzögerung der Glukoseresorption im Darm kommt. Glitazone verbessern die Insulinsensitivität (Insulinsensitizer).

Inkretinmimetika entfalten ähnliche Wirkungen wie das Inkretinhormon Glukagon-like-Peptid-1. Es kommt zur Steigerung der Insulin- und Suppression der Glukagonsekretion, zur Verlangsamung der Magenentleerung, Hemmung des Appetits, sowie Reduktion der Kalorienaufnahme. Als Peptide müssen Inkretinmimetika subkutan injiziert werden.

	Wirkbeginn (min)	Wirkmaximum (h)	Wirkdauer (h)
Kurzwirksame Insuline			
<i>Normalinsuline</i> (zum Beispiel Insulin Actrapid®, Insuman rapid®)	30 bis 60	2	4 bis 8
<i>KW-Analog-Insuline</i>			
• Insulin Glulisin (Apidra®)	5 bis 10	1	3 bis 4
• Insulin Lispro (Humalog®, Liprolog®)	5 bis 15	1	3 bis 4
• Insulin Aspart (NovoRapid®)	5 bis 15	1	3 bis 4
Langwirksame Insuline			
<i>NPH-Insuline</i> (zum Beispiel Insuman rapid®, Protaphane®)	1 bis 2	4 bis 6	10 bis 16
<i>LW-Analog-Insuline</i>			
• Insulin Detemir (Levemir®)	1 bis 2	6 bis 8, gering ausgeprägt	16 bis 24
• Insulin Glargin (Lantus®)	1 bis 2	kaum nachweisbar	20 bis 24
Mischinsuline			
• NPH-Mischinsuline 25/75 bzw. 30/70 (zum Beispiel Insuman comb 25®, Actraphane 30®)	30 bis 60	zweifach	10 bis 16
• NPH-Mischinsuline 50/50 (zum Beispiel Insuman comb 50®, Actraphane 50®)	30 bis 60	zweifach	10 bis 16
<i>Analogmischinsuline 25/75 bzw. 50/50</i>			
• Humalog Mix25®, Liprolog Mix25®	5 bis 15	zweifach	10 bis 16
• Humalog Mix50®, Liprolog Mix50®	5 bis 15	zweifach	10 bis 16
• NovoMix30®	5 bis 15	zweifach	10 bis 16

Tabelle 3: Pharmakokinetik (Angaben näherungsweise, Auswahl).

Um die Nebenwirkungen zu minimieren, wird Exenatide (Byetta®) zunächst über vier Wochen in halber Dosis gegeben, folgend in Höhe einer fixen Dauerdosierung. Exenatide wurde als erstes Inkretinmimetikum im April 2007 zur Verfügung gestellt und muss zweimal täglich gespritzt werden. Unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Völlegefühl, gelegentlich auch Erbrechen und Diarrhöen. Exenatide verbessert die metabolische Kontrolle (HbA1c-Senkung) und reduziert gleichzeitig das Körpergewicht. Wichtig ist, dass unter der Therapie mit Exenatide keine Hypoglykämien auftreten, da die Wirkungen auf die Insulinsekretion streng glukoseabhängig sind. Der Vorteil der Hypoglykämiefreiheit bei Inkretinmimetika entfällt bei einer Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder anderen insulinotropen Substanzen.

Das Inkretinmimetikum Liraglutide, ein GLP-1-Analogon, wird derzeit in Studien der Medikamentenentwicklungsphase drei (Zulassungsstudien) untersucht und voraussichtlich in diesem Jahr für die klinische Anwendung zur Verfügung stehen. Es ist der Muttersubstanz GLP-1 ähnlicher als Exenatide, induziert

seltener Übelkeit und Diarrhöen und führt aufgrund des vorerwähnten Wirkmechanismus ebenfalls nicht zu Hypoglykämien. Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist nur eine einmal tägliche Gabe notwendig.

Ebenfalls über Inkretine wirken Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Sie verhindern die rasche Inaktivierung unter anderem von GLP-1. Sitagliptin (Januvia®) wurde im April 2007 zugelassen, wird als Tablette einmal täglich verabreicht, verbessert die metabolische Kontrolle (Glukosekonzentration, HbA1c) und ist „gewichtsneutral“, ohne wesentliche Nebenwirkungen. Ein weiterer DPP-4-Hemmer ist Vildagliptin (Galvus®), welches im Mai 2008 zugelassen wurde und zweimal täglich oral verabreicht werden muss.

Metformin ist das Medikament der ersten Wahl

Als erstes orales Antidiabetikum empfiehlt sich Metformin, insbesondere bei adipösen, nach neueren Ergebnissen auch bei normal-

gewichtigen Typ-2-Diabetikern, vor allem bei Patienten mit Nüchtern-Hyperglykämie. Die relevantesten Kontraindikationen sind die Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) sowie Erkrankungen, die mit einer Gewebhypoxie einhergehen (zum Beispiel fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankung – COLD –, Herzinsuffizienz).

Einstieg in die orale Kombinationstherapie

Ist die Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie trotz Dosisoptimierung unzureichend, das heißt drei bis sechs Monate HbA1c > 6,5 Prozent, jedoch < 7,5 Prozent, empfiehlt sich eine Kombination von Metformin mit einem weiteren oralen Antidiabetikum bzw. Inkretinmimetikum. Hierdurch kann eine HbA1c-Senkung von durchschnittlich ca. einem Prozent erreicht werden, was das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ermöglichen sollte. Von Vorteil ist die Kombination von Substanzen, die keine Hypoglykämiegefahr besitzen und die Gewichtsentwicklung positiv beeinflussen. Hierzu gehören neben Metformin DPP-4-Hemmer und Inkretinmimetika. Die Wahl des Therapeutikums erfolgt nach individuellen Gesichtspunkten. Mehr als zwei orale Antidiabetika sollten aber, wenn möglich, nicht verabreicht werden!

Einstieg in die Insulintherapie

Die frühzeitige Initiierung der Insulintherapie (laut Leitlinie bei einem HbA1c > 7,5 Prozent in der zweiten Behandlungsebene, bzw. ab der dritten Behandlungsebene) muss bereits vor dem Auftreten einer ausgeprägten Dekompensation des Glukosestoffwechsels erfolgen, nach Möglichkeit als Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit einem Basal-Insulin. Dies hat den Vorteil eines häufig geringeren Insulinbedarfs bei vertretbar geringer Hypoglykämiegefahr, insbesondere bei der Wahl eines langwirksamen Insulinanalogons. Die Insulindosis muss langsam aber kontinuierlich bis zum Erreichen des Nüchtern-Zielwertes (< 100 mg/dl, 5,6 mmol/l) angehoben werden, um eine Überinsulinisierung und dadurch eine unnötige Gewichtszunahme zu vermeiden.

Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte bestimmen den Einsatz des Insulins. Wie bereits erwähnt, ist insbesondere bei erhöhtem Nüchtern-Blutzucker (Folge eines basalen Insulindefizits bei gesteigerter hepatischer Glukoseproduktion) die Gabe eines langwirksamen Insulins mit ausreichender Insulinwirkung bis zum Morgen zusätzlich zur oralen Therapie (Kombinationstherapie, das heißt Bedtime-Insulintherapie

Wer?	Wie?
<p>Typ-2-Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA1c-persistierend über drei Monate > 7 Prozent • Nüchtern-Glukose > 110 mg/dl (> 6,1 mmol/l) 	<p>Start mit Basal-Insulin 8-10 E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Titration der Insulindosis alle zwei bis fünf Tage bis der Nüchtern-Zielwert < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) erreicht ist. • Bei NPH-Insulin notwendig: gelegentliche Blutzuckerkontrollen um 2.00 Uhr, Dosissteigerung nur bei Werten > 120 mg/dl (6,7 mmol/l) wegen erhöhter Hypoglykämiegefahr.

Tabelle 4: Vorgehen bei Bedtime-/BOT-Insulintherapie (Fritsche et al. 2003).

Nüchtern-Blutzucker	Dosissteigerung (E=Einheiten)
> 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	+ 8 E
> 160 mg/dl (8,9 mmol/l)	+ 6 E
> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	+ 4 E
> 120 mg/dl (6,7 mmol/l)	+ 2 E
< 80 mg/dl (4,4 mmol/l)	- 2 E

Tabelle 5: Titrationsschema Bedtime/BOT (modifiziert nach Fritsche et al. 2003).

= NPH oder basal unterstützte orale Therapie = BOT) sinnvoll. Bei normnahen Nüchternblutzuckerwerten, betont postprandial erhöhten Blutzuckerwerten ist die prandiale (supplementäre) Insulintherapie eine alternative Option.

Insuline werden unterteilt in lang- und kurzwirksame Insuline. Sowohl bei lang- wie auch kurzwirksamen Insulinen wird zudem zwischen traditionellen Human- und moderneren Analog-Insulinen unterschieden. Mischinsuline, deren langwirksamer Anteil immer einem NPH-Insulin (Neutrales Protamin Hagedorn) entspricht, können als kurzwirksame Insuline sowohl humanes Normalinsulin als auch kurzwirksame Analog-Insuline beinhalten (Tabelle 3).

Traditionelles, langwirksames Insulin (NPH-Insulin) weist im Vergleich zu langwirksamen Analog-Insulinen (Insulin Detemir, Insulin Glargin) eine höhere Variabilität der Wirkung auf (Haak et al. 2005). Weiterhin ist die Rate an Hypoglykämien erhöht, bedingt durch das Wirkprofil mit einem Wirkungsmaximum nach vier bis sechs Stunden (Rosenstock et al. 2005). In Kombination mit Insulin verzögert Protamin, ein Fischeiweiß, den Eintritt und die Dauer der Insulinwirkung (NPH-Insulin). Der Däne Dr. Hans Christian Hagedorn war wegweisend in der Etablierung dieses Insulintyps, welches 1936 erstmalig vorgestellt wurde.

Humanes kurzwirksames Insulin (Normal-Insulin) hat den Nachteil eines notwendigen, in der Regel mindestens 30-minütigen Spritz/Ess-Abstandes, um aufgrund der langsameren Anflutung eine bessere Kontrolle der postprandialen Blutzuckerspitzen zu ermöglichen. Mischinsu-

line setzen ein starres Regime hinsichtlich des Zeitpunkts und der Menge der Nahrungsaufnahme voraus.

Therapieregime

Idealerweise imitiert die Insulintherapie die normale physiologische Insulinsekretion, bzw. unterstützt in Phasen des Defizits. In der Praxis muss die Insulintherapie auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sein, das heißt gezielt Probleme im Blutzuckertagesprofil angegangen, persönliche Fähigkeiten, Lebensumstände, Compliance und das individuelle Therapieziel mit berücksichtigt werden.

1. Bedtime-Insulintherapie (NPH), basal unterstützte orale Therapie (BOT)

Unter Fortführung der oralen Medikation wird ein Basal-Insulin (NPH zwischen 22 und 23 Uhr, Insulin Glargin zu einem fixen beliebigen Zeitpunkt, Insulin Detemir zum Abendessen oder vor dem Zu-Bett-Gehen) gegeben. Besonders effektiv ist die Kombination von Basal-Insulin mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika (Riddle et al. 2003). Hinsichtlich der Effektivität zeigen sich NPH, Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbar, jedoch ist die Zahl an Hypoglykämien bei langwirksamen Analog-Insulinen um bis zu 40 Prozent reduziert (Riddle et al. 2003; Hermansen et al. 2006).

Der Einstieg in die Insulintherapie mit einem Basal-Insulin ist hinsichtlich einer HbA1c-Senkung annähernd vergleichbar dem mit einer prandialen Insulintherapie mit kurzwirksamen

Insulinanaloga, bei gleichzeitig signifikant geringerer Hypoglykämierate sowie Vorteilen hinsichtlich des Gewichts, gezeigt für Insulin Glargin versus Insulin Lispro (Bretzel et al. 2008) und Insulin Detemir versus Insulin Aspart (Holman et al. 2007). Geeignet ist die Therapie mit einem Basal-Insulin bei ausreichender β -Zell-Restfunktion und erhöhten Nüchtern-Glukose-Werten. Demgegenüber ist eine prandiale Insulintherapie bei nur gering erhöhten Nüchtern-Glukose-Werten, aber deutlich erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten zu bevorzugen.

Gesteuert wird die Therapie mit einem Basal-Insulin durch Dosistitration bis zum Erreichen des Nüchtern-Zielwertes von unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Dieser Nüchtern-Zielwert ist häufig Voraussetzung, um einen HbA1c unter sieben Prozent zu erlangen. Zudem ist die Nüchtern- (und präprandiale) Blutzuckerkonzentration relevant für eine optimierte β -Zellfunktion. So liegt bereits bei Nüchtern-Glukosekonzentrationen um 130 mg/dl (7,2 mmol/l) eine halb maximale Stimulation der β -Zelle vor (Ritzel et al. 2003). Das praktische Vorgehen ist in Tabelle 4 und 5 (Fritsche et al. 2003) aufgeführt.

2. Mischinsulintherapie (konventionelle Insulintherapie = CT)

Wenn möglich sollte unter Fortführung von Metformin mit zweimal täglich Mischinsulin gestartet werden. Bei ausgeprägter postprandialer Blutzucker-Problematik ist ein Mischinsulin mit höherem schnell wirksamen Insulinanteil vorteilhaft, gegebenenfalls kann auch ein Analog-Mischinsulin eine Verbesserung des Blutzuckerprofils herbeiführen. Diese Therapieform ist verhältnismäßig unflexibel, jedoch sind akzeptable Ergebnisse durch ein starres Regime hinsichtlich Zeitpunkt und Menge der Nahrungsaufnahme möglich. Die Mischinsulintherapie hat Vorteile gegenüber der Bedtime-/BOT-Therapie, falls Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika vorliegen. Die Effektivität beider Therapieformen ist hinsichtlich des HbA1c-Wertes vergleichbar, jedoch ist mit der Mischinsulintherapie eine größere Zahl von Hypoglykämien, eine vermehrte Gewichtszunahme und ein höherer Insulinbedarf verbunden (Raskin et al. 2005; Janka et al. 2005). Die Einstiegsdosierung ist in Tabelle 6 aufgeführt.

3. Prandiale (supplementäre) Insulintherapie

Diese Therapieform zeichnet sich durch große Flexibilität aus und ist gut geeignet bei ausgeprägten postprandialen Blutzuckerspitzen und noch akzeptabler Nüchtern-Glukose, in der Regel also in einer frühen Phase des Diabetes mellitus. Wenn möglich, sollte die Therapie mit Metformin fortgeführt werden. Das Insu-

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA1c-persistierend über drei Monate > 7 Prozent • Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika • ausgeprägte postprandiale Blutzuckerspitzen (von Vorteil hier: Mischinsulin mit 50 Prozent schnell wirksamem Anteil) • intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) nicht umsetzbar 	HbA1c < 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis 0,2 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung 2/3 morgens, 1/3 abends HbA1c > 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis 0,3 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung 2/3 morgens, 1/3 abends Dosistitration durch Erhöhung um jeweils 10 bis 20 Prozent der jeweiligen Dosis

Tabelle 6: Vorgehen bei Mischinsulintherapie (konventionelle Insulintherapie, modifiziert nach Siegmund et al. 2007).

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA1c-persistierend über drei Monate > 7 Prozent • Ausgeprägte postprandiale Blutzuckerspitzen • Akzeptable (< 140 mg/dl, < 7,8 mmol/l) Nüchtern-Glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • Startdosis prandiales Insulin: Nüchtern-Glukose x 0,2 = Tagesinsulindosis • Aufteilung der Dosis im Verhältnis 3:1:2 • Dosistitration durch Erhöhung um jeweils 10 bis 20 Prozent der jeweiligen Dosis bis der folgende präprandiale Blutzuckerwert bei 90 bis 120 mg/dl (5 bis 6,7 mmol/l) liegt • Beginn mit einem Basal-Insulin, sollte die Nüchtern-Glukose nach 3 Wochen > 110 mg/dl (5,6 mmol/l) sein • Die Dosis des Abendessens wird als Startdosis für das Basal-Insulin gewählt

Tabelle 7: Vorgehen bei prandialer (supplementärer) Insulintherapie (persönliche Kommunikation R. Renner).

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA1c-persistierend über drei Monate > 7 Prozent • als primäre Therapiewahl • als Ausbau der Bedtime-/BOT-Therapie • geht gezielt Nüchtern-Glukose und postprandiale Blutzuckerspitzen an 	Ohne Vortherapie (Insulin naiv) <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c < 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis gesamt 0,3 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung 40 Prozent Basal-Insulin, 60 Prozent kurzwirksames Insulin (Verteilung im Verhältnis von 2:1:1) • HbA1c > 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis gesamt 0,4 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung 40 Prozent Basal-Insulin, 60 Prozent kurzwirksames Insulin (Verteilung im Verhältnis von 2:1:1) Mit Vortherapie (Bedtime/BOT) <ul style="list-style-type: none"> • gegebenenfalls Dosisreduktion Basal-Insulin um 20 Prozent • HbA1c < 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis prandiales Insulin 0,2 E/kg KG, Insulinverteilung von 2:1:1 • HbA1c > 7,5 Prozent <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis prandiales Insulin 0,3 E/kg KG, Insulinverteilung von 2:1:1 • Dosistitration durch Erhöhung um jeweils 10 bis 20 Prozent der jeweiligen Dosis

Tabelle 8: Vorgehen bei intensiviert konventioneller Insulintherapie (ICT, Basis-Bolus-Therapie, modifiziert nach Siegmund et al. 2007).

lin wird physiologisch gezielt zur Mahlzeit gespritzt. Oftmals kann mit fixen Dosen zu den jeweiligen Mahlzeiten therapiert werden oder bei stark variierenden Mahlzeitengrößen die Dosis an den Kohlehydratanteil der jeweiligen Mahlzeit angepasst werden (BE-Faktoren). Abhängig vom präprandialen Blutzuckerwert kann eine Dosisanpassung (Korrektur) durchgeführt werden. Weiterhin kann mit dieser Therapieform gezielt die Dosis bei geplanter körperlicher Aktivität reduziert werden (zum Beispiel Reduktion der Mahlzeiten-Insulindosis vor körperlicher Aktivität um 30 bis 50 Prozent). Das Vorgehen ist in Tabelle 7 beschrieben.

4. Intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT, Basis-Bolus-Therapie)

Die ICT ist der Goldstandard der Insulintherapie. Hierunter sind die besten Ergebnisse zu erzielen. Je näher der HbA1c-Wert dem Zielbereich kommt, desto relevanter sind postprandiale Blutzuckerspitzen (Monnier et al. 2003). Eine Bedtime-/BOT-Insulintherapie wird bei Nicht-Erreichen des HbA1c-Zielwertes sukzessive (zunächst ein kurzwirksames Insulin zur „Problem“-Mahlzeit) oder komplett eingeleitet (Monnier et al. 2007). In der Regel kann mit humanen Insulinen begonnen werden, bei Nicht-Erreichen des Therapieziels oder Hypoglykämie-Neigung empfiehlt sich der Wechsel auf Insulinanaloge. Besonders effektiv, bei gleichzeitig reduzierter Hypoglykämierate, ist die Kombination aus kurz- und langwirksamen Insulinanaloge (Siegmond et al. 2007). Wenn möglich, sollte auch hier die Metformin-Therapie fortgeführt werden. Dosisanpassungen sind unter Punkt 3, die Einstiegsdosierung in Tabelle 8 aufgeführt.

Fazit

Insgesamt ist ein Paradigmenwechsel in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus zwingend, der mit den Möglichkeiten rationaler neuer Therapieansätze umgesetzt werden kann: Es müssen Präventionsmaßnahmen und eine frühe Diagnose implementiert und ein früher Therapiebeginn des Typ-2-Diabetes-mellitus angestrebt werden. Die Behandlung muss aggressiver vorangetrieben werden, was eine frühe Kombination von oralen Antidiabetika einschließlich Inkretinmimetika und Inkretinverstärker, aber auch eine frühe Kombination oraler Antidiabetika mit Insulin bedeutet und schließlich in einem Therapiestufenschema die frühe Umstellung auf eine intensiviertere Insulintherapie bedeuten kann.

Der Einstieg in die Insulintherapie stellt nach wie vor eine große Hürde bei der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus dar. Mit Hilfe neuer

Zusammenfassung

Der Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die pathogenetisch durch Insulinresistenz und zunehmendes β -Zellversagen charakterisiert ist. Während das Ausmaß der Insulinresistenz in der Regel nur mäßigen Schwankungen unterliegt, bedingt primär das progrediente β -Zellversagen die Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Verlauf der Erkrankung.

Die neue Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft zeigt zwei Hauptveränderungen im Vergleich zur bisherigen: Zum einen ist Metformin ab sofort Bestandteil der ersten Behandlungsebene, wird also sofort mit der Diagnosestellung neben den üblichen Lebensstilmodifikationen und der Schulung empfohlen (auch bei Normalgewicht). Zudem ist die Insulintherapie aufgerückt in die zweite Ebene. Anhand des Schwellenwertes HbA1c 7,5 Prozent soll entschieden werden, ob zusätzlich oral oder der Beginn mit Insulin verfolgt werden sollte.

Die zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika greifen an unterschiedlichen Stellen des pathogenetischen Geschehens an und ermöglichen so eine differenzierte Therapie. Während Metformin die Glukoseproduktion in der Leber hemmt und die Insulinsensitivität verbessert, stimulieren Sulfonylharnstoffe und Glinide die Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse. Acarbose hemmt die α -Glukosidase und Glukoseresorption im Darm. Glitazone verbessern die Insulinsensitivität (Insulinsensitizer). Eine neue innovative Substanzgruppe als Kombinationspartner vor allem von Metformin und anderen oralen Antidiabetika sind Inkretinmimetika bzw. Inkretinverstärker (DPP-4-Inhibitoren), die über intestinale Mechanismen die Insulinsekretion fördern.

Die Indikation zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes besteht bei Versagen einer oralen Therapie, kann unter bestimmten Gegebenheiten aber auch Primärtherapie sein. Bei Versagen einer Metformintherapie sollte bei HbA1c-Werten von $> 7,5$ Prozent Insulin einem zweiten oralen Antidiabetikum vorgezogen werden. Sondersituationen, wie Infektionserkrankungen, chirurgische Eingriffe oder Gestationsdiabetes können weitere Indikationen für den Beginn einer dann zumindest vorübergehenden Insulintherapie sein. Der Therapieeinstieg mit einem Basal-Insulin (in Kombination mit oralen Antidiabetika) ist sinnvoll bei erhaltener β -Zell-Restfunktion. Der Ausbau hin zu einer Basis-Bolus-Therapie (intensiviert konventionelle Therapie) wird notwendig bei zunehmendem β -Zellversagen und imitiert in physiologischer Form das normale Sekretionsmuster der β -Zelle. Alternativ hierzu ist der Einstieg mit einer prandialen Insulintherapie sinnvoll bei Patienten, die bei ausreichend gutem Nüchtern-Blutzucker primär postprandiale Blutzuckerspitzen aufweisen. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Mischinsulintherapie (konventionelle Therapie) eine Alternative darstellen. Die Wahl des Therapieregimes, des Insulintyps und des Therapieziels muss nach individuellen Kriterien, das heißt nach Blutzuckertagesprofil, Alter, Diabetesdauer, Begleiterkrankungen, persönlichen Fähigkeiten, Lebensumständen, Compliance und dem individuellen Therapieziel getroffen werden.

Insuline sowie praktikabler Schemata ist es für Ärzte und Patienten möglich, frühzeitiger als bisher bei Nicht-Erreichen des Therapieziels mit der Insulintherapie zu beginnen.

Neben einer optimalen Blutzuckerregulation muss jedoch immer wieder auf die Notwendigkeit einer umfassenden, multimodalen Therapie hingewiesen werden. Durch eine konsequente, multimodale, individuell den Zielwerten angepasste Therapie (Blutzucker, Lipide, Blutdruck) einschließlich der Verwendung von 100 mg Azetylsalizylsäure (zwingend in der Sekundärprävention, in der Primärprävention bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren) sowie Antihypertensiva (ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker) können Gesamtmortalität, sowie makro- und mikrovaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetes um mindestens 50 Prozent reduziert werden.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org) besteht.

*Dr. Thorsten Siegmond,
Professor Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München*