

# Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

*H. Schatz*

- 2.1 Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes – 14
- 2.2 Diagnostik – 14
- 2.3 Therapie – 15
- 2.4 Diabetische Folgeerkrankungen – 16
- Literatur – 17

## Kurzinfo

Ursache des Typ-2-Diabetes ist ein relativer Insulinmangel. Es liegen sowohl eine erblich bedingte Störung der Insulinsekretion als auch eine Insulinresistenz vor, d. h. ein ungenügendes Ansprechen der Körperzellen auf Insulin. Anfangs kann zwar der Stoffwechsel durch eine insgesamt gesteigerte, wenn auch nicht mehr zeitgerechte, d. h. frühe Insulinabgabe im Gleichgewicht gehalten werden, später nimmt die sezernierte Insulinmenge dann ab und die Insulinresistenz kann nicht mehr überwunden werden. Da durch Übergewicht die Insulinunterempfindlichkeit der Körperzellen weiter verschlechtert wird, soll der übergewichtige Typ-2-Diabetespatient an Körpergewicht abnehmen. Umgekehrt erhöht körperliche Aktivität die Insulinempfindlichkeit. An der Spitze und auch als Basis der Therapie bei Gabe von Medikamenten wie oralen Antidiabetika bis hin zum Insulin, stehen somit Lebensstilmaßnahmen: „diet and exercise“: das Gewicht herunter und Steigerung der körperlichen Aktivität.

## 2.1 Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes weist eine starke **Erblichkeit** auf, wesentlich ausgeprägter als der Typ-1-Diabetes (Schatz 2006). Forschungen an eineiigen Zwillingen haben gezeigt, dass, grob vereinfacht, ein Typ-1-Diabetes beim zweiten Zwilling nur in etwa der Hälfte der Fälle auftritt, der Typ-2-Diabetes aber in etwa  $\frac{3}{4}$  der Fälle. Ursache des Typ-2-Diabetes sind der ererbte Insulinsekretionsdefekt der  $\beta$ -Zellen (Schatz 1976) und die ererbte Insulinresistenz. Diese wird durch Übergewicht und Bewegungsarmut verstärkt. Der Stoffwechsel bleibt so lange im Gleichgewicht, wie die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zelle gesteigert werden kann, um die Resistenz zu überwinden. Ist die erbgeschädigte  $\beta$ -Zelle dazu nicht mehr in der Lage, tritt der Typ-2-Diabetes auf. Dieser Diabetestyp findet sich auch heute noch hauptsächlich bei Erwachsenen, insbesondere ab dem 60. Lebensjahr. Deswegen wurde er früher auch „Alters- oder Erwachsenendiabetes“ genannt. Mit der in den letzten Jahren geradezu erschreckenden Zunahme des Übergewichts zusammen mit dem Bewegungsmangel in den zivilisierten Ländern rückte seine Manifestation aber immer weiter ins jüngere Alter und heute finden

sich in den USA, aber auch schon in Deutschland in den Schulklassen zahlreiche übergewichtige Kinder und Jugendliche mit einem Typ-2-Diabetes.

### Tipp

Schulkinder haben nicht immer einen Typ-1-Diabetes, der Typ-2-Diabetes wird auch im jugendlichen Alter häufiger!

## 2.2 Diagnostik

Für die Diagnosestellung gelten die gleichen Laborgrenzwerte (s. ► Abschn. 1.2) wie für den Typ-1-Diabetes (Kerner u. Brückel 2011). Die klinischen Symptome sind meist geringer ausgeprägt und die Diagnose ergibt sich oft zufällig bei einer Routineuntersuchung. Nicht selten lassen auch Infekte an den Genitalorganen wie eine Balanitis, Blasenentzündung, Vulvitis und Vaginitis, oder Furunkel an der Haut einen Diabetes vermuten. Häufig führt eine Harnflut, infolge der Glukoseausscheidung osmotisch bedingt, zur Polyurie mit gesteigertem Durst und vermehrtem Trinken, zu einer Polydipsie. Diese Symptome sind aber nicht immer so ausgeprägt wie meist beim Typ-1-Diabetes. Zur Stoffwechselkontrolle dient beim Typ-2-Diabetes in gleicher Weise wie beim Typ-1-Diabetes die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins, des  $HbA_{1c}$ . Das  $HbA_{1c}$  ist aber heute auch von vielen Diabetesgesellschaften als **Diagnosekriterium** anerkannt:

- $HbA_{1c}$  bis ca. 6,0 %: normaler  $HbA_{1c}$ -Wert,
- $HbA_{1c}$  6–6,5 %: entspricht einer gestörten Glukosetoleranz oder gestörten Nüchternglukose (IFG, „impaired fasting glucose“),
- $HbA_{1c}$  > 6,5 %: Diabetes mellitus.

### Tipp

Immer bei Routineuntersuchungen den Blutzucker bestimmen. Ein Nüchternblutzucker > 100 mg/dl bzw. > 5,6 mmol/l ist schon verdächtig auf eine gestörte Glukosetoleranz. Der  $HbA_{1c}$ -Wert kann heute auch zur Diagnostik und nicht nur zur Stoffwechselkontrolle herangezogen werden

## 2.3 Therapie

Grundlage der Therapie des Typ 2-Diabetes sind Lebensstilveränderungen bei der Ernährung und der körperlichen Aktivität (Schatz 2006; Matthaei 2011). Vor kurzer Zeit empfahlen noch die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA), die Europäische Diabetesgesellschaft (EASD) und auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (Matthaei 2011), sofort mit der Diagnosestellung eines Diabetes das Medikament Metformin einzusetzen, zusätzlich zu den Lebensstilmaßnahmen. Heute wird von der ADA/EASD wieder das alte Vorgehen empfohlen (ADA/EASD 2012), also mit **alleinigen Lebensstilmaßnahmen** zu beginnen, wenn der Glukosestoffwechsel nicht allzu sehr entgleist ist. Erst wenn nach 3–6 Monaten eine gute Blutzuckereinstellung durch alleinige Lebensstilmaßnahmen nicht oder nicht mehr möglich ist, also ein  $HbA_{1c}$ -Wert von etwa 7–7,5 % überschritten wird, wobei der Zielwert heute individuell festzusetzen ist, sind zusätzlich Tabletten zu geben. Dies soll Metformin (ADA/EASD 2012) sein, wenn keine Kontraindikation wie eine Niereninsuffizienz oder eine gastrointestinale Unverträglichkeit wie Durchfälle vorliegen. Metformin wirkt vor allem über eine Senkung der Insulinresistenz. Weitere orale Antidiabetika oder zu injizierende blutzuckersenkende Substanzen wie die Analoga des glukagonähnlichen Peptids (GLP-1) oder Insulin sind bei ungenügendem Erfolg hinzuzufügen. Diese Kombinationstherapie erfolgt nach dem Positionspapier der ADA und EASD von 2012 nicht mehr nach strikten Algorithmen, sondern ist **individuell gemeinsam mit dem Patienten festzulegen**. Dabei ist zu berücksichtigen, wieweit der Patient zur Mitarbeit bereit ist, welches die Risiken und Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente sind, wie lange der Diabetes schon besteht, wie hoch die Lebenserwartung ist, welche wichtigen Komorbiditäten bestehen und auch, ob schon Gefäßkomplikationen vorliegen. Schließlich ist auch ein Entscheidungskriterium, ob die Medikamente von den Versicherungsträgern finanziert werden oder nicht. Der Weg führt also nach Beginn mit Lebensstilmaßnahmen von einer medikamentösen Monotherapie über eine Zweier- oder Dreierkombination zu schließlich komplexeren Insulintherapieformen mit mehrfach täglicher Insulininjektion, in ähnlicher Weise wie beim Typ-1-Diabetes (s. ► Abschn. 1.3).

Das neue Positionspapier der Amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaft 2012 (ADA/EASD 2012) führt als Kombinationspartner zu Metformin für eine Zweierkombination die unten aufgelisteten Substanzen an. Dieses „Position Statement“ ist eine „Leitlinie“, aber nicht evidenzbasiert, da es hier keine Evidenzen gibt.

- **Sulfonylharnstoffe** (Gibecnamid, Glimepirid, Gliclazid u. a.) schütten Insulin aus, können aber zu Unterzuckerungen und Gewichtszunahme führen.
- **Thiazolidindione** (Proglitazon) erhöhen die Insulinempfindlichkeit, führen zu einer besonders starken Gewichtszunahme, können aber auch ernste Nebenwirkungen haben. In Deutschland ist wegen kardiovaskulärer Risiken Rosiglitazon nicht mehr auf dem Markt und Pioglitazon, bei dem eine leichte Häufung von Blasenkrebs beobachtet wurde, wird von den Krankenkassen nicht mehr bezahlt.
- **Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer, DPP-4-Inhibitoren** (Sitagliptin, Vildagliptin u. a.) hemmen das Enzym für den Abbau des körpereigenen glukagonähnlichen Peptids (GLP-1). GLP-1 bewirkt eine Insulinausschüttung und Unterdrückung des Glucagons. DPP-4-Hemmer sind gewichtsneutral und führen allein nicht zu Unterzuckerungen.
- **Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Agonisten** (Exenatid, Liraglutid) bewirken glukoseabhängig eine Insulinsekretion und eine Glucagonunterdrückung. Das Besondere ist die Glukoseabhängigkeit, d. h. wenn der Blutzucker zu tief herunter geht, stellen sie ihre Wirkung ein und es können keine Hypoglykämien auftreten. Überdies senken sie das Gewicht sowohl durch eine Motilitätsbeeinträchtigung des Magens, die aber zu Übelkeit führen kann, als auch durch einen Angriffspunkt am Sättigungszentrum im Gehirn. GLP-1-Analoga sind Eiweißkörper und müssen ebenso wie Insulin subkutan injiziert werden.
- **Insulin** kann auch mit blutzuckersenkenden Tabletten kombiniert werden, vornehmlich durch abendliche Injektion eines lang wirkenden Insulins. Man nennt dies vielfach eine **Basalunterstützte Orale Therapie**: „B.O.T.“
- **$\alpha$ -Glukosidasehemmer** (Acarbose, Miglitol und Voglibose) sind nicht in dem ADA/EASD-

Positionspapier angeführt. Diese werden in unterschiedlichen Ländern in unterschiedlicher Frequenz eingesetzt. Da sie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit, Meteorismus und Durchfälle von vielen nicht vertragen werden, ist ihre Verwendung in Deutschland recht beschränkt, im Unterschied etwa zu asiatischen Ländern.

In einer Dreierkombination von Antidiabetika können nach der zitierten Leitlinie der ADA und EASD alle diese Substanzen individuell je nach Patientenbesonderheiten kombiniert werden. Schließlich kann Insulin beim Typ-2-Diabetes in verschiedenen Varianten gegeben werden, vom abendlichen einmaligen Basalinsulin bis zu einer intensivierten Insulintherapie wie beim Typ-1-Diabetes.

#### Tipp

Zuerst Lebensstilmaßnahmen, dann zusätzlich Metformin (falls keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit), weiteres Vorgehen individuell gemeinsam mit dem Patienten festlegen.

**Multifaktoriell behandeln, nicht nur blutzuckersenkend** Der Typ-2-Diabetes tritt häufig im Rahmen eines „Metabolischen Syndroms“ auf, also zusammen mit Übergewicht, erhöhtem Blutdruck und Dyslipidämie. Man hat vom „Tödlichen Quartett“ gesprochen. Essenziell bei der Therapie mit Typ-2-Diabetes ist es, gegebenenfalls auch Blutdruck und Fettwerte zu normalisieren. Selbstverständlich muss das Rauchen eingestellt werden. Eine Gewichtsreduktion, am besten und einfachsten durch eine verminderte Aufnahme an Gesamtkalorien und erhöhte körperliche Aktivität, führt in der Regel auch zu einer Besserung des Blutdrucks und der Fettwerte.

#### Tipp

Nicht nur Blutzucker und Übergewicht, sondern auch Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörung behandeln. Rauchen muss ggf. eingestellt werden. Raucherentwöhnungsprogramme anbieten!

## 2.4 Diabetische Folgeerkrankungen

Beim Typ-1-Diabetes ist ein Hauptziel der Therapie die Vermeidung von Stoffwechsellentgleisungen nach oben und unten, also die Verhinderung einer Hyperglykämie mit oder auch ohne Ketoazidose (diabetisches Koma) oder einer Hypoglykämie, die mit Bewusstseinsverlust verbunden sein kann, vielfach als „Zuckerschok“ bezeichnet.

Beim Typ-2-Diabetes hingegen ist das Hauptziel die Vermeidung oder zumindest das Hinausschieben der diabetischen Folgeerkrankungen (s. ► [Abschn. 1.3.2](#)) an den großen und kleinen Gefäßen sowie am Nervensystem ([Kellerer u. Matthaei 2011](#)). **Mikroangiopathische Komplikationen** treten an Auge und Niere auf. Es sind dies die diabetische Retinopathie, oft vergesellschaftet mit einer Makulopathie und die Nephropathie. Die **Makroangiopathie** bei Diabetes äußert sich in einer oft frühzeitig einsetzenden Arteriosklerose, die zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen kann. Die **Neuropathie** ist, auch zusammen mit einer Arteriosklerose der Bein Gefäße am Unterschenkel und Fuß, die Hauptursache der Fußkomplikationen bei Diabetes, bis hin zur Gangrän mit der Notwendigkeit einer Amputation des „diabetischen Fußes“. Schließlich bedingt die Neuropathie bei Männern häufig eine erektile Dysfunktion, also eine Impotenz.

In letzter Zeit wurden mehrere Jahre bzw. über 1 Jahrzehnt dauernde, große Studien an vielen Tausenden von Typ 2-Diabetespatienten durchgeführt, die klären sollten, welche Therapieform mit welchem Therapieziel und welcher Medikamentenkombination die Folgeerkrankungen am besten verhindern kann. Es waren dies die Studien UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT ([Schatz 2009](#)). Als härtestes Kriterium des Erfolges einer Therapie diente das Überleben. Diese Studien haben einige der vielen Fragen zwar beantwortet, andere aber leider nur partiell oder nicht eindeutig. Dies ist auch der Grund, dass die Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes heute wieder die individuelle Entscheidung des Arztes zusammen mit seinem Patienten in den Vordergrund rücken: Für viele der Medikamentenkombinationen oder Insulinschemata gibt es keine Evidenzen.

**Fazit**

Der Typ-2-Diabetes befällt immer größere und jüngere Schichten der Bevölkerung der Industrienationen und Schwellenländer. Hauptgrund dafür sind Überernährung und Bewegungsmangel. Oft ist der Typ-2-Diabetes kombiniert mit einer Erhöhung des Blutdrucks und der Blutfette, welche zusammen mit dem Übergewicht als „Metabolisches Syndrom“ zusammengefasst werden. Die Diagnosestellung erfolgt oft erst im Rahmen einer Routineuntersuchung. Ab dem 40. Lebensjahr soll regelmäßig der Zuckerstoffwechsel überprüft werden. Die Grundlage der Therapie sind Lebensstilveränderungen, d. h. knappere Ernährung bei Übergewicht und vermehrte Bewegung. Zusätzlich sind bei ungenügendem Erfolg zuerst möglichst Metformin und dann weitere blutzuckersenkende Tabletten einzusetzen oder auch zu injizierende Eiweißkörper wie die Analoga des glukagonähnlichen Peptids (GLP-1) und Insulin. In welcher Reihenfolge und welcher Kombination sie verwendet werden sollen, wenn Metformin allein nicht mehr ausreicht, ist individuell mit dem Patienten nach den Kenngrößen des erkrankten Menschen festzulegen. Hauptziel ist die Vermeidung der Folgeerkrankungen an Auge, Niere und an den großen Gefäßen, d. h. die Verhinderung des Herzinfarkts und Schlaganfalls. Auch Nervenschädigungen, welche zum Beinverlust und zur Impotenz führen können, sind durch eine gute Diabeseinstellung zu verhindern oder hinaus zu schieben. Eine gute Stoffwechseleinstellung soll, wie die großen Studien der letzten Jahre belegt haben, so früh wie möglich im Krankheitsverlauf erfolgen und dauerhaft beibehalten werden. Liegt beim Typ-2-Diabetes auch ein Metabolisches Syndrom vor, was sehr häufig ist, so ist die Normalisierung von Blutdruck und Blutfetten essenziell. Raucher müssen den Nikotinkonsum einstellen.

- Matthaei S et al (2011) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Praxisleitlinie. Diabetologie und Stoffwechsel 6:131–136
- Schatz H (1976) Insulin: Biosynthese und Sekretion. Thieme, Stuttgart
- Schatz H (Hrsg) (2006) Diabetologie kompakt. Thieme, Stuttgart
- New York
- Schatz H (2009) Die großen Diabetesstudien – Facit für die Praxis: Blutzucker so früh wie möglich und dauerhaft gut einstellen. Münch Med Wschr/Fortschr Med 151:3–4

**Literatur**

- 
- ADA/EASD Issue New Hyperglycemia Management Guidelines (2012) Diabetes Care, published online April 19, 2012. Diabetologia, published online April 19, 2012
- Kellerer M, Matthaei S (2011) Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 6:105–204 (Aktualisierte Version Hrsg. Kellerer M, Matthaei S im Auftrag der DDG)
- Kerner W, Brückel J (2011) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel 6:107–110



<http://www.springer.com/978-3-642-29907-0>

Psychodiabetologie

Petrak, F.; Herpertz, S. (Hrsg.)

2013, XIX, 358 S. 48 Abb. Mit Online-Extras., Hardcover

ISBN: 978-3-642-29907-0