

Diabetes mellitus Typ 2

H. Hauner, W. A. Scherbaum

Deutsches Diabetes- Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Type 2 diabetes

Type 2 diabetes represents the most common form of carbohydrate disorders affecting at least 5% of the population in the industrialized world. In addition to genetic predisposition obesity and a sedentary lifestyle are the main promoters. Recent data clearly suggest that lifestyle intervention in people at increased risk can potently reduce the incidence of the disease. In overt type 2 diabetes, good glycaemic control and aggressive management of associated cardiovascular risk factors may prevent its multiple and costly complications.

Epidemiologie

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist die bei weitem häufigste Diabetesform. Ca. 90% aller Menschen mit Diabetes mellitus sind diesem Typ zuzuordnen. Nach Hochrechnungen leiden derzeit etwa 5% aller Bundesbürger an einem bekannten Typ-2-Diabetes (ohne Dunkelziffer!) (Dtsch Med Wochenschr 1998; 123: 777–782). Die Krankheit beginnt üblicherweise im mittleren oder höheren Lebensalter. In den letzten Jahren wurde beobachtet, dass immer mehr junge Erwachsene und sogar Jugendliche betroffen sind (Diabetes Care 2000; 23: 381–389).

Pathophysiologie

Als Hauptursache für den weltweiten Trend einer Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus wird die Adipositas angesehen. Es besteht ein sehr enger Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Diabetesrisiko. Das Diabetesrisiko nimmt mit zunehmender Körperfettmasse, Dauer der Adipositas sowie abdominellem Fettverteilungsmuster zu. Eine Gewichtszunahme erhöht das Diabetesrisiko, eine Gewichtsabnahme senkt sie (Ann Intern Med 1995; 122: 481–486). Vor allem eine Vermehrung der viszeralen Fettdepots ist eng mit Typ-2-Diabetes mellitus und anderen metabolischen Störungen assoziiert (Brit Med J 2001; 322: 716–720). Nach Schätzungen könnten zwei Drittel aller Diabetesfälle vermieden werden, wenn es gelänge, einen Anstieg des Körperge-

wichts im Erwachsenenalter zu vermeiden.

Auch die Zusammensetzung der Ernährung hat einen direkten Einfluss auf das Diabetesrisiko. Vor allem eine kalorienreiche Kost mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren und einer niedrigen Zufuhr von Ballaststoffen, die für Mitteleuropa und Nordamerika typisch ist, scheint das Diabetesrisiko zu erhöhen. Dagegen schützt eine Kost mit einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, reichlich Ballaststoffen und Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischen Index vor Diabetes (J Amer Med Ass 1997; 277: 472–477).

Daneben ist auch körperliche Bewegung für die Verminderung des Diabetesrisikos von Bedeutung. Körperlich aktive Menschen haben ein etwa halb so hohes Diabetesrisiko wie körperlich inaktive Menschen.

Falsche Ernährung und Bewegungsmangel können aber nur dann wirksam wer-

den, wenn eine entsprechende genetische Prädisposition besteht. Nur für 5–10% aller Personen mit Typ-2-Diabetes wurden bislang umschriebene Gendefekte identifiziert. Da die Diabetesgene noch zum größten Teil unbekannt sind, ist eine molekulargenetische Analyse derzeit wenig hilfreich. Dafür kann eine einfache Familienanamnese umso wertvollere Hinweise liefern. Bei einem Elternteil mit Typ-2-Diabetes müssen 30–40% der Nachkommen mit der Manifestation der Erkrankung im Laufe ihres Lebens rechnen.

Obgleich die Pathomechanismen, die zum Typ-2-Diabetes führen, längst nicht aufgeklärt sind, zeigt sich, dass Übergewicht, falsche Ernährung (hoher Anteil gesättigter Fettsäuren, ballaststoffarm) und Bewegungsmangel die Entwicklung einer Insulinresistenz fördern bzw. verstärken. Diese kann zunächst durch eine reaktiv gesteigerte Insulinsekretion des Pankreas kompensiert werden, erkennbar an erhöhten Seruminsulinkonzentrationen. Wenn allerdings die hohe Funktionsleistung vermutlich infolge genetischer Störungen nicht mehr aufrechterhalten werden kann und sich erschöpft, kommt es zur Manifestation der chronischen Hyperglykämie (N Engl J

Info 1

Ein erhöhtes Risiko für Typ 2-Diabetes besteht bei folgenden Parametern (Diabetes Care 1997; 20: 1183–1198):

- erstgradig Verwandte mit Typ 2-Diabetes mellitus
- Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m²)
- Hypertonie (RR $\geq 140/90$ mmHg)
- Dyslipoproteinämie (HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl, Triglyzeride ≥ 200 mg/dl)
- erhöhte Blutglukosewerte bei früheren Untersuchungen
- Schwangerschaftsdiabetes oder Geburt eines makrosomen Kindes

Med 1996; 334: 777–783). Dieser Prozess erstreckt sich in der Regel über einen langen Zeitraum.

Der Diabetesmanifestation geht in der Regel das Stadium der gestörten Glukosetoleranz voraus, die mit Hilfe des oralen Glukosetoleranztests diagnostiziert werden kann und potenziell reversibel ist. Bei 3–8% der Personen mit gestörter Glukosetoleranz (je nach Population) kommt es jährlich zur endgültigen Diabetesmanifestation.

Primärprävention

Maßnahmen zur Primärprävention des Typ-2-Diabetes mellitus auf Bevölkerungsebene sollten in erster Linie auf mehr körperliche Bewegung und die Vermeidung einer Gewichtszunahme bzw. auf die Reduktion des Übergewichts zielen. Bislang fehlt der klare Nachweis, dass Präventionsprogramme auf Bevölkerungsebene dies leisten können. Alle bisherigen Ansätze waren gerade im Hinblick auf die Vermeidung von Übergewicht bzw. Gewichtszunahme ausgesprochen enttäuschend.

Dagegen scheinen Präventionsprogramme bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko sinnvoll und effektiv zu sein. Besonders gefährdet sind Personen mit einer genetischen Belastung (Eltern oder Geschwister mit Typ-2-Diabetes), Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) oder Personen mit gestörter Glukosetoleranz (**Info 1**). Adipöse Personen mit familiärer Diabetesbelastung entwickeln mit 60- bis 70%iger Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens einen Diabetes.

Die wichtigsten Präventionsmaßnahmen sind Gewichtsreduktion bei Über-

gewicht bzw. Gewichtsstabilisierung durch eine kalorisch angepasste, ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung. In der kürzlich publizierten finnischen Diabetespräventions-Studie konnte bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz (hauptsächlich erstgradig Verwandte von Typ-2-Diabetikern) durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten (verminderter Fettverzehr, Veränderung der Fettqualität, vermehrter Gemüse- und Obstverzehr, verminderter Konsum von Zucker, Salz und Alkohol sowie eine Steigerung der körperlichen Bewegung) eine Verringerung der Diabetesinzidenz um 58% erreicht werden (kumulative Diabetesinzidenz nach 4 Jahren: 11% in der Interventionsgruppe vs. 23% in der Kontrollgruppe). Wurde die Einhaltung der vorgeschlagenen Maßnahmen berücksichtigt, dann war dieser günstige Effekt sogar deutlich stärker (N Engl J Med 2001; 344: 1343–1350; **Info 2**). Ein ähnlich günstiges Ergebnis wurde kürzlich für das Diabetes Prevention Program berichtet (N Engl J Med 2002; 346: 393–403).

Neben Maßnahmen zur Lebensstiländerung haben sich in jüngster Zeit auch Medikamente wie Metformin, Acarbose, ACE-Hemmer, Statine und Orlistat als begrenzt wirksam erwiesen, um die Diabe-

tesmanifestationsrate bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz zu senken. Die aktuelle Datenlage reicht aber nicht aus, um den Einsatz von Medikamenten zur Primärprävention des Typ-2-Diabetes empfehlen zu können.

Sekundärprävention

Menschen mit manifestem Typ-2-Diabetes haben ein hohes Risiko für mikro- und makroangiopathische Komplikationen, die nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung der Betroffenen empfindlich beeinträchtigen können. Besonders hervorzuheben ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern, das denen von Nichtdiabetikern nach vorangegangenen Myokardinfarkt entspricht (N Engl J Med 1998; 339: 229–234).

Bei Personen mit Typ-2-Diabetes kommt es daher darauf an, die Blutglukosewerte möglichst normnah einzustellen, um Mikroangio- und Neuropathie zu verhindern. Daneben müssen aber auch assoziierte Risikofaktoren wie Hypertonie oder Dyslipoproteinämie möglichst konsequent behandelt werden, um makroangiopathischen Komplikationen vorzubeugen.

Die United Kingdom Prospective Diabetes Studie (UKPDS) ergab, dass durch eine intensivierte blutglukosesenkende Therapie eine signifikante Reduktion der diabetes-assoziierten Komplikationen möglich ist (Lancet 1998; 352: 837–853). Eine Senkung des HbA1c-Werts um 1% war mit einer Reduktion mikrovasculärer Endpunkte um 37%, tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte um 14% und tödlicher und nicht-tödli-

Info 2

Sinnvolle Empfehlungen zur Prävention des Typ-2-Diabetes bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz bzw. erhöhtem Diabetesrisiko (nach N Engl J Med 2001; 344: 1343–1350):

- Gewichtsreduktion > 5 kg
- Reduzierung der Fettaufnahme < 30 Energie %
- Reduzierung der gesättigten Fette < 10 Energie %
- Steigerung der Ballaststoffaufnahme > 15 g/1000 kcal
- körperliche Bewegung > 4 Stunden/Woche

cher Schlaganfälle um 12% verbunden (Brit Med J 2000; 321: 405–412).

In der Hypertoniestudie der UKPDS ließ sich durch eine effektive Blutdrucksenkung mit dem ACE-Hemmer Captopril oder dem Betablocker Atenolol ebenfalls eine signifikante Senkung aller diabetesbezogenen Endpunkte um 24%, der diabetesbezogenen Todesfälle um 32%, der zerebralen Insulte um 44% und der mikrovaskulären Komplikationen um 37% erzielen (Brit Med J 1998; 317: 713–720).

Durch diese und andere Studien gilt heute als gesichert, dass eine möglichst normnahe Diabeseinstellung und strikte Behandlung begleitender Risikofaktoren von erheblichem Nutzen für die Betroffenen ist. Dies kommt auch in den neuesten Empfehlungen für die Behandlungsziele bzw. Einstellungskriterien von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Ausdruck (**Info 3**). Auch der Nutzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zur Prävention makroangiopathischer Komplikationen ist für Menschen mit Typ 2-Diabetes belegt.

Ausblick

Betrachtet man den Stellenwert der Präventivmedizin im deutschen Gesundheitssystem, ist zweifellos festzuhalten, dass die bereits heute verfügbaren Ansätze zur Prävention des Typ-2-Diabetes und seiner Komplikationen noch unzureichend genutzt werden. Dies dürfte

zum Teil auf strukturelle Defizite, zum Teil aber auch auf ungenügende finanzielle Ressourcen in der Primärprävention zurückzuführen sein.

Vor dem Hintergrund der heutigen Finanzierungsprobleme im Gesundheitswesen ist diese Situation unverständlich und untragbar, da der Typ-2-Diabetes zu den teuersten chronischen Erkrankungen überhaupt zählt. Besonders kostspielig sind dabei die vielfältigen Komplikationen eines unzureichend therapierten Diabetes. So verursachen Typ-2-Diabetiker mit mikro- oder makroangiopathischen Komplikationen etwa 2,5-fach höhere Kosten als GKV-Versicherte ohne Diabetes. Bei Typ-2-Diabetikern mit mikro- und makroangiopathischen Komplikationen liegen die Ausgaben sogar 4-fach höher (Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 585–589).

Bereits eine Verzögerung der Diabetesmanifestation bzw. der Komplikationen um wenige Jahre würde vermutlich erhebliche Kosten einsparen, die die Ausgaben für wirksame Präventions- und Be-

handlungsprogramme bei weitem übersteigen dürften, zumal sich damit auch andere begleitende Risikofaktoren bessern lassen.

Die derzeit von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft entwickelten evidenzbasierten Leitlinien sollen helfen, Prävention, Früherkennung und Behandlung des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage des heutigen Kenntnisstandes zu optimieren (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de).

Korrespondenz:

Prof. Dr. H. Hauner

Klinische Abteilung, Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Aufm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
E-Mail: hauner@ddfi.uni-duesseldorf.de

Info 3

Einstellungskriterien bei Diabetes mellitus Typ 2 mit niedrigem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (nach Diab Stoffw 2002; im Druck):

- Blutglukose nüchtern 90–120 mg/dl; postprandial 130–160 mg/dl
- HbA_{1c} ≤ 6,5%
- Gesamtcholesterin < 200 mg/dl (< 170 mg/dl)*
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (< 100 mg/dl)*
- HDL-Cholesterin > 35 mg/dl (> 40 mg/dl)*
- Triglyzeride < 150 mg/dl (< 150 mg/dl)*
- Blutdruck < 140/85 mmHg; mit Nephropathie < 130/80 mmHg
- Body Mass Index < 25 kg/m²

* in Klammern: Diabetes mellitus Typ 2 mit Komplikationen

Fachliche Betreuung der „Serie Prävention“:

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba
Medizinische Klinik / Klinikum Innenstadt
der Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München

Prof. Dr. Friedrich W. Schwartz
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin
und Gesundheitsforschung
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover