

## Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetes

## GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigen nützliche Effekte

Epidemiologische Studien belegen, dass zwischen Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Ereignissen ein direkter Zusammenhang besteht [1]. Entsprechend hoch ist der Anteil kardiovaskulärer Komplikationen an der diabetesbezogenen Morbidität und Mortalität [2]. Eine effektive Blutzuckerkontrolle ist mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert [3], allerdings gilt es, Hypoglykämien zu vermeiden. Als vorteilhaft erweisen sich in dieser Hinsicht die Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten [4–9], die darüber hinaus Blutdruck und Lipidprofil positiv beeinflussen können und potenziell kardioprotektive Effekte zeigen [10]. Vor diesem Hintergrund erörterten Experten aus Diabetologie, Kardiologie und Nephrologie den Stellenwert inkretinbasierter Therapien in der Behandlung des Typ-2-Diabetes im Rahmen eines Symposiums. Studien haben gezeigt, dass eine strenge glykämische Einstellung der Patienten das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse senkt [3, 11, 12]. Allerdings ist dieser Ansatz mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden, was wiederum kardiovaskuläre Ereignisse zur Folge haben kann [13]. Inkretinbasierte Therapieoptionen wie der GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid (Victoza®) haben sich vor allem bei einem frühen Einsatz als Add-on direkt nach Metformin als günstig im Hinblick auf eine normnahe Blut-

zuckereinstellung bei vergleichsweise geringem substanzeigenen Hypoglykämierisiko erwiesen [14].

„Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämierisiko sind wichtige Parameter, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren“, betonte Prof. Dr. med. Christian A. Schneider, Kardiologe am Herzzentrum der Universität zu Köln. In Head-to-Head-Studien mit anderen nicht insulinotropen Antidiabetika erwies sich Liraglutid über einen Behandlungszeitraum von 26 Wochen als vorteilhaft: Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sank unter Liraglutid (1,2 mg) um 1,24 gegenüber 0,90 Prozentpunkte unter dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Sitagliptin (100 mg; Abb. 1) [15] und unter Liraglutid (1,8 mg) um 1,48 gegenüber 1,28 Prozentpunkte unter dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatide (2 mg, einmal wöchentliche Gabe) [16]. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren in beiden Fällen mit  $p < 0,0001$  und  $p = 0,0018$  jeweils signifikant [15, 16]. Das Risiko für wirkstoffinduzierte Hypoglykämien unter Liraglutid ist vergleichsweise gering, da die insulinotrope Wirkung inkretinbasierter Antidiabetika vom Blutzuckerspiegel abhängt [14].

#### Kardiovaskuläre Parameter berücksichtigen

Prof. Dr. med. Stephan Jacob, Diabetologe aus Villingen-Schwenningen, mahnte,

dass man sich beim Risikomanagement des Typ-2-Diabetes nicht nur auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert konzentrieren dürfe. Man solle immer auch den Stellenwert der kardiovaskulären Parameter berücksichtigen. Jacob wies auf die Vielzahl kardioprotektiver Effekte der GLP-1-Rezeptor-Agonisten hin, die vor allem nicht glykämische Parameter wie den Blutdruck, das Lipidprofil und das Körpergewicht betreffen.

Hypertonie ist eine häufige Komorbidität des Typ-2-Diabetes und wirkt sich negativ auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse aus. Schneider betonte daher, dass die Behandlung der Hypertonie ein wichtiger Baustein im Risikomanagement des Typ-2-Diabetes sei. In den Zulassungsstudien zeigte Liraglutid einen positiven Effekt auf den systolischen Blutdruck (SBD). Im Mittel wurden bei Dosen von 1,2 mg und 1,8 mg Liraglutid SBD-Reduktionen zwischen 2,3 und 6,7 mmHg beobachtet [14]. Die Ergebnisse einer Studie am Tiermodell deuten an, dass die vasodilatatorische Wirkung von Liraglutid über einen indirekten Mechanismus erfolgt [17]. Das Atriale Natriuretische Peptid scheint dabei eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion zu spielen [17].

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes manifestiert sich zudem häufig eine Dyslipidämie, die ebenfalls das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöht. Der Einsatz von Liraglutid in den Dosen 1,2 mg und 1,8 mg war mit einer signifikanten Reduktion der Konzentration von Triglyceriden (zwischen  $-0,32$  und  $-0,41$  mmol/l) und freien Fettsäuren (zwischen  $-0,03$  und  $-0,17$  mmol/l) assoziiert [4, 9].

#### Reduktion des Körpergewichts ist essenziell

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes stellt Übergewicht einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Liraglutid erwies sich im direkten Vergleich mit dem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin und dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatide jeweils als vorteilhaft [15, 16]: Patienten nahmen unter Liraglutid (Dosis jeweils 1,8 mg) innerhalb von 26 Wochen um durchschnittlich 3,38 bzw. 3,57 kg ab. In den jeweiligen Vergleichsarmen der beiden Studien betrug die Reduktion des Körpergewichts 0,96 kg

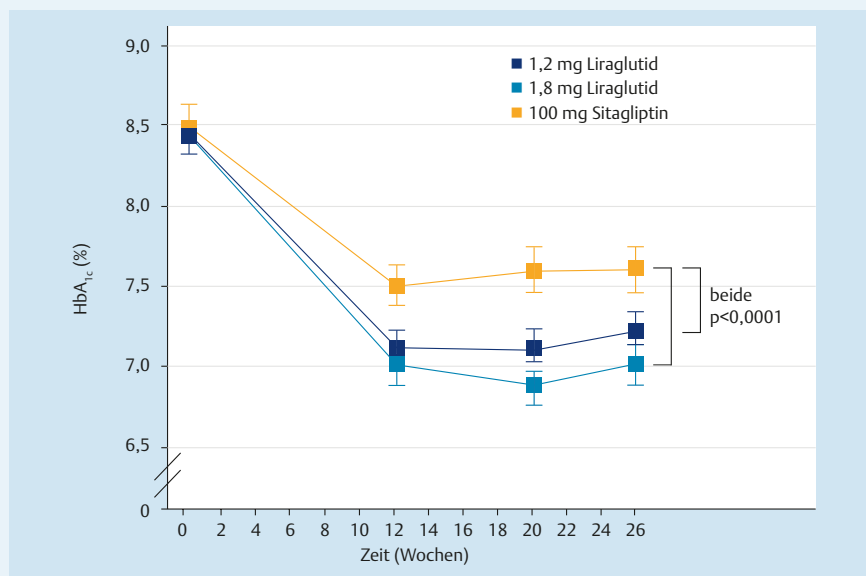


Abb. 1 HbA<sub>1c</sub>-Senkung nach 26 Wochen unter 1,8 mg bzw. 1,2 mg Liraglutid täglich oder 100 mg Sitagliptin täglich (nach [15]).

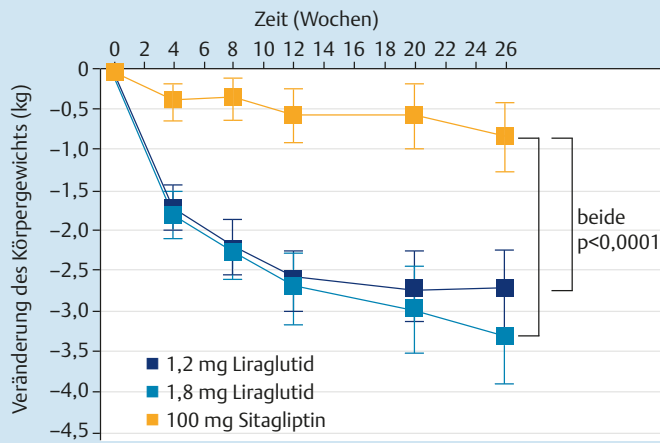


Abb. 2 Körpergewichtsreduktion nach 26 Wochen unter 1,8 mg bzw. 1,2 mg Liraglutid täglich oder 100 mg Sitagliptin täglich (nach [15]).

(Dosis 100 mg Sitagliptin einmal täglich; Abb. 2) bzw. 2,68 kg (Dosis 2 mg Exenatide einmal wöchentlich). Die Körpergewichtsreduktion ist ein wichtiger Ansatz im Risikomanagement kardiovaskulärer Komorbiditäten, bereits eine Reduktion von 5 bis 10% war mit einer signifikanten Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes assoziiert [18].

**Prospektive Studien zum kardiovaskulären Risiko inkretinbasierter Therapien**

Ende letzten Jahres wurde der Einfluss der DPP-4-Inhibitoren Alogliptin und Saxagliptin auf kardiovaskuläre Endpunkte wie Myokardinfarkt und Schlaganfall bei kardial vorbelasteten Patienten im Rahmen zweier prospektiver Studien (EXAMINE und SAVOR-TIMI 53) untersucht [19, 20]. Die Ergebnisse zeigten, dass der Einsatz beider DPP-4-Inhibitoren bezogen auf die Endpunkte sicher, jedoch im Vergleich zu Placebo nicht mit einem kardioprotektiven Effekt assoziiert war. Unter Saxagliptin war das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von Herz-

insuffizienz gegenüber Placebo um 27% erhöht [19].

Um den kardioprotektiven Effekt von Liraglutid genauer beschreiben zu können, startete im Jahr 2010 die *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER®)* Studie [21]. Sie schließt mehr als 9000 Patienten aus 32 Ländern mit Typ-2-Diabetes und einem HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% ein, die über 42 bis 60 Monate mit Liraglutid oder Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie behandelt werden. Der primäre Studienendpunkt setzt sich zusammen aus dem ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Mit ersten Ergebnissen ist frühestens 2016 zu rechnen.

**Fazit: Frühzeitig richtig intervenieren**

Das kardiovaskuläre Risiko eines Diabetikers ist vergleichbar mit dem eines Nicht-Diabetikers nach Myokardinfarkt [1]. „Es ist wichtig, die Besonderheiten eines jeden Patienten individuell zu berücksichtigen und frühzeitig richtig zu intervenieren“, betonte Prof. Dr. med. Michael Nauck,

Leitender Arzt des Diabeteszentrums Bad Lauterberg, die Bedeutung eines patientenzentrierten Therapieansatzes, der neben einer effektiven Glykämiekontrolle auch das Ziel haben sollte, kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig zu beeinflussen. Durch seine positive Wirkung auf Körpergewicht, Blutdruck und Lipidprofil erweist sich der GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid auch im Hinblick auf nicht-glykämische Effekte als günstig [4–9]. Dr. Bastian Schmidt, Frankfurt

**Literatur**

- Schramm TK et al. *Circulation* 2008; 117: 1945–1954
- Emerging Risk Factors Collaboration et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–841
- Zhang CY et al. *Ann Med* 2010; 42: 305–315
- Buse JB et al. *Lancet* 2009; 374: 39–74
- Garber A et al. *Lancet* 2009; 373: 473–481
- Marre M et al. *Diabet Med* 2009; 26: 268–278
- Nauck M et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90
- Russell-Jones D et al. *Diabetologia* 2009; 52: 2046–2055
- Zinman B et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230
- Ussher JR, Drucker DJ. *Circ Res* 2014; 114: 1788–1803
- Control Group et al. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298
- Marso SP et al. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 119–130
- Goto A et al. *BMJ* 2013; 347: f4533
- Fachinformation Victoza®, aktueller Stand
- Pratley RE et al. *Lancet* 2010; 375: 1447–1456
- Buse JB et al. *Lancet* 2013; 381: 117–124
- Kim M et al. *Nat Med* 2013; 19: 567–575
- Wing RR et al. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1481–1486
- Scirica BM et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326
- White WB et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- Marso SP et al. *Am Heart J* 2013; 166: 823–830 e825

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz  
 GLP-1-Symposium „Die Inkretin-basierte Therapie – mehr als nur Blutzuckersenkung?“ am 5./6. Dezember 2014 in Berlin, Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz  
 Dr. Bastian Schmidt ist Medical Writer.

**Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.** Wirkstoff: Liraglutid. Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 6 mg/ml Liraglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Art der Anwendung: Victoza® wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Victoza® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Victoza® sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Victoza® ist kein Ersatz für Insulin. Victoza® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Es liegen wenige bis keine Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor, ein Einsatz bei schwerer Herzinsuffizienz wird nicht empfohlen. Derzeit kann Victoza® nicht empfohlen werden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz. Ebenso ist Victoza® bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (aller Stadien), entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese nicht zu empfehlen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Victoza® abzusetzen. Bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung u./od. vorbestehender Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sollte Victoza® mit Vorsicht angewendet werden. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Basalinsulin-Dosis gesenkt werden. Patienten müssen auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen. Victoza® soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Nebenwirkungen: Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall; häufig: Erkältung, Bronchitis, Hypoglykämie, Anorexie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, erhöhte Herzfrequenz, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Gastritis, Flatulenz, abdominelles Spannungsgefühl, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominale Beschwerden, Zahnschmerzen, Ausschlag, Erschöpfung, Reaktionen an der Injektionsstelle; gelegentlich: Dehydrierung, Urtikaria, Juckreiz, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Unwohlsein; selten: Anaphylaktische Reaktionen, Darmverschluss; sehr selten: Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis). Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Dezember 2014

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Diabetische Neuropathie

# Diabetikerfüße brauchen Aufmerksamkeit

Diabetische Nervenstörungen (Neuropathien) beginnen oft unterschwellig und ohne die typischen Symptome wie Brennen, Kribbeln, Schmerzen und Taubheitsgefühle in den Füßen. Je früher eine Neuropathie erkannt wird, desto besser lässt sie sich behandeln. Durch eine konsequente Blutzuckereinstellung und die Aktivierung körpereigener Entgiftungsprozesse, z.B. mit der Vitamin B<sub>1</sub>-Vorstufe Benfotiamin, kann der Progression der Nervenschädigung entgegengewirkt werden.

Zu den häufigsten Folgeschäden eines Diabetes mellitus zählt die diabetische Neuropathie. Nahezu jeder dritte Diabetiker ist davon betroffen. Die diabetesbedingten Schädigungen der Nerven können sich dabei sowohl am autonomen als auch am peripheren Nervensystem manifestieren und zeigen sich im Fall der peripheren sensomotorischen Neuropathie meist zuerst an den Füßen als Störung der Empfindungsfähigkeit.

In der gezielten Anamnese wird nach positiven und negativen Symptomen, also nach Parästhesien, Schmerzen und Reizerscheinungen, respektive nach Taubheitsgefühlen gefragt. Ein Reflexhammer, eine graduierte Stimmgabel zur Messung des Vibrationsempfindens sowie ein Monofilament zur Prüfung des Berührungsempfindens ergänzen neben klinischer Inspektion das diagnostische Repertoire.

### Mit dem Fuß-Check Neuropathie-Verdachtsfälle aufgedeckt

Veränderungen der Nervenfunktionen können bereits vor dem Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose vorliegen. „Eine diabetische Neuropathie“, so Prof. Ralf Lobmann, Stuttgart, „stellt demnach keine klassische Spätkomplikation dar. Die Schädigungen begin-

nen unterschwellig, ohne dass schon diese typischen Symptome auftreten. Wenn wir die Neuropathie zu spät entdecken, kann der Nervenschaden schon so weit fortgeschritten sein, dass man nur noch die Symptome bekämpfen kann. Deshalb ist es wichtig, frühzeitig aktiv zu werden.“

Einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung leistet die von WÖRWAG Pharma in Zusammenarbeit mit der Deutschen Diabetes-Stiftung und einem wissenschaftlichen Beirat getragene Aufklärungsinitiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“. Die im Rahmen dieser Initiative inzwischen über 1.000 durchgeführten Fuß-Checks ergaben bei fast jedem zweiten Untersuchten einen Hinweis auf eine Nervenschädigung. Zwei Drittel der Neuropathie-Verdachtsfälle waren zuvor nicht bekannt. Etwa 40% der Untersuchten zeigten Anzeichen einer Neuropathie, obwohl bei ihnen bisher keine Diabetes-Diagnose vorlag. Dabei stieg der Anteil von Neuropathie-Verdachtsfällen mit zunehmendem Alter signifikant an. In einer seit Herbst 2014 zusätzlich durchgeführten Untersuchung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ergab sich bei jedem zweiten Diabetiker mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert über 7,5% auch ein Neuropathie-Verdacht. Bei Untersuchten ohne Diabetes-Diagnose, zeigte sich bei einem Drittel ein Neuropathie-Verdacht im Zusammenhang mit einem grenzwertigen HbA<sub>1c</sub> von 5,7% oder mehr. Den Betroffenen wurde empfohlen, sich zur weiteren Abklärung an ihren Arzt zu wenden.

### Die Behandlung steht auf 3 Säulen

Die Behandlung der diabetischen Neuropathie erfolgt ursächlich mit der normgerechten Blutzuckereinstellung und dem Ausschalten pathogener Stoffwechselwege, die Nerven und Gefäße schädigen können.

„Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“  
Die Info-Tour 2015

- Erfurt, 7.+8. März, Thüringer Gesundheitsmesse, Messe Erfurt
- Schwerin, 27.–29. März, Mitten im Leben 50+, Sport & Kongresshalle Schwerin
- München, 17.–19. April, Die 66, MOC Veranstaltungszentrum München
- Fulda, 25. April, Ostthessischer Gesundheitstag, Esperantohalle
- Freiburg, 2.+3. Mai, Fit for Life, Messe
- Frankfurt am Main, 2.–4. Juli, SenNova, Congress Center/ Messe Frankfurt
- Bremen, 15.+16. September, InVita, Messe Bremen
- Nürnberg, 20. September, diabetestour, Meistersingerhalle
- Lübeck, 26. September, Gesundheitstag, Musik- und Kongresshallen
- Darmstadt, 24.+25. Oktober, Gesundheitsmesse, Darmstadttium
- Halle, 6. November, Vital, Messe Halle

Informationen zur Initiative und zur Tour 2015: [www.hoerensieaufihrefuesse.de](http://www.hoerensieaufihrefuesse.de)



Wenn neuropathische Schmerzen die Lebensqualität beeinträchtigen, kann zusätzlich eine symptomatische Therapie mit verschreibungspflichtigen Medikamenten erfolgen. Besonders in der Anfangsphase der Erkrankung spielen die bestmögliche Stoffwechseleinstellung und die Hemmung pathogener Stoffwechselwege eine entscheidende Rolle, um das Voranschreiten der Neuropathie zu verhindern und Symptome ursächlich zu lindern.

„Neuere Befunde zeigen“, so Prof. Karlheinz Reiners, Würzburg, „dass die schädlichen Stoffwechselwege, die durch die Hyperglykämie eingeschlagen werden, zum Teil blockiert werden können. Dies kann durch die Aktivierung des Pentosephosphat-Shunts, einem Bypass im Stoffwechsel, erfolgen, über den ein Teil des überschüssigen Zuckers abgebaut werden kann. Allerdings muss man für die Nutzung dieses Pentosephosphat-Shunts eine ausreichende Konzentration an Thiamin, also an Vitamin B<sub>1</sub>, zur Verfügung haben“ (Abb. 1). Der Wirkstoff Benfotiamin (milgamma® protekt), eine Vorstufe des Vitamin B<sub>1</sub> mit besonderen pharmakologischen Eigenschaften, kann eine erfolgreiche Behandlungsoption sein.

Richard Kessing, Zeiskam

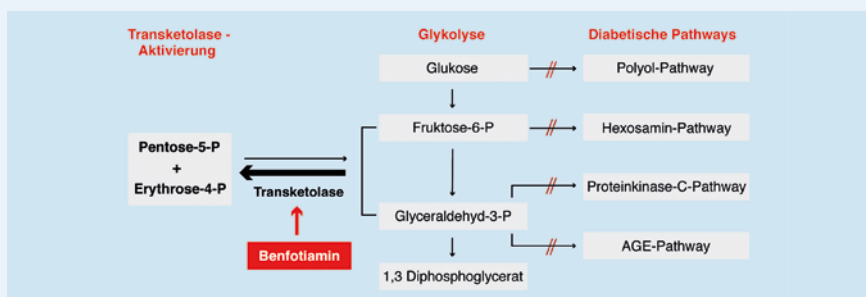


Abb. 1 Durch Aktivierung der Transketolase leitet Benfotiamin überschüssigen Zucker auf den Pentosephosphat-Weg und entzieht ihn dadurch den pathogenen Stoffwechselwegen.