

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2021
Seite S91–S434
16. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2021

 **Thieme**

Adipositas und Diabetes

Autoren

Jens Aberle¹, Anne Lautenbach¹, Svenja Meyhöfer², Sebastian M. Meyhöfer², Lars Selig³, Matthias Blüher⁴, Markus Menzen⁵

Institute

- 1 Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas Centrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 2 Institut für Endokrinologie & Diabetes, Universität zu Lübeck, Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Medizinische Klinik 1, UKSH – Campus Lübeck, Lübeck
- 3 Ernährungsteam/Ernährungsambulanz, Universitätsklinikum Leipzig – AoR, Leipzig
- 4 Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsmedizin Leipzig, Leipzig
- 5 Abteilung für Innere Medizin, Diabetologie, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Bonn

Bibliografie

Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S290–S298

DOI 10.1055/a-1515-8779

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S290–S298. DOI:10.1055/a-1515-8779

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Haak T, Gözl S, Fritsche A et al. Adipositas und Diabetes. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S139–S147. DOI:10.1055/a-1179-2778

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. Jens Aberle
Endokrinologie und Diabetologie
Universitäres Adipositas Centrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52,
20246 Hamburg, Deutschland
aberle@uke.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE ÄNDERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

Änderung 1: ADA Consensus Report Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes

Begründung: Ergänzung Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Diabetes mellitus/Prädiabetes

Stützende Quellenangabe: [10]

Änderung 2: STEP-1 Studie

Begründung: Aktuelle Phase-3-Studienergebnisse

Stützende Quellenangabe: [20]

Änderung 3: SURPASS-1 Studie

Begründung: Aktuelle Phase-3-Studienergebnisse

Stützende Quellenangabe: [25]

Gewichtsreduktion ist ein integraler Bestandteil in der Therapie vieler Menschen mit Typ 2 Diabetes. Die Effektivität einer Gewichtsreduktion in der Behandlung und Prävention des Typ 2

Diabetes ist durch zahlreiche Studien belegt. In der „Finnish Diabetes Prevention Study“ konnte die Konversion eines Prädiabetes in einen Typ 2 Diabetes durch eine Lebensstil Intervention um 58 % gesenkt werden [1]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte das „Diabetes Prevention Program“ [2]. Eine englische Studie konnte belegen, dass pro 1 kg Gewichtsreduktion im ersten Jahr nach Diagnose eines Typ 2 Diabetes die Lebenserwartung um 3–4 Monate erhöht wird [3] und Williamson et al [4] konnten zeigen, dass eine Gewichtsreduktion von 10 kg die Gesamt mortalität bei Menschen mit Typ 2 Diabetes um 25 % senkt. Darüber hinaus verbessert eine Gewichtsreduktion nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern nahezu alle Komorbiditäten des Diabetes gleichzeitig (Bluthochdruck, Fettlebererkrankungen, Depression, Obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) u. a.). Diese Effekte scheinen besonders stark zu sein, wenn eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % erreicht werden kann [5]. Eine Gewichtszunahme im Rahmen der Typ 2 Diabetes Behandlung verschlechtert hingegen kardiovaskuläre Risikofaktoren und ist mit einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität verbunden [6].

Aus dem Konsensus Bericht der „American Diabetes Association“ (ADA) und der „European Association for the Study of Diabetes“ (EASD) von 2018 und dem Update von 2019 [7] wird deutlich, dass die selbstgesteuerte Lebensstilintervention mit Gewichtsreduktion einen großen Stellenwert in der Therapie des Typ 2 Diabe-

► **Tab. 1** Allgemeine Therapieziele für die langfristige Gewichtsstabilisierung.

Indikator	Allgemeines Therapieziel
BMI	18,5–24,9 kg/m ²
Taillenumfang für Frauen	≤ 80 cm
Taillenumfang für Männer	≤ 94 cm

tes einnimmt. Als allgemeines Behandlungsziel sollte bei Patienten mit Adipositas und Diabetes eine Gewichtsstabilisierung im Bereich des Normgewichtes (BMI 18,5–24,9 kg/m²) angestrebt werden. Da sowohl eine erhöhte abdominelle subkutane als auch eine erhöhte viszerale Fettmasse mit Insulinresistenz assoziiert ist, dient auch die Messung des Taillenumfangs als guter Indikator für das metabolisch-kardiovaskuläre Risiko und hilft bei der Verlaufsbeurteilung einer effektiven Gewichtsreduktion [8]. Auch der BMI gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Der Taillenumfang scheint jedoch für das Abschätzen des kardiovaskulären Risikos besser geeignet als die Beurteilung des BMI [9]. Frauen mit einem Taillenumfang ≥ 80 cm und Männer mit ≥ 94 cm sollten nicht weiter an Gewicht zunehmen (siehe ► **Tab. 1**). Liegt der Taillenumfang bei Frauen bereits bei ≥ 88 cm und bei Männern bei ≥ 102 cm, sollte das Körpergewicht reduziert werden [9].

Bei Personen mit Diabetes und einem BMI von ≥ 25 kg/m² sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Die anzustrebende Gewichtsreduktion beträgt dabei mindestens 5% vom Ausgangsgewicht innerhalb von 6 bis 12 Monaten. Eine Reduktion von 5% des Körpergewichts führt bereits zu einer signifikanten Verbesserung des Blutglukosespiegels. Bei Personen mit Diabetes und einem BMI ≥ 35 kg/m² sollte das Ziel der Gewichtsreduktion bei mindestens 10% des Ausgangsgewichts liegen. Nach Erreichen der Gewichtsreduktionsziele zielt die Behandlung auf eine langfristige Gewichtsstabilisierung ab.

Ernährungstherapie

Die Ernährungsempfehlungen für Adipositas und Typ 2 Diabetes decken sich in wesentlichen Punkten und lassen sich damit sehr gut kombinieren.

Um eine Ernährungstherapie gut zu strukturieren, sind standardisierte Handlungsprozesse notwendig. Der German-Nutrition Care Process (G-NCP) bietet dafür eine sehr gute Grundlage.

Die diätetische Handlungskompetenz stellt den Kern des G-NCP dar. Diese muss nachvollziehbar und evaluierbar sein. Die Ernährungsdiagnose nach einem entsprechenden Problem-Etiology-Sign-Ressourcen (PESR)-System unter Bezugnahme entsprechender Nutrition-Care-Indikatoren (Daten aus Assessment) stellt dabei den wesentlichen Bestandteil der Planung von Interventionen und Ernährungstherapie dar.

In der Therapie von Menschen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes sollten die Ernährungsvorgaben im ersten Schritt im Sinne einer gesundheitsfördernden Ernährung umgesetzt werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) formulierte bereits seit 1956 Vorgaben einer gesundheitsfördernden Ernährungsweise. Die sogenannten „10 Regeln der DGE“ wurden zuletzt im August 2017 aktualisiert und beinhalten ausreichend individuellen Spielraum, da sie keine starren Ge- oder Verbote festlegen. Stattdessen können sie in der Therapie ein Grundgerüst zur Interventionsplanung und -durchführung darstellen.

Die 10 Regeln (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., 2017):

1. Lebensmittelvielfalt genießen
2. Gemüse und Obst – nimm „5 am Tag“
3. Vollkorn wählen
4. Mit tierischen Lebensmitteln die Auswahl ergänzen
5. Gesundheitsfördernde Fette nutzen
6. Zucker und Salz einsparen
7. Am besten Wasser trinken
8. Schonend zubereiten
9. Achtsam essen und genießen
10. Auf das Gewicht achten und in Bewegung bleiben

Die Ernährungsempfehlungen sollten zu einem täglichen Energie-defizit von 500 kcal, in Einzelfällen auch höher führen. Um ein solches Energiedefizit zu erreichen, sind verschiedene Strategien empfohlen: (Deutsche Adipositasgesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), 2014)

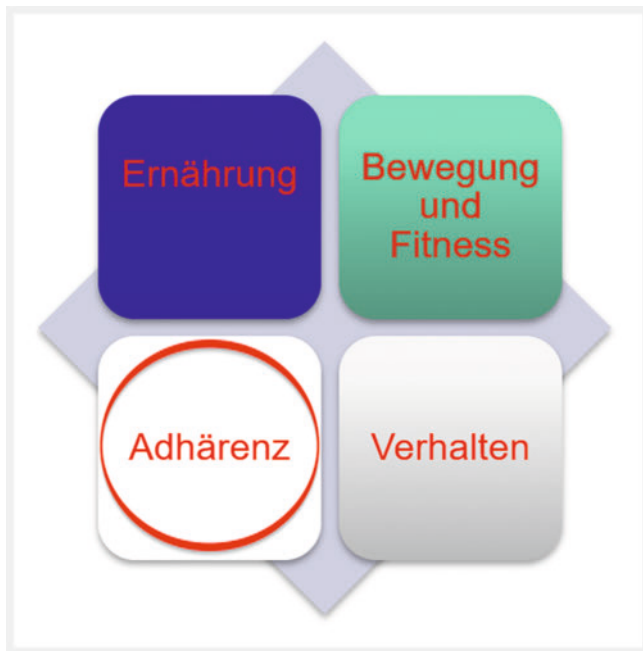
- Bevorzugte Reduktion des Kohlenhydratverzehrs
- Bevorzugte Reduktion des Fettverzehrs
- Kombinierte Reduktion des Fett- und Kohlenhydratverzehrs

Kohlenhydrate nehmen in der Ernährungstherapie von Patienten mit Adipositas und Diabetes eine zentrale Stellung ein. Die Qualität der ausgewählten Kohlenhydratnahrungsmittel ist idealerweise reich an Ballaststoffen, Vitaminen und Mineralstoffen und arm an zugesetzten Zuckern, Fetten und Natrium.

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die ihre Blutzucker Therapieziele nicht erreichen oder die eine Eskalation der medikamentösen Diabetestherapie vermeiden wollen, kann daher die Reduktion der gesamten Kohlenhydrataufnahme mit kohlenhydratarmen oder sehr kohlenhydratarmen Ernährungsplänen einen praktikablen Ansatz darstellen. Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft definiert eine Kohlenhydrat arme Diät mit 26–45% pro Tag als Ernährungsform mit der besten Evidenzgrundlage zur Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage [10].

Auch eine Erhöhung der Ballaststoffaufnahme, vorzugsweise durch die Nahrung (Gemüse, Hülsenfrüchte [Bohnen, Erbsen und Linsen], Früchte und intakte Vollkornprodukte) oder alternativ durch Nahrungsergänzungsmittel, kann dazu beitragen, den HbA1c zu senken. Basierend auf aktuellen Metaanalysen kann eine Erhöhung der täglichen Ballaststoffaufnahme um 15 g oder auf 35 g/ Tag ein vernünftiges Ziel sein, um das Mortalitätsrisiko bei erwachsenen Diabetespatienten zu verringern [11].

Ernährungstherapie kann aber auch durch den Einsatz von Formula Diäten als Mahlzeitenersatzstrategie oder temporär alleinig und mit ärztlicher Überwachung ein Therapiebestandteil darstellen. Gewarnt wird allerdings vor Crashdiäten oder sehr einseitigen



► **Abb. 1** Komponenten eines multimodalen Therapiekonzeptes bei Menschen mit Adipositas und Diabetes.

Ernährungsformen (Deutsche Adipositasgesellschaft (DAG) e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V., & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), 2014). Bei dem Einsatz von Formula Diäten steht eine Gewichtsabnahme im Vordergrund. Patienten lernen in der Regel wenig über Essverhalten und es besteht kein Bezug zu Lebensmitteln und Portionsgrößen. Daher ist der Einsatz im Rahmen einer Therapieplanung interdisziplinär zu diskutieren.

Nicht für alle Menschen mit Diabetes oder mit einem Risiko für Diabetes gibt es DEN idealen Prozentsatz an Kalorien aus Kohlenhydraten, Proteinen und Fett. Daher sollte die Verteilung der Makronährstoffe auf einer individuellen Bewertung der aktuellen Essgewohnheiten, Vorlieben und Stoffwechselziele basieren.

Bei der Beratung von Patienten mit Diabetes sollte eine Schlüsselstrategie zur Erreichung der Blutzucker-Ziele eine Bewertung der aktuellen Nahrungsaufnahme sein. Dies erfordert das Führen eines Ernährungsprotokolls gefolgt von einer individuellen Anleitung zur selbstüberwachenden Kohlenhydrataufnahme.

Wichtig bei aller Therapieanstrengungen sollte es zudem sein, Patienten die Freude am Essen zu erhalten und durch positive Botschaften beispielsweise über die Auswahl von Lebensmitteln zu bestärken und praktische Handwerkszeuge für die tägliche Essensplanung zur Verfügung zu stellen. Die Motivation zur gesunden, ausgewogenen Ernährung sollte mit den Vorgaben der Diabetes- und Adipositas-Ernährungstherapie stets flankiert werden. Neben den Empfehlungen der begrenzten Saccharoseaufnahme (WHO-Empfehlung < 25 g/Tag), stehen Ernährungsverhalten (Portionsgrößen, Mahlzeitenfrequenzen, Auswahl von Lebensmitteln und Getränken) im Kern der Erhaltung von Lebensqualität und Selbstwertgefühl [12].

Multimodaler Therapieansatz

Große Interventionsstudien zu konservativen Maßnahmen der Gewichtsreduktion wie die Counter-Balance-Studie (COUNT-Racting BetA cell failure by Long term Action to Normalize Calorie intake) oder auch die DIRECT-Studie konnten zeigen, dass Personen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) durch Gewichtsreduktion und langfristige Gewichtsstabilisierung eine Remission des T2DM erreichen konnten [13]. Längerfristige Daten aus der Look AHEAD-Studie zeigen zudem, dass der mittlere Gewichtserfolg und auch die Parameter des Glukosestoffwechsels bei intensiverer Lebensstilmodifikation im Vergleich zur Versorgung mit 3–4 Standardberatungen pro Jahr besser war, was sich jedoch nicht in einem Unterschied im primären kardiovaskulären Endpunkt widerspiegelte [14]. Interessanterweise zeigte jedoch auch die Kontrollgruppe mit 3–4 Standardberatungen pro Jahr über den Studienverlauf eine diskrete Gewichtsabnahme und nicht – wie epidemiologisch zu erwarten wäre – eine weitere Gewichtszunahme. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine erfolgreiche Behandlungsstrategie der Gewichtsreduktion bei Personen mit Typ 2 Diabetes stets frühzeitig beginnen und vor allem langfristig zumindest in minimaler Intensität von 3–4 Lebensstilberatungen pro Jahr erfolgen sollte.

Spezifische Behandlungsziele

Therapieziele sollten individuell abgestimmt sein und insbesondere Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren berücksichtigen. Bei Menschen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes ohne weiteren Begleiterkrankungen und ohne kognitiven Einschränkung sollte auf die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie [15] zurückgegriffen werden.

Komponenten des multimodalen Therapieansatzes

Konservative Maßnahmen der Lebensstilmodifikation stellen die Basis der Adipositas Therapie dar. Entscheidend ist dabei die koordinierte Durchführung von ernährungs-, bewegungs- und verhaltens-therapeutischen Interventionen im interdisziplinären Team (► **Abb. 1**). Im Rahmen der ernährungsmedizinischen Intervention soll nach standardisierter Evaluation des Essverhaltens zum einen die Energiezufuhr kontrolliert gesenkt werden und zum anderen die Nahrungszusammensetzung vor dem Hintergrund der Begleiterkrankungen optimiert werden (siehe Abschnitt Ernährungstherapie). Neben klassischen Schulungseinheiten finden hier auch gemeinsame Einkaufstrainings und Kochschulungen mit den Patienten statt. Im Rahmen einer verhaltenstherapeutischen Betreuung erfolgt zunächst eine strukturierte Analyse von möglichen Faktoren (Stress, Emotionen, psychiatrischen Vor-/ Begleiterkrankungen, etc.) die das Essverhalten im Sinne einer Hyperalimentation negativ beeinflussen. Im Laufe der weiteren Behandlung werden diese Faktoren dann gezielt verhaltenstherapeutisch adressiert (z. B. Erlernen von Coping-Strategien, Stimuluskontrolle, Erlernen von flexibel strukturiertem vs. rigidem Ess-

und Aktivitätsverhalten, etc.). Entscheidend für den Therapieerfolg der multimodalen Adipositas Therapie ist dabei eine suffiziente und langfristige Adhärenz des Patienten. Standardisierte – teils kommerzielle – Gewichtsreduktionsprogramme verfolgen genau diesen multimodalen Ansatz und sollten daher Patienten mit Adipositas und Diabetes aktiv angeboten und empfohlen werden.

Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Bewegung trägt zur Vermeidung einer Gewichtszunahme bei. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Personen mit einem aktiven Lebensstil und ausreichend körperlicher Aktivität leichter eine Gewichtsstabilisierung erreichen können [16]. Dauer und Art der körperlichen Aktivität ist dabei individuell abzustimmen. Die neuen amerikanischen Richtlinien für körperliche Aktivität beschreiben, dass Erwachsene den maximalen Nutzen körperlicher Aktivität erzielen, wenn sie regelmäßig 150 bis 300 Minuten pro Woche mit mäßiger Intensität oder 75 bis 150 Minuten pro Woche mit intensiver Aktivität, oder eine äquivalente Kombination aus mäßiger und kräftiger aerober Aktivität durchführen [17]. Diese Richtlinien betonen, dass insbesondere Aktivität im aeroben Bereich und auch kürzere Einheiten von körperlicher Aktivität von Vorteil sind. Patienten sollten daher ermuntert werden, sich körperlich zu betätigen. Insbesondere Patienten mit chronischen Komorbiditäten und erhaltener Bewegungsfähigkeit sollten aerobe körperliche Aktivität betreiben, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Zudem wird empfohlen, an zwei oder mehr Tagen muskelstärkende Aktivitäten zu betreiben, was zusätzlich die Knochenstabilität fördert. Ältere Menschen sollten zudem ermuntert und unterstützt werden, Übungen zur Verbesserung des Gleichgewichtes durchzuführen, um das Sturzrisiko langfristig zu senken. Auch Koordinations- und Geschicklichkeitsübungen haben sich in hohem Lebensalter als vorteilhaft erwiesen.

Medikamentöse Therapie bei Patienten mit Diabetes und Adipositas

Der Ende 2018 veröffentlichte ADA/EASD-Konsensus-Report zur Pharmakotherapie des Typ 2 Diabetes nimmt eine Stratifizierung nach Therapiezielen vor. Wenn die Begünstigung einer Gewichtsabnahme im Vordergrund steht, werden neben Metformin als Therapeutikum der 1. Wahl GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren gleichwertig als Kombinationspartner genannt [7]. Auch eine Triple-Therapie aus Metformin, einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten und einem SGLT-2-Inhibitor, ggf. unter Hinzunahme eines Basalinsulins, wird bei Nicht-Erreichen des HbA1c-Zielkorridors empfohlen [7].

Metformin

Die über den längsten Zeitraum erhobenen Daten zur Gewichtsreduktion unter Metformin stammen aus dem Diabetes Prevention Program. In den ersten 3 Jahren dieser doppelblinden, randomisierten Studie verloren die Patienten unter Metformin durch-

schnittlich 2,9 kg (Plazebo 0,4 kg). Die Effekte hielten bis zu 15 Jahre an. Im direkten Vergleich von Metformin mit Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation ergab eine Metaanalyse eine mittlere Differenz des Gewichts von $-3,86$ kg ((95% KI $-5,18$; $-2,53$ kg), $n = 3185$, 4 Studien, $I^2 = 69\%$) zugunsten der Metformin-Therapie [18]. In Studien bei unbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes lag die Gewichtsentwicklung in den Metformin Armen bei $+1,5$ bis $-2,9$ kg [18]. Eine Gewichtsabnahme wurde auch in drei Studien im Vergleich zu DPP-4-Hemmern berichtet (mittlere Differenz des Gewichts zwischen $-0,7$ und $-2,2$ kg). Die drei Einzelstudien, in denen drei unterschiedliche Wirkstoffe betrachtet wurden, wurden nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst.

GLP-1 Rezeptor Agonisten

GLP-1 Rezeptor Agonisten senken das Körpergewicht in erster Linie durch zentralnervöse Effekte und eine Reduktion des Nahrungsantriebs. Die Hemmung der Magenentleerung spielt möglicherweise eine zusätzliche, aber untergeordnete, Rolle. In verschiedenen klinischen Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes lag die mittlere Gewichtsreduktion unter GLP-1 Rezeptor Agonisten Therapie bei etwa 3 kg. Eine Metaanalyse aus 25 Studien (Exenatide, Liraglutide 1,8 mg) an übergewichtigen und adipösen Patienten mit und ohne Diabetes erbrachte einen Gewichtsverlust von bis zu 2,8 kg (mit Diabetes) bzw. 3,2 kg (ohne Diabetes) [18]. Die höchste Effektivität unter den derzeit zugelassenen GLP-1 Rezeptor Agonisten in Bezug auf Gewichtsreduktion hat das Präparat Semaglutid 1× wöchentlich. In dem Phase 3 Studienprogramm SUSTAIN lag die Gewichtsreduktion im Mittel bei 3,98 kg (► Tab. 2).

Derzeit ist Liraglutid der einzige GLP-1 Rezeptor Agonist, für den eine Zulassung in der Dosierung 3 mg/d zur Behandlung der Adipositas (BMI > 27 kg/m² mit Begleiterkrankung oder BMI > 30 kg/m²) in Deutschland vorliegt. Die Zulassung basiert auf den Daten des SCALE-Studienprogramms. Der mittlere Gewichtsverlust unter Liraglutid 3 mg lag nach 56 Wochen bei etwa 8,4 kg im Vergleich zu 2,8 kg unter Plazebo [19]. In der Indikation Adipositas wird die Substanz Semaglutid in dem Phase-3-Studienprogramm STEP (Semaglutid Treatment Effect in People with Obesity) in der Dosierung von 2,4 mg 1× wöchentlich untersucht. In der STEP-1 Studie lag die Gewichtsreduktion unter Therapie mit Semaglutid 2,4 mg 1× wöchentlich sowie flankierender Lebensstilintervention nach 68 Wochen bei 14,9% (Plazebo Gruppe 2,4%) [20]. Dies entspricht bei einem mittleren Ausgangsgewicht von 105 kg einem Gewichtsverlust von 15,3 kg. In der aktuell laufenden STEP 8-Studie wird die Wirksamkeit von Semaglutid mit der von Liraglutid im direkten Vergleich getestet.

Mehr als ein Drittel der Probanden der Verum-Gruppe in der STEP-1 Studie verloren mindestens 20% ihres Ausgangsgewichtes. Darüber hinaus ist anhand der Analyse der sekundären Endpunkte auch von einer Verbesserung der kardiometabolischen Risikofaktoren auszugehen. In den USA wurde Semaglutid 2,4 mg 1× wöchentlich zur Therapie der Adipositas bereits zugelassen (Wegovy®). In Europa wird die Entscheidung über die Zulassung in den nächsten Monaten erwartet.

► **Tab. 2** Gewichtsreduzierende Effekte von GLP-1 Rezeptoragonisten und SGLT-2 Hemmern.

GLP-1 Rezeptor Agonist	Wirkungsweise	Dosis	Gewichtsreduktion	Referenz
Dulaglutid	Bindung an IgG4 Molekül	Sc 0,75–1,5 mg pro Woche	–0,8 bis –2,9 kg	Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type BROWN ET AL. 9 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2014;384(9951):1349–1357.
Exenatid	39 AS Peptid	5–10 µg bd	–1,4 bis –4 kg	Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. <i>Diabetes Care</i> . 2010;33(6):1255–1261.
Exenatid LAR	Verkapselt in Mikrosphären	2 mg pro Woche	–1,6 bis –2,7 kg	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). <i>Lancet</i> . 2009;374(9683):39–47
Liraglutid	C16 Fettsäure	0,6 bis 1,8 mg od	–2 bis –5 kg	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). <i>Lancet</i> . 2009;374(9683):39–47.
Liraglutid		0,6–3 mg od	–6 kg	Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION- 6): a randomised, open-label study. <i>Lancet</i> . 2013;381(9861):117–124.
Lixisenatid	44 AS Peptid	10–20 µg/d	–1,3 bis –3 kg	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). <i>Lancet</i> . 2009;374(9683):39–47.
Semaglutid	C20 Fettsäure	0,25–1 mg/d	–3,43 bis –4,54	Steve Kanters, Lars Wilkinson, Hrvoje Vrazic et al. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2019 Jul 23;9(7):e023 458. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023 458.
SGLT2 Hemmer	SGLT2:SGLT1 Selektivität	Dosis	Gewichtreduktion	Referenz
Canagliflozin	200	100–300 mg/d	–2,5 bis –4 kg	Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013;15(4):372–382.
Dapagliflozin	1200	5–10 mg/d	–2,65 bis –3,2 kg	Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial. <i>Diabetes Care</i> . 2010;33(10):2217–2224.
Empagliflozin	2500	10–25 mg/d	–2,08 bis –2,5 kg	Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add- on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(6):1650–1659.
Ertugliflozin	2235	5–15 mg/d	–2,5 bis –3,5	Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018;20(3):520–529.

SGLT-2 Inhibitoren: SGLT2-Inhibitoren hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere, über den 90 % der glomerulär filtrierten Glukose rückresorbiert wird und erhöhen so die renale Glukoseausscheidung. Hierdurch wird ein Energieverlust von etwa 250–300 kcal pro Tag erreicht und eine Gewichtsreduktion ermöglicht. Durch mögliche Kompensationsmechanismen ist die Gewichtsreduktion jedoch begrenzt. Als weitere Mechanismen einer Gewichtsabnahme wurden eine gesteigerte Lipolyserate oder eine Aktivierung der energieaufwendigen Glukoneogenese durch eine stimulierte Glukagon Freisetzung diskutiert. Bei Insulin behandelten Patienten trägt auch eine Insulin Dosis Reduktion bei Komedikation mit SGLT-2 Inhibitoren zur Gewichtsreduktion bei. Die für die antidiabetische Therapie zugelassenen SGLT2-Inhibitoren bewirken eine dosisabhängige moderate Gewichtsabnahme in der Größenordnung von etwa 1,5–2 kg (Plazebo-adjustiert) (► **Tab. 2**). Die Gewichtsabnahme ist initial stärker ausgeprägt und endet meist nach etwa 26 Wochen auf einem neuen Plateau.

Inkretin-Koagonisten

Multi-Agonisten auf GLP-1-Basis werden derzeit hinsichtlich der Therapie der Adipositas und des Diabetes ausführlich untersucht. Aufgrund ihrer blutglukosesenkenden Wirkung bei gleichzeitig gewichtsreduzierendem Effekt, sind gastrointestinale Hormone in den vergangenen zwei Dekaden in den Fokus der Diabetes- und Adipositasforschung gerückt [21, 22]. Der Inkretineffekt beruht im menschlichen Organismus hauptsächlich auf den gastrointestinalen Peptidhormonen GLP-1 und GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide). Während GLP-1 von den enteroendokrinen L-Zellen der Darmmukosa produziert wird, sezernieren die K-Zellen des oberen Gastrointestinaltraktes GIP [23]. Beide Peptide werden bei Nahrungsaufnahme freigesetzt, aktivieren das autonome Nervensystem in der Darmschleimhaut und bewirken zudem zentrale Effekte [24].

Die bisher vorliegenden Ergebnisse mehrerer Studien unterstützen das Potential des dualen GIP/GLP-1-Inkretinagonisten Tirzepatide zur Senkung von HbA1c und Körpergewicht bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie zur Effektivität und Wirksamkeit von Tirzepatide (SURPASS-1) zeigen, dass Tirzepatide nach 40-wöchiger Anwendung zu einer signifikanten HbA1c-Reduktion führt (–2,07 % in der 15 mg Dosierung vs. +0,04 % unter Plazebo). Die Mehrzahl der Teilnehmer erreichte einen HbA1c-Wert von unter 7 % (87 % in der 5 mg-Dosierung, 92 % in der 10 mg-Dosierung und 88 % in der 15 mg-Dosierung gegenüber 20 % in der Plazebogruppe). Parallel zur Blutzuckersenkung konnte eine Gewichtsreduktion um 7,9 % (5 mg), 9,3 % (10 mg) und 11,0 % (15 mg) erreicht werden, was in der höchsten Dosierung einer Gewichtsreduktion von 9,5 kg (–0,7 kg unter Plazebo) bei einem Ausgangsgewicht von 85,9 kg (BMI 31,9 kg/m²) entspricht [25]. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die v. a. zu Behandlungsbeginn auftraten, sollen sich, bei erhaltener Wirksamkeit, durch Dosis Eskalationen reduzieren lassen.

Erste Ergebnisse des Ende 2019 eingeleiteten Phase-3 Studienprogramms SURMOUNT für Patienten mit Übergewicht und Adipositas (ohne Typ 2 Diabetes) werden für 2022 erwartet.

Diabetes-Chirurgie und interventionelle Diabetestherapie

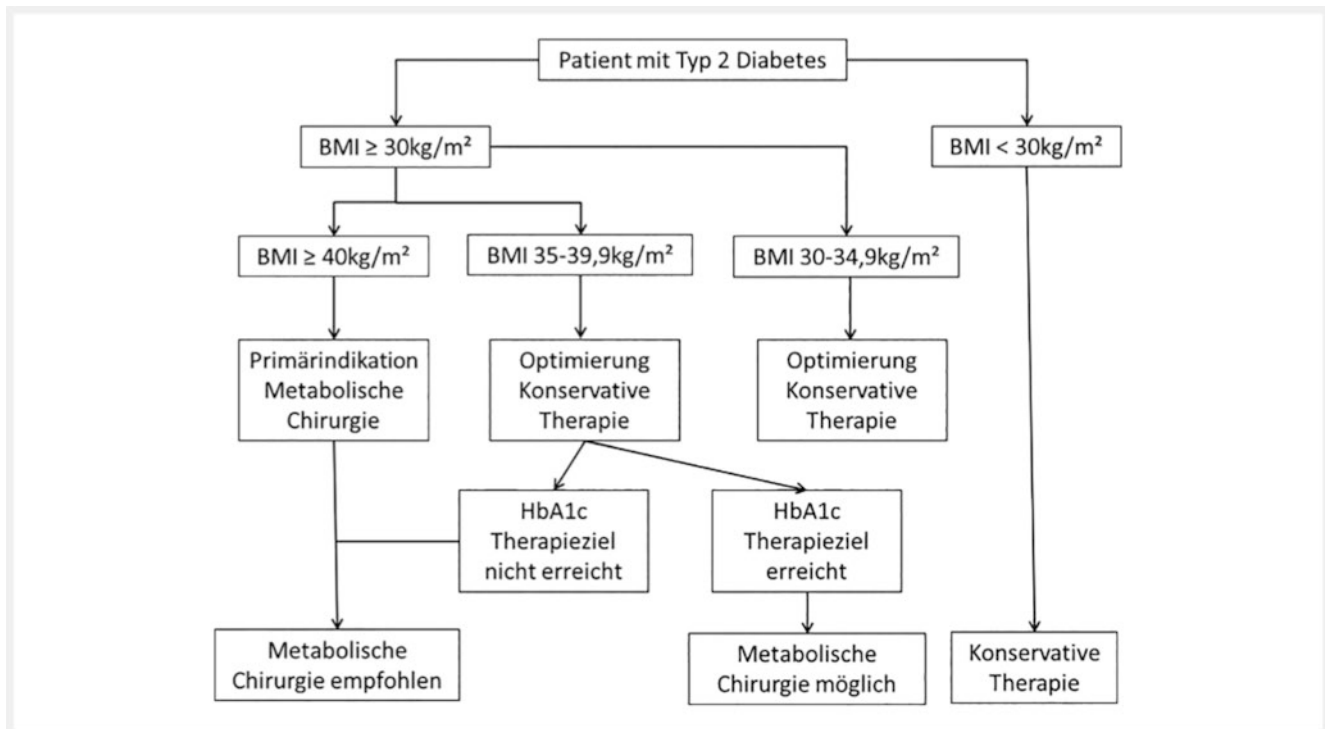
Bei Menschen mit Typ 2 Diabetes, vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen von Adipositas kann eine chirurgische Therapie eine sinnvolle Ergänzung der konservativen Therapie sein. Für die Behandlung des Typ 1 Diabetes oder anderer Diabetesformen wird Diabetes-Chirurgie nicht empfohlen, da hierzu keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Das Therapieprinzip der Diabetes-Chirurgie, interventionellen Diabetestherapie oder auch metabolischen Chirurgie hat sich erst in den letzten Jahren auf der Grundlage von randomisierten Studien entwickelt, in denen die chirurgische Therapie des Typ 2 Diabetes den konservativen Strategien im Hinblick auf Gewichtsreduktion, Diabetes-Remissionen und Verbesserungen im Glukosestoffwechsel überlegen war.

Stellenwert

Unter Diabetes-Chirurgie werden operative Eingriffe aus der Adipositas Chirurgie verstanden, deren nicht ausschließlich gewichtsabhängige Indikation die Behandlung des Typ 2 Diabetes ist. Hauptziel der chirurgischen Therapie ist dabei die Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage. Für andere Adipositas-assoziierte Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung oder nicht alkoholische Fettleberkrankung gibt es derzeit keine ausreichenden Daten, um primär wegen dieser Erkrankungen die Indikation für einen metabolischen Eingriff zu stellen. Für die meisten Menschen mit Typ 2 Diabetes wird Diabetes-Chirurgie nicht die erste Wahl im eskalierenden Therapiekonzept sein. Dies begründet sich vor allem daraus, dass durch moderne Antidiabetika und modifizierte Insulintherapien eine sichere und langfristig wirksame Diabetestherapie bei guter Lebensqualität möglich ist. Gleichzeitig sollten aber Patienten mit Typ 2 Diabetes, die besonders von einer chirurgischen Therapie des Diabetes profitieren können, über diese Therapieoption aufgeklärt werden. Der Nutzen einer rechtzeitigen metabolischen Chirurgie sollte dabei immer gegenüber den Risiken abgewogen werden.

Indikation

Im Rahmen der 2. *Diabetes Surgery Summit Konsensuskonferenz* haben Experten aus Chirurgie und Diabetologie einen Therapiealgorithmus für Menschen mit Typ 2 Diabetes vorgeschlagen (► **Abb. 2**) [26]. In Deutschland kann nach der aktuellen S3-Leitlinie die Indikation zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem BMI ≥ 35 kg/m² gestellt werden, wenn diabetesspezifische individuelle Zielwerte nicht erreicht werden können [27]. Ab einem BMI ≥ 40 kg/m² kann bei Menschen mit Typ 2 Diabetes eine Primärindikation zur metabolischen Chirurgie auch unabhängig von Parametern der Blutzuckereinstellung und der Komplexität der medikamentösen Diabetestherapie gestellt werden.



► **Abb. 2** Algorithmus für die Therapieentscheidung zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes. Der Entscheidungsbaum basiert auf dem Vorschlag des zweiten Diabetes Surgery Summit Konsensus zwischen verschiedenen Fachdisziplinen [26].

Die Indikationsstellung für einen metabolischen Eingriff sollte gemeinsam von Diabetologen und Chirurgen gestellt werden (insbesondere bei einem BMI < 40 kg/m²). Es wird weiterhin empfohlen, metabolische Eingriffe nur an einem Zentrum mit besonderer Expertise vorzunehmen.

Chirurgische Verfahren

In der Diabetes-Chirurgie werden Verfahren aus der Adipositas-Chirurgie eingesetzt (z. B. laparoskopische Roux-en-Y Magenbypass oder Schlauchmagenoperationen), wobei es keine generellen Empfehlungen zu einem operativen Standardverfahren gibt. Bei der individuellen Therapieentscheidung müssen die Vor- und Nachteile chirurgischer Therapieverfahren für die Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Komplikationen berücksichtigt werden (► **Tab. 3**). Die Verfahrenswahl ist nach S3-Leitlinie individualisiert und bezieht Ausgangsgewicht, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch, technische Durchführbarkeit des Eingriffs und andere in die Entscheidung ein [27].

Nebenwirkungen

Risiken der Diabetes-Chirurgie

Der gut belegte Therapienutzen der metabolischen Chirurgie muss bei der individuellen Therapieentscheidung gegen die Risiken dieser Therapie abgewogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es im Gegensatz zum konservativen Adipositas-

Management für die Therapie des Typ 2 Diabetes sehr wirksame und sichere medikamentöse Therapien gibt, die allerdings nicht immer konsequent ausgeschöpft werden. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen von Antidiabetika zählen gastrointestinale Beschwerden (z. B. Metformin, GLP-1 Rezeptoragonisten), Gewichtszunahme und ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien (Sulfonylharnstoffe, Insulin). Diese unerwünschten Wirkungen der Pharmakotherapie sind aber sehr selten lebensbedrohlich, während die perioperative Mortalität der metabolischen Chirurgie bei ca. 0,1–0,3 % liegt [28, 29]. Neben akuten Komplikationen der Operation (z. B. Lungenembolien, Fisteln der Klammernaht, Blutungen, Anastomoseninsuffizienz) kann metabolische Chirurgie auch längerfristig das Risiko für einen Mangel in der Mikronährstoffversorgung, Hautfaltenbildung, Gewichtszunahme, Suchtentwicklung, Suizidalität und Suizide erhöhen [28, 29].

Internationale Konsortien wie das Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) [28] oder andere mit Fallzahlen von über 15 000 chirurgisch therapierten Personen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes haben eine 30-Tagemortalität von 0,1–0,3 % und schwerwiegende Komplikationen bei 2,3–4,3 % im Zusammenhang mit den Eingriffen gefunden [28, 29]. Hauptrisikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind anamnestisch Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und extrem hohes Körpergewicht [28]. Die entscheidende Maßnahme zur Reduktion des Risikos für längerfristige unerwünschte Folgen der metabolischen Chirurgie ist eine strukturierte, langfristig angelegte Nachsorge der Patienten.

► **Tab. 3** Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren der Diabetes-Chirurgie. Datenquelle: [27].

Verfahren	Vorteile	Nachteile
Schlauchmagen	gutes Risiko-Nutzen-Verhältnis, auch im sehr hohen BMI-Bereich möglich (z. B. als Zweistufenkonzept)	dem RYGB bezüglich langfristiger Gewichtskontrolle, Refluxkontrolle und Diabetesremission unterlegen
Proximaler Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB)	gute Kontrolle der Refluxerkrankung, dem Schlauchmagen bezüglich Typ 2 Diabetes-Remission überlegen	bei gleicher Mortalität erhöhte Morbidität im Vergleich zum Schlauchmagen Gefahr des Dumping-Syndroms, Ulzera und inneren Hernien Gefahr der Malabsorption
Omega-Loop-Magenbypass	geringere perioperative Morbidität als RYGB, da nur eine Anastomose	erhöhtes Risiko einer Malabsorption bei langer biliopan-kreatischer Schlinge, Gefahr des Dumping-Syndroms und innerer Hernien potenzieller Gallereflux in den Magen-pouch

Art und Umfang der Nachsorge

Bariatrische Operationen erfordern eine lebenslange Nachsorge. Nachsorgeinhalte gemäß S3 Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [27]:

- Kontrolle der Gewichtsentwicklung
- Anpassung der Medikation bei Begleiterkrankungen
- Beurteilung des Essverhaltens und entsprechende Beratung
- Ermunterung zur sportlichen Aktivität
- Kontrolle der Durchführung einer Supplementation zur Prophylaxe von Mangelerscheinungen infolge Fehlernährung oder bei Malabsorption
- Laborkontrollen
- Screening psychischer Erkrankungen
- Erkennen von Komplikationen und Einleitung entsprechender Interventionen oder Indikationsstellung für nötige/empfohlene weitere Operationen
- Ermunterung zur Teilnahme an Selbsthilfegruppen
- Aufklärung zur Vermeidung einer Schwangerschaft bei prämenopausalen Frauen in den ersten 2 Jahren

Antidiabetische Medikation

Die diabetische Stoffwechsellage ist mit Abschluss der Operation deutlich verbessert. Es ist daher darauf zu achten, dass die antidiabetische Medikation angepasst wird. Medikamente mit dem Risiko für eine Hypoglykämie sollten pausiert (Sulfonylharnstoffe) oder deutlich reduziert werden (Insulin).

Insulin

Der Insulinbedarf reduziert sich mit steigender Insulinsensitivität. In der Praxis hat es sich bewährt, die Insulindosen um etwa 20–50 % zu reduzieren (Basalinsulin, BE Faktor). Engmaschige Blutzuckerkontrollen sind notwendig. Die Insulindosen sollte so titriert werden, dass der Nüchternblutzuckerwert bei 80–110 mg/dl liegt. Falls die Basalinsulindosis bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unter 0,1–0,2 U/kg Körpergewicht fällt, kann diese beendet werden. Sollte der Einsatz von prandialem Insulin bei Typ 2 Diabetes Patienten auch postoperativ notwendig sein, spricht die veränderte Kinetik der Glukose Resorption für den Einsatz von kurzwirksamen

Insulin Analoga. Imperativ ist die Fortführung der Insulintherapie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes.

15%–20% der insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 oder Typ 1 Diabetes entwickeln innerhalb der ersten 48 Stunden bis 2 Monate postoperativ eine diabetische Ketoazidosen. Ursächlich hierfür ist in den meisten Fällen eine unzureichende Insulin Applikation. Auf die Fortführung der Basalinsulin Gabe ist daher insbesondere bei Typ 1 Diabetes zu achten.

Metformin und SGLT2 Hemmer

In den ersten 6 Monaten nach bariatrischen Operationen kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Ketogenese [30]. Das Risiko für Laktat- oder Ketoazidosen ist somit erhöht. Bislang gibt es keine Untersuchungen zur Häufigkeit von Laktatazidosen unter Metformin oder von euglykämischen Ketoazidosen unter SGLT2 Hemmern nach bariatrischen Eingriffen. Dennoch wäre gemäß gültiger Fachinformationen beider Medikamente eine Pausierung in den ersten 6–12 Wochen zu empfehlen.

Da SGLT2 Inhibitoren zur osmotischen Diurese führen, ist das Risiko einer Dehydratation postoperativ erhöht.

GLP-1 Rezeptor Agonisten und DPP 4 Hemmer

Für beide Medikamentenklassen fehlen strukturierte Untersuchungen bei postbariatrischen Patienten. Kleine Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Wirksamkeit von GLP-1 Rezeptor Agonisten trotz der erhöhten endogenen GLP-1 Spiegel nicht wesentlich reduziert ist. Der Einsatz von DPP 4 Hemmern ist auf Grund des geringen Nebenwirkungsspektrums vor allem früh postoperativ sinnvoll.

Zusammenfassung

Gewichtsreduktionsstrategien gehören zur Basistherapie von Menschen mit Adipositas und des Typ 2 Diabetes. Menschen mit Typ 2 Diabetes sollten zu einer gesunden und ausgewogenen Ernährungsweise und einer Steigerung der körperlichen Aktivität motiviert werden. Die gezielte Gewichtsreduktion ist auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine eskalierende Stufentherapie. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes sollten

Wirkstoffe (Metformin, GLP-1 Rezeptoragonisten, SGLT-2 Inhibitoren) bevorzugt werden, die eine Gewichtsreduktion ermöglichen. Da eine Gewichtsreduktion für Menschen mit Adipositas und des Typ 2 Diabetes durch konservative Therapiestrategien schwer zu erreichen ist, hat sich in den letzten Jahren die metabolische Chirurgie zur Therapiealternative für Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem BMI > 35 kg/m² entwickelt. Die metabolische Chirurgie ist im Vergleich zur konservativen Typ-2-Diabetestherapie hinsichtlich der Gewichtsreduktion, langfristigen Gewichtsstabilität und Blutzuckersenkung deutlich wirksamer, ist aber auch mit höheren akuten und längerfristigen Risiken verbunden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lindström J, Louheranta A, Manninen M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230–3236. doi:10.2337/diacare.26.12.3230
- [2] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512
- [3] Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, Weight Loss and Prognosis in Type 2 Diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228–233. doi:10.1111/j.1464-5491.1990.tb01375.x
- [4] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1499–1504. doi:10.2337/diacare.23.10.1499
- [5] Wing RR, Bahnson JL, Bray GA et al. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566–1575. doi:10.1001/archinternmed.2010.334
- [6] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: An observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52: 65–73. doi:10.1007/s00125-008-1190-x
- [7] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493. doi:10.2337/dci19-0066
- [8] Wang Z, Hoy WE. Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in Aboriginal people. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 888–893. doi:10.1038/sj.ejcn.1601891
- [9] Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105–2120. doi:10.1056/NEJMoa0801891
- [10] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754. doi:10.2337/dci19-0014
- [11] Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020; 17: e1003053 doi:10.1371/journal.pmed.1003053
- [12] Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127: S73–S92. doi:10.1055/a-1018-9106
- [13] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–551. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1
- [14] Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA – J Am Med Assoc* 2012; 308: 2489–2496. doi:10.1001/jama.2012.67929
- [15] Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ- Diabetes. 1. Auflage
- [16] Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: A systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006; 7: 183–200. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00250.x
- [17] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018; 320: 2020 doi:10.1001/jama.2018.14854
- [18] Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: doi:10.1136/bmj.d7771
- [19] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22. doi:10.1056/nejmoa1411892
- [20] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002. doi:10.1056/nejmoa2032183
- [21] Muscelli E, Mari A, Casolaro A et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1340–1348. doi:10.2337/db07-1315
- [22] Liu C, Li C, Cai X et al. Discovery of a novel GLP-1/GIP dual receptor agonist CY-5 as long-acting hypoglycemic, anti-obesity agent. *Bioorg Chem* 2021; 106: doi:10.1016/j.bioorg.2020.104492
- [23] Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: doi:10.1016/S1262-3636(08)73397-4
- [24] Alvarez E, Martínez MD, Roncero I et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem* 2005; 92: 798–806. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x
- [25] Rosenstock J, Wysham C, Friás JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
- [26] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016; 39: 861–877. doi:10.2337/dc16-0236
- [27] S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Version 2.3 (Februar 2018)
- [28] Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 445–454. doi:10.1056/nejmoa0901836
- [29] Birkmeyer NJO, Dimick JB, Share D et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA – J Am Med Assoc* 2010; 304: 435–442. doi:10.1001/jama.2010.1034
- [30] Aberle J, Reining F, Dannheim V et al. Metformin after bariatric surgery – An acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 152–153. doi:10.1055/s-0031-1285911