



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften**

Nationale VersorgungsLeitlinie

Therapie des Typ-2-Diabetes

Langfassung

1. Auflage

Version 3
August 2013

Zuletzt geändert: April 2014

AWMF-Register:Nr.: nvl-001g

**Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.**

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

© **äzq**

HERAUSGEBER DER NATIONALEN VERSORGUNGSLEITLINIE THERAPIE DES TYP-2-DIABETES



Bundesärztekammer



**Kassenärztliche
Bundesvereinigung**



**Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften**



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)**



**Deutsche Diabetes
Gesellschaft (DDG)**



**Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und
Familienmedizin (DEGAM)**



**Deutsche Gesellschaft für
Innere Medizin (DGIM)
(vertreten durch die DDG)**



**Verband der
Diabetesberatungs- und
Schulungsberufe Deutschland
(VDBD)**

HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern) (BÄK) <http://www.baek.de>
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) <http://www.kbv.de>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf.org>

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <http://www.akdae.de>
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) <http://www.degam.de>
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) <http://www.dgim.de>
- Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) <http://www.vdbd.de>

Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit dem Patientenforum gewährleistet.

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504 – Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 26. August 2013 durch die Erweiterte Planungsgruppe des ÄZQ verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Bisherige Updates der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes:

- **Version 2, September 2013:** S. 167, Z. 4: Korrektur des Dosisintervalls von Liraglutid sowie redaktionelle Änderungen
- **Version 3, April 2014:** redaktionelle Änderung S.175, Tab. 29 linke Spalte Korrektur Zahlen (statt 2751 bzw. 3011 die Werte 271 bzw. 301); S. 164: Umformulierung (9. Absatz, 2. Satz) für inhaltliche Anpassung an Referenz [495] und Textanpassungen (8. Absatz) an Fachinformationen; S. 144 bei DPP-4-Inhibitoren Vildagliptin bei Kombination mit Insulin gemäß Fachinfo ergänzt.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- II. NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben;
- III. NVL-Leitlinien-Report;
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms <http://www.versorgungsleitlinien.de>.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

AUTOREN

Die genannten Autoren nehmen als offizielle Vertreter der jeweiligen Organisationen am Entstehungsprozess teil.

Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Günther Egidi, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. em. Dr. med. F. Arnold Gries (bis 01/2012), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dr. rer. med. Nicola Haller, Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Hannelore Loskill, BAG Selbsthilfe (BAG)

Prof. Dr. med. Stephan Matthaei, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller (ab 3/2012), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Joachim Spranger (bis 03/2012), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Almut Suchowerskyj, Deutscher Diabetikerbund Landesverband Niedersachsen (DDB)

Dr. med. Monika Toeller, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) – Mitautorin des Kapitels zur Ernährungstherapie

BETEILIGTE

Carmen Khan, Internistin (ab 05/2012)

Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. med. Beate Weikert und Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH (bis 04/2012)

Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Felix Greiner, Dipl.-Gesundheitswirt (06/2012 bis 09/2012)

Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. med. Ina Kopp

Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien –
Endredaktion, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Nationalen VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Nationalen VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einführung.....	10
II.	Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich	13
	Zielsetzung und Fragestellung.....	13
	Adressaten und Anwendungsbereich	14
III.	Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	14
	Auswahl der Quell-Leitlinien	15
	Adaptation der Quell-Leitlinien	15
	Evidenz- und Empfehlungsgrade.....	15
IV.	Verwendete Abkürzungen.....	18
A.	Empfehlungen und Statements (NVL-Kurzfassung)	23
1.	Definition/Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes.....	24
2.	Therapieziele	25
	Definitionen	25
	Allgemeine Therapieziele	25
	Spezifische Therapieziele	27
	Orientierungsgrößen der Therapieziele: HbA1c, Plasmaglukose, Lipide, Körpergewicht und Blutdruck.....	27
3.	Diagnostik	29
	Diagnostik Glukosestoffwechselstörung, Anamnese, Untersuchung	29
	Impaired Glucose Tolerance (IGT) und Impaired Fasting Glucose (IFG)	30
	Technik der Plasmaglukosemessung zu diagnostischen Zwecken	32
	Verlaufskontrolle	32
	Untersuchungen auf weitere Folge- und Begleiterkrankungen	33
4.	Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen	34
5.	Basistherapie	36
	Schulung	36
	Plasmaglukoseselbstmessung	36
	Ernährungstherapie	38
	Ernährungsberatung	39
	Körperliche Aktivität und Bewegung	41
	Tabakentwöhnung	42
6.	Pharmakotherapie	46
	Grundsätze der Wirkstoffauswahl.....	46
	Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ	48
	Therapiealgorithmus von DDG und DGIM.....	49
	Orale Antidiabetika.....	51
	A. Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte	51
	Metformin	51
	Sulfonylharnstoffe (SH)	51
	B. Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte ...	51

Alpha-Glukosidasehemmer	51
DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)	51
SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)	52
Glinide... ..	52
Glitazone (Thiazolidindione)	52
Insulintherapie: Indikation und Schemata.....	53
Insulintherapieschemata.....	54
Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika.....	56
Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte	57
GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)	57
Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe	57
7. Besondere Situationen	58
Hypoglykämie	58
Perioperatives Management	59
Präoperatives Management	59
Perioperatives Plasmaglukosemanagement	59
Diabetisches Koma	62
Diabetes in der Arbeitswelt	62
Diabetes und Kraftfahren	63
Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter/in der Altenpflege	63
8. Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement	65
Hausärzte: Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)	65
Diabetologisch qualifizierte Ärzte und diabetologische Schwerpunktpraxen	65
Versorgung zur Prävention und Behandlung von Folgeerkrankungen.....	66
Stationäre Versorgung	67
Rehabilitative Versorgung.....	67
H. Hintergrund und Evidenz	68
H 1. Definition, Pathophysiologie und Klassifikation des Typ-2-Diabetes	69
H 1.1 Definition	69
H 1.2 Vorbemerkungen zur Pathophysiologie	69
H 1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus	70
H 1.4 Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus	72
H 1.5 Zur Problematik der Definition des Typ-2-Diabetes	74
H 2. Therapieziele	75
H 2.1 Definition der Begriffe Zielwerte, Zielkorridore und Therapieziele	75
H 2.2 Allgemeine Therapieziele	75
H 2.3 Spezifische Therapieziele	78
H 2.3.1 Plasmaglukose versus HbA1c zur Kontrolle des Stoffwechsels bei Menschen mit Diabetes.....	79
H 2.3.2 Orientierungsgrößen der Therapieziele: HbA1c	80
H 2.3.3 Orientierungsgrößen der Therapieziele: Blutdruck, Lipide und Körpergewicht	84
H 2.3.4 Zusammenfassung der Orientierungsgrößen zu Plasmaglukose, HbA1c, Lipiden, Blutdruck und Körpergewicht.....	85
H 3. Diagnostik	87
H 3.1. Diagnostik einer Glukosestoffwechselstörung	87

H 3.1.1 Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes	89
H 3.2 Ätiologische Klassifizierung.....	92
H 3.3 Differenzialdiagnose.....	94
H 3.4 Anamnese und klinische Untersuchungen zur Verlaufskontrolle.....	95
H 3.5 Diagnostik von Folge- und Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetes.....	96
H 3.5.1 Abschätzung des kardiovaskulären Risikos	96
H 3.5.2 Abschätzung des Diabetesrisikos.....	100
H 3.5.3 Untersuchungen auf weitere Folge- und Begleiterkrankungen	100
H 4. Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen	102
H 5. Basistherapie	104
H 5.1 Schulung	104
H 5.1.1 Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG)	107
H 5.2 Ernährungstherapie und -beratung (Sekundärprävention)	109
H 5.2.1 Ernährungstherapie	109
H 5.2.2 Ernährungsberatung	114
H 5.3 Körperliche Aktivität und Bewegung	116
H 5.3.1 Ziele	117
H 5.3.2 Formen körperlicher Aktivität und Bewegung	117
H 5.4 Tabakentwöhnung.....	126
H 6. Pharmakotherapie	132
H 6.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl bei der Pharmakotherapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes.....	132
H 6.2 Therapiealgorithmen	133
H 6.2.1 Therapiealgorithmus der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	135
H 6.2.2 Therapiealgorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).....	137
H 6.3 Zusammenfassung der Studienlage zur Pharmakotherapie eines Typ-2-Diabetes mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	141
H 6.4 Orale Antidiabetika und weitere parenterale Antidiabetika	143
H 6.4.1 Metforminmonotherapie (Therapiestufe 2)	143
H 6.4.2 Alternative Therapieoptionen bei Unverträglichkeit von Metformin bzw. und Kontraindikationen gegen Metformin.....	143
H 6.4.3 Kombinationstherapie oraler Antidiabetika bzw. Insulintherapie (Therapiestufe 3)	146
H 6.5 Insulintherapie	148
H 6.5.1 Indikation für eine Insulintherapie	148
H 6.5.2 Insulintherapie.....	148
H 6.5.3 Konventionelle Insulintherapie (CT).....	152
H 6.5.4 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT).....	153
H 6.5.5 Spritz-Ess-Abstand	153
H 6.5.6 Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika	153
H 6.6 Ausgewählte Kommentare zu einzelnen Therapeutika	155
H 6.6.1 Orale Therapeutika mit gesicherter, günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte.....	155
H 6.6.2 Insuline.....	159
H 6.6.3 Medikamente ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte.....	162

H 7. Besondere Situationen	170
H 7.1 Hypoglykämie	170
H 7.1.1 Symptomatologie	170
H 7.1.2 Ursachen für eine Hypoglykämie	170
H 7.1.3 Behandlung von Hypoglykämien	171
H 7.2 Perioperatives Management	171
H 7.3 Diabetisches Koma	177
H 7.4 Diabetes in der Arbeitswelt	178
H 7.5 Diabetes und Kraftfahren	180
H 7.6 Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter/in der Altenpflege	184
H 8. Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement	186
H 8.1 Ambulante Versorgung	188
H 8.1.1 Hausärzte	188
H 8.1.2 Diabetologisch qualifizierte Ärzte und diabetologische Schwerpunktpraxen	189
H 8.1.3 Versorgung zur Prävention und Behandlung von Folgeerkrankungen	190
H 8.2 Stationäre Versorgung	191
H 8.3 Rehabilitative Versorgung	191
H 8.4 Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP)	192
H 9. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren	193
H 9.1 Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze	193
H 9.2 Interne und externe Qualitätssicherung	194
H 9.2.1 Qualitätsmanagementprogramme bei Diabetes mellitus	194
H 9.2.2 Spezielle Qualitätssicherungsprogramme bei Diabetes mellitus	194
H 9.2.3 Qualitätsindikatoren	195
H 10. Kurzgefasste Diagnostik und Therapie diabetischer Folgeerkrankungen	196
Abbildungsverzeichnis	197
Algorithmusverzeichnis	197
Tabellenverzeichnis	197
Anhang	200
Anhang 1: ARRIBA-Fragebogen [www.arriba-hausarzt.de]	201
Anhang 2: Zwei-Fragen-Test	204
Anhang 3: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998)	205
Literatur	206

I. Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für eine **Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes** formuliert.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung auf wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte zur Therapie (Basistherapie, Orale Antidiabetika, Insulintherapie) von Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Bei der Formulierung der Schlüsselfragen und Eckpunkte der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes orientierten sich die Experten an den Ausführungen des Leitlinien-Clearingberichtes Diabetes mellitus Typ 2 des deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [9].

Als Grundlage der Empfehlungsformulierung dienten:

- American College of Sports Medicine (ACSM), American Diabetes Association (ADA). Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2010;42(12):2282-303 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084931> [10]
- American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517736>, DOI: 10.2337/dc12-0413 [11]
- American Diabetes Association (ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:S61-S78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165339> [12]
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2009. Diabetes Care 2009;32 Suppl 1:S13-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118286> [13]
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2012. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-S63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187469>, DOI: 10.2337/dc12-s011 [14]
- American Diabetes Association (ADA). The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. J Am Diet Assoc 2010;110(12):1852-89 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111095> [15]
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage. 2009 [cited: 2013 Jul 02]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> [16]
- Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. 2006 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/index.html [17]
- Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. 2006 [cited: 2013 Apr 08]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/index.html [18]
- Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 2010 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro [19]
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Langfassung. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007 Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> [20]

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2011 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro [21]
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung. Version 1.0. 2012 [cited: 2013 Jan 02]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_schulung, DOI: 10.6101/AZQ/000083 [22]
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2008 [cited: 2013 Jul 02]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-022_S3_Koerperliche_Aktivitaet_und_Diabetes_mellitus_10-2008_10-2013.pdf [23]
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf [24]
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Praxisempfehlung „Diabetes mellitus im Alter“. Diabetologie 2012;7(Suppl 2):S163-S169, DOI: 10.1055/s-0032-1325571. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Zeyfang-etal_S163-169.pdf [25]
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Praxisempfehlung „Diabetes, Sport und Bewegung“. Diabetologie Stoffwechsel 2009;4(S2):S113-200, 2009. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kemmer-etal_S170-173.pdf [26]
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Psychosoziales und Diabetes mellitus (Vorversionen 2003, 2009). Diabetologie Stoffwechsel 2012;7(S02):S136-S142 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kulzer-etal_S136-142.pdf, DOI: 10.1055/s-0032-1325580 [27]
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2009 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression> [28]
- Leitliniengruppe Hessen. Diabetes mellitus Typ 2. Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hausärztliche Leitlinie. 2007 [cited: 2013 Jul 02]. Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/diabetes_II.pdf [29]
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). 2008 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG66> [30]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010 (SIGN Publications; 116). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> [31]
- Toeller M. Ernährungsempfehlungen bei Diabetes und deren Implementierung. Update anhand ausgewählter Publikationen. Diabetologie 2009;5(6):442-52 <http://link.springer.com/article/10.1007/s11428-009-0405-1> [32]
- Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). Diabet Stoffw 2005;14:75-94 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Ernaehrung_2005.pdf http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Ernaehrung_2005.pdf [33]

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) zwischen Herbst 2009 und August 2013 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [34]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter <http://www.versorgungsleitlinien.de>).

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die 1. Auflage der Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- II. NVL-Langfassung, sie enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben;
- III. NVL-Leitlinien-Report;
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen hinzuwirken.

Bei einer NVL handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [35; 36].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden. Ökonomische Aspekte wurden in den Leitlinien-Empfehlungen **nicht** berücksichtigt.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [35], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [36], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [37], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [38; 39], des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [40], sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [41].

Hinweis zur Lesbarkeit des Dokuments:

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Der Typ-2-Diabetes ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist. Folgende Ziele stehen im Mittelpunkt dieser Nationalen VersorgungsLeitlinie **Therapie des Typ-2-Diabetes**:

- 1) Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz zu eigens gewählten Therapiezielen der Menschen mit Typ-2-Diabetes durch die Einbindung der Betroffenen in wichtige diagnostische und therapeutische Entscheidungen bei gleichzeitig eigenverantwortlicher und aktiver Mitarbeit der Betroffenen über das Angebot adäquater Beratungs- und Schulungsprogramme.
- 2) Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Diabetes und der mit dem Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren (metabolisches Syndrom, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, Neuropathie).
- 3) Früherkennung eines manifesten Diabetes mellitus.
- 4) Nutzen-Risiko-Aufklärung der an Typ-2-Diabetes-Erkrankten und gemeinsame Vereinbarung zwischen Arzt und Patienten zu individuellen Therapiezielen sowie eine regelmäßige Dokumentation und Überprüfung dieser Ziele.
- 5) Verbesserung der nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie der Menschen mit Typ-2-Diabetes durch eine auf den Betroffenen und seine individuelle Situation abgestimmten Stufenplan.
- 6) Vermeidung obsoletter und nicht nachweislich wirksamer medikamentöser Therapieoptionen sowie Fokussierung der Therapieempfehlungen auf solche, für die ein Nutznachweis vorliegt.
- 7) Verbesserung der Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes durch die eng verzahnte multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit anhand einer operationalen Definition wichtiger Nahtstellen und Überweisungskriterien.
- 8) Vermeidung bzw. Verschiebung des Manifestationszeitpunktes eines Typ-2-Diabetes durch die frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren eines Diabetes und adäquate Aufklärung der Betroffenen zu geeigneten lebensstilmodifizierenden Maßnahmen.

Diese NVL möchte die sektorübergreifende Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungskoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben.

Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Im Besonderen richten sich die Empfehlungen an

- Hausärzte (Allgemeinmediziner, hausärztliche Internisten);
- ambulant und stationär tätige Diabetologen, Internisten;
- Neurologen, Schmerztherapeuten, Gastroenterologen, Urologen, Kardiologen, die an der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes beteiligt sind;
- Diabetesberater, Diätassistenten, Ergotherapeuten, Ernährungsberater, Ernährungstherapeuten Sporttherapeuten etc.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für NVL bilden.

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [34] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [42] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Erarbeitung der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes **Evidenzdarlegungen aus evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland** zu berücksichtigen, in denen konsentrierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

Ziel war es auf nationaler Ebene bestehende Leitlinien zusammenzuführen und mit den beteiligten Fachgesellschaften einen Konsens zu den Eckpunkten der Therapie des Typ-2-Diabetes zu erreichen.

Nachstehend genannte **Quell-Leitlinien** wurden zusammengeführt und als Basis für den Konsensprozess herangezogen:

- AkdÄ-Therapieempfehlung „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage 2009, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36 Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009, (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Diabetes.pdf>) [16]
- Evidenzbasierte Leitlinie der DDG "Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - 10/2008 (http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf) [24]

Für einzelne Themenbereiche wurden weitere Leitlinien berücksichtigt. Die entsprechenden Angaben werden in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

Auswahl der Quell-Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die Auswahl der Quell-Leitlinien erfolgte in drei Schritten:

- 1) Der erste Schritt besteht in einer Vorauswahl potenziell in Frage kommender Leitlinien anhand einfach zu sichtender Kriterien. Der Leitlinien-Titel und die verfügbaren Leitlinienbeschreibungen wurden überprüft. Alle Leitlinien, die eines der folgenden Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen:
 - a. Relevanz für die NVL aufgrund Themensetzung, Fragestellungen und Zielen der Leitlinie;
 - b. Anwendbarkeit, Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die Zielpopulation der NVL;
 - c. Evidenz und/oder (formalisierter) Konsensus;
 - d. Sonstiges (besondere Fälle mit Einzelfallbegründungen für weiteres Verbleiben im Auswahlprozess).
- 2) Im zweiten Schritt wurden die Volltexte der in der Auswahl verbliebenen Leitlinien nach folgenden Kriterien überprüft:
 - a. Methodische Qualität der Leitlinie (Empfehlungen müssen mit Evidenz verknüpft werden können, die „Herkunft“ der Evidenz muss erkennbar sein, Analyse der Qualität des formalisierten Konsensusprozesses);
 - b. Urheber/Herausgeber/Autoren (wurde die Leitlinie von einer „anerkannten“ Organisation mit überregionaler Bedeutung herausgegeben, wurde die Leitlinie von Autoren verfasst, die bereits hochwertige Beiträge im Themenumfeld geleitet haben oder ist der Urheber eine wichtige Fachgesellschaft im Themenumfeld, dann bleibt die Leitlinie in diesem Schritt in der Auswahl);
 - c. Sonstiges, Spezialfälle (Leitlinien, die nach informierter Beurteilung keine klare Evidenzbasierung aufweisen, aber aufgrund medizinischer Bedeutung der angebotenen Empfehlungen dennoch als mögliche „second-line“ Quelle weiter bereitgehalten werden.).
- 3) Im dritten Schritt wurden die in der Auswahl verbliebenen Leitlinien einer rigorosen Qualitätsprüfung unterzogen. Hierzu wurde die Domäne 3 des DELBI-Instruments benutzt [40], um die methodische Qualität der Leitlinien zu bewerten. Bei ausreichender Punktzahl/ausreichender methodologischer Qualität der Leitlinie(n), wurde(n) diese als Quell-Leitlinie(n) eingestuft.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieses Auswahlverfahrens entschloss sich die Leitlinien-Gruppe einstimmig für die oben genannten Quell-Leitlinien. Bei der Entscheidungsfindung wurde besonderer Wert auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der gegebenen Empfehlungen gelegt.

Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [43] und an weiteren Projekten zur Leitlinien-Adaptation [44-48].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synapse erstellt. Wenn erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Die Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln wird in dem Methodenreport dargestellt, der zu dieser Leitlinie veröffentlicht wird.

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) angewendet (<http://www.sign.ac.uk/>).

Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [34], soweit möglich an der Einteilung nach GRADE [49; 50].

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [34]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑↑
		„soll nicht“	↓↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑↑
		„sollte nicht“	↓↓
0	Offen	„kann“	↔

In der Regel sollte der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad bestimmen. Eine mittlere Evidenz sollte demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [35]. Aufgrund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen.

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Dementsprechend wurde ein zweiteiliger Nominaler Gruppenprozess (NGP) [51-53] unter Moderation von Herrn Prof. Günter Ollenschläger (ÄZQ) und Frau Prof. Ina Kopp (AWMF) durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit der Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:

- stille Durchsicht des Leitlinien-Manuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch den Moderator/die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte;
- endgültige Abstimmung.

Die Empfehlungen wurden alle im „starken Konsens“ (mit einer Zustimmung von mehr als 90 %) verabschiedet. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden. Im Zuge des Erstellungsprozesses konnte nicht zu allen bearbeiteten Fragestellungen ein Konsens zwischen den Fachgesellschaften hergestellt werden. In diesen Fällen (insbesondere bei den

unterschiedlichen Algorithmen zur Pharmakotherapie) werden die unterschiedlichen Positionen gleichwertig nebeneinander dargestellt.

Im Kapitel 7 „Besondere Situationen“ wurden weitergehende Empfehlungen zusammengefasst, die über die eigentliche Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes hinausgehen, im Versorgungsalltag von Menschen mit Diabetes jedoch regelmäßig aktuell werden. Hier wurden relevante Empfehlungen von Fachgesellschaften, aber auch Behörden übernommen. Der Charakter der zugrundeliegenden Fragestellungen (z. B. Diabetes und Kraftfahren) bedingt, dass hier die Suche und Aufbereitung von Evidenz nicht möglich ist oder zumindest nicht sinnvoll erscheint.

IV. Verwendete Abkürzungen

ACCORD-Studie	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACSM	American College of Sports Medicine
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ADVANCE-Studie	Action in Diabetes and Vascular Disease Study
AI	Arzneimittelinteraktionen
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ArbSchG	Arbeitsschutzgesetz
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Broteinheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basal unterstützte orale Diabetestherapie
CI	Konfidenzintervall
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
C-Peptid	Connecting Peptide
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP450	Cytochrome P450
C-Zell-Tumor	Medulläres Karzinom der Schilddrüse

DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DKA	Diabetische Ketoazidose
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
DNSG	Diabetes and Nutrition Study Group
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DRS	Deutscher Diabetes-Risiko-Score
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EK	Evidenzklasse
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	Ersatzkassenvertrag
ELSID-Studie	Evaluation of a Large Scale Implementation of Disease Management Programs for Patients with Type 2 Diabetes
EMA	European Medicines Agency
EPIC-Studie	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESC	European Society of Cardiology
FTND	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
GAD	Glutamat-Decarboxylase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA-Studie	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR (eGFR)	Glomeruläre Filtrationsrate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
GI	Glykämischer Index
G-I-N	Guidelines International Network
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HEART2D-Studie	Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes
HFLC	Fetteiche, kohlenhydratarmer Kost (High Fat Low Carbohydrate)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNF1 alpha	Hepatocyte nuclear factor 1 alpha
HNF4 alpha	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha
HNKS	Hyperosmolares, nicht-ketotisches Syndrom
HR	Hazard-Ratio
i.v.	Intravenös
IA-2A	Tyrosin-Phosphatase-Antikörper
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDDM	Insulinabhängiger Diabetes mellitus
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheit
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Abnorme Nüchternblutglukose (Impaired Fasting Glucose)
IGT	Gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance)
INR	International Normalized Ratio
ISICA-Studie	International Study of Insulin and Cancer
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Kohlenhydrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
Kir6.2	KIR6.2-Gen
KO	Körperoberfläche
KORA-Studie	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LADA	Latenter Autoimmundiabetes im Erwachsenenalter (Latent Autoimmune

	Diabetes in Adults)
LAR	Long-Acting Release
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LFHC	Fettarme, kohlenhydratreiche Kost (Low Fat High Carbohydrate)
Look-AHEAD Studie	Action for Health in Diabetes
MAO	Monoaminoxidase
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MONICA-Studie	MONItoring CARDiovascular disease
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NGT	Normale Glukosetoleranz (NGT)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NPDR	Nicht proliferative diabetische Retinopathie
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH-Insulin	Verzögerungsinsulin (Neutrales Protamin Hagedorn)
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
OR	Odds Ratio
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren Typ 1
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PG	Plasmaglukose
PPAR γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor γ
PROCAM-Studie	Prospective Cardiovascular Münster Study

PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECORD-Studie	Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes
RR	Relatives Risiko
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium/Glucose coTransporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SMBG	Blutglukose-Selbstmessung
SMD	Standardized mean difference
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2-Gen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT-Studie	Veterans Affairs Diabetes Trial
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WMD	Weighted mean difference
ZnT8A	Zink-Transporter 8 Autoantikörper

A. Empfehlungen und Statements (NVL-Kurzfassung)

Hintergrund und Evidenz hierzu im Abschnitt H

1. Definition/Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes

Definition: Als **Diabetes mellitus** bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems.

Als **Typ-2-Diabetes** wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist.

Der Typ-2-Diabetes mellitus beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Zur Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes kommt es unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren, die häufig in Form eines **metabolischen Syndroms** vorliegen (siehe Tabelle A. 1: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes).

Tabelle A. 1: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes

familiäre Belastung
höheres Lebensalter
Lebenstilfaktoren
sozialer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme, fettreiche Kost, Rauchen
Metabolisches Syndrom
Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Taillenumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie*, Hypertonie
Medikamente, die den Glukosestoffwechsel verschlechtern
Gestationsdiabetes
Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen

* Merkmal nur in Definition der WHO

Erfolgreiche Behandlung der Manifestationsfaktoren und des damit assoziierten metabolischen Syndroms, besonders durch Umstellung der Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts, stellen auch die Grundlage der Diabetestherapie dar. Oft gelingt es in den Anfangsstadien, die Erkrankung in die Latenz zurückzudrängen.

2. Therapieziele

Definitionen

„Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab.

Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten ausgemachte „**individuell vereinbarte Therapieziel**“, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu ausgemacht werden, also sich verändern.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte. Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel zu finden.

Allgemeine Therapieziele

Im Folgenden werden allgemeine Therapieziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes stichpunktartig zusammengefasst (siehe Tabelle A. 2: Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes)

Tabelle A. 2: Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

Es können folgende Behandlungs- und Therapieziele unterschieden werden, die von Alter und Begleiterkrankungen abhängen:
• Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität • Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung • Verminderung eines Krankheitsstigmas • Behandlungszufriedenheit • Förderung der Therapieadhärenz • Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen • Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie) • Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms • Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung • Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten • Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) • Reduktion von Morbidität und Mortalität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-1 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden: • Lebensstil • Glukosestoffwechsel • Lipidstatus • Körpergewicht • Blutdruck	↑↑
2-2 Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen unter anderem ab von: • Patientenpräferenz • (Ko-)Morbidity • Alter und Lebenserwartung • Lebensqualität • sozialen und kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation)	Statement
2-3 Die Behandlungsziele sollten individuell mit dem Patienten unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden (mit Angaben über absoluten Nutzengewinn bzw. Schadensreduktion) vereinbart werden.	↑
2-4 Individuell mit dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollten im Laufe der Behandlung mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen erneut verfolgt oder korrigiert werden.	↑
2-5 Die individuell mit dem Patienten vereinbarten Therapieziele oder deren eventuell begründetes Nichtzustandekommen sollten – nachvollziehbar für Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patient – dokumentiert (z. B. DMP, Gesundheitspass Diabetes) werden.	↑
2-6 Aufgrund der für die Betroffenen nicht selten als schwere Lebenseinschränkung erlebten Diagnose des Typ-2-Diabetes sollte eine Strategie der gemeinsamen Entscheidungsfindung und der langsamen Therapieeskalation verfolgt werden.	↑

Spezifische Therapieziele

Orientierungsgrößen der Therapieziele: HbA1c, Plasmaglukose, Lipide, Körpergewicht und Blutdruck

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-7 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden: • Patientenpräferenz nach Aufklärung • Alter und (Ko-)Morbidity • Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der einzusetzenden Therapie	↑↑↑
2-8 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.	↑↑↑
2-9 Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur unter folgenden Bedingungen erfolgen: • Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar oder • Absenkung durch Medikamente erreichbar, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist	↑

Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
• Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100-125	5,6-6,9
• Postprandiale Plasmaglukose (venös) 1 bis 2 Std. postprandial	140-199	7,8-11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA1c	HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol). Worauf man im Korridor abzielt, hängt von folgenden individuellen Aspekten ab: • Patientenwille nach Aufklärung • Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto näher am empfohlenen Ziel-HbA1c) • Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7 %, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7 %)	
Lipide	Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert: • LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) (DDG/DGIM) • Strategie der festen Statindosis (AkdÄ, DEGAM)	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	• bei BMI von 27 bis 35 kg/m²: etwa 5 % Gewichtsabnahme • bei BMI > 35 kg/m²: > 10 % Gewichtsabnahme	
Blutdruck	• systolischer Blutdruck: < 140 mmHg • diastolischer Blutdruck: 80 mmHg	

3. Diagnostik

Diagnostik Glukosestoffwechselstörung, Anamnese, Untersuchung

Die Ziele der Diagnostik sind:

- die Abklärung des Vorliegens einer Glukosestoffwechselstörung und ggf. deren ätiologische Klassifizierung sowie
- das Erkennen von Begleit- und Folgekrankheiten und deren Risikofaktoren.

Die vorliegende NVL setzt den inhaltlichen Fokus auf die **Therapie des Typ-2-Diabetes**. Aus diesem Grund werden nur jene diagnostischen Maßnahmen aufgeführt, die unmittelbar für die Planung der Therapie von Relevanz sind.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-1 Ein Diabetes mellitus kann diagnostiziert werden anhand • des Algorithmus A. 1 „Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus“ und • der Tabelle A. 4: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	Statement
3-2 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen die in Tabelle A. 4: „Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ (siehe Empfehlung 3-1) aufgeführten klinischen Untersuchungen inklusive einer Anamnese bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt werden, wenn angemessen.	↑↑

Tabelle A. 4: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

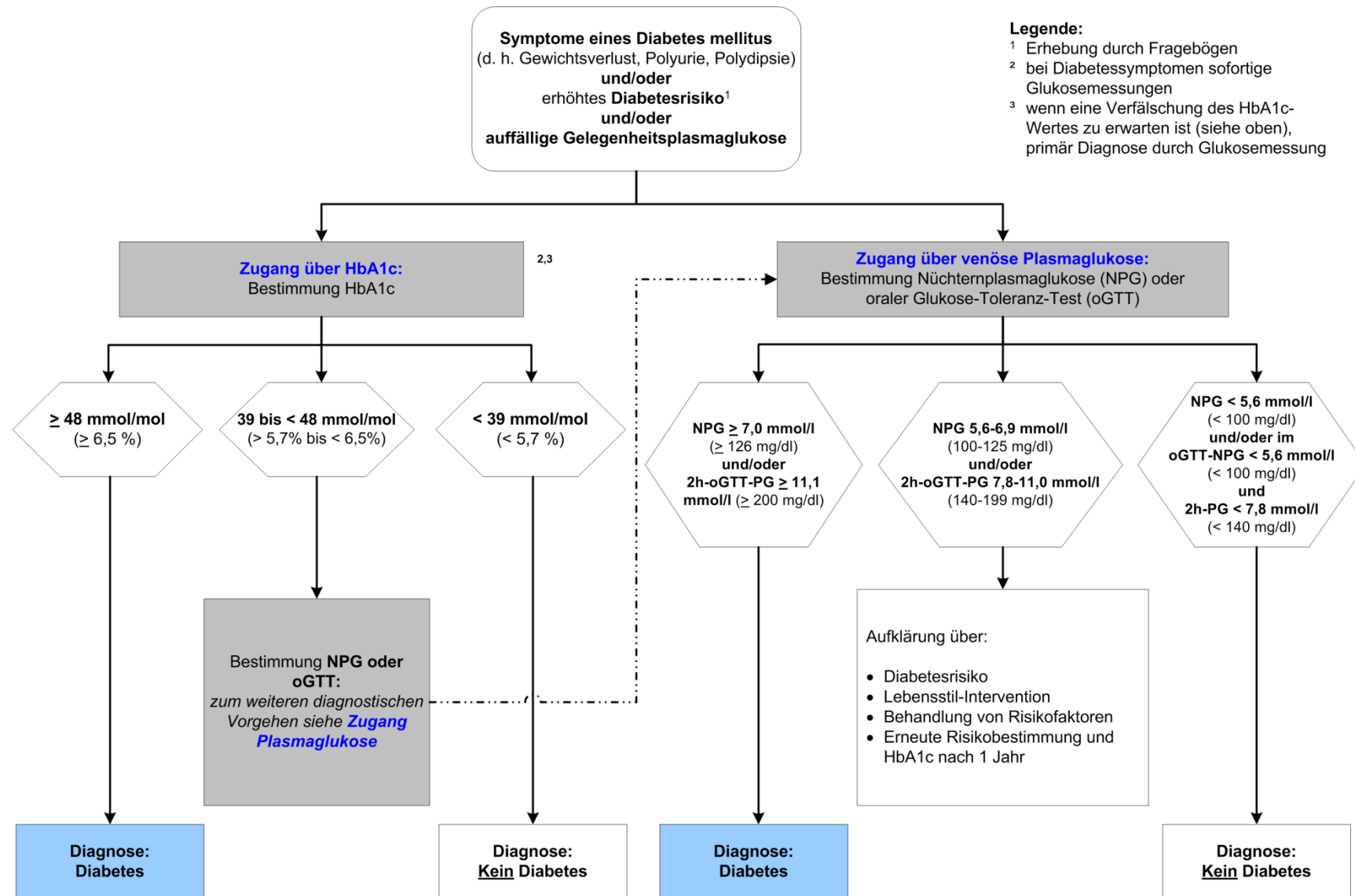
Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes
Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4 000 g Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.
Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes), periphere Arterien, peripheres Nervensystem (siehe NVL Neuropathie bei Diabetes), Haut, Augenuntersuchungen (siehe NVL Typ-2-Diabetes - Netzhautkomplikationen), Fußuntersuchung (siehe NVL Typ-2-Diabetes - Fußkomplikationen), Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
Laborwerte: Plasmaglukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glukosewerten)
Technische Untersuchungen: EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

Impaired Glucose Tolerance (IGT) und Impaired Fasting Glucose (IFG)

Es gibt eine Gruppe von Personen, deren Plasmaglukosewerte zwar nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllen, jedoch über dem eindeutig normalen Bereich liegen. Dies sind:

1. Personen mit **gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT)** – definiert als Zwei-Stunden-Plasmaglukose ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) und < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) nach oraler Aufnahme von 75 g Glukose
2. Personen mit **abnormer Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG)** – definiert als Plasmaglukose ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) und < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-3 Menschen mit gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) sowie Menschen mit abnormer Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) sind Risikopersonen für Diabetes mellitus und Makroangiopathie. Ihnen sollen lebensstilmodifizierende Maßnahmen angeboten werden.	↑↑



Algorithmus A. 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus

Technik der Plasmaglukosemessung zu diagnostischen Zwecken

Die Diagnose eines Diabetes sollte nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. **Geräte zur Selbstmessung der Plasmaglukose eignen sich hierfür nicht!**

Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten im Einzelfall Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen oder ein oraler Glukose-Toleranz-Test gemacht werden.

Orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT): Beim oralen Glukose-Toleranz-Test trinkt der Patient in einem Zeitraum von 3 bis 5 Minuten 75 g Glukose, welche in 300 ml Wasser gelöst wurde. Der Test wird morgens nüchtern nach zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Vor der zwölfstündigen Nahrungskarenz hat der Patient zwei Tage lang eine kohlenhydratreiche Ernährung zu sich genommen.

Position von AkdÄ und DEGAM: Der orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT) und damit die Kategorie IGT spielen **in der hausärztlichen Praxis** wegen des hohen Aufwandes dafür sowie einer nur mäßigen Reliabilität keine wesentliche Rolle.

Position der DDG/DGIM: Der orale Glukose-Toleranz-Test ist trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit international immer noch der Goldstandard in der Diagnose eines Diabetes. Das HbA1c kann den oGTT nicht vollständig ersetzen (siehe Algorithmus A. 1 zur Diagnose).

Verlaufskontrolle

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-4 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen zur Verlaufskontrolle die in Tabelle A. 5 „Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ aufgeführten klinischen Untersuchungen inklusive Anamnese durchgeführt werden, wenn angemessen.	↑↑

Tabelle A. 5: Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes
Anamnese: Diabetesdauer, Gewicht/BMI, ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht), Blutdruck, Fußstatus, bisherige Diabetestherapie (inklusive Diabetesmedikation), körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, durchgeführte Diabetesschulung, Selbstkontrolle der Plasmaglukose, Hypoglykämien, Depression, erektile Dysfunktion
Körperliche und technische Untersuchungen: Gewicht, Blutdruck, periphere Arterien, Augen- und Fußuntersuchungen, Untersuchungen des peripheren Nervensystems (siehe NVL Neuropathie), Untersuchung der Injektionsstellen bei insulinbehandelten Menschen mit Diabetes
Laborwerte: HbA1c, Kreatinin (eGFR), Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Plasmaglukosewerten), Albuminurie (siehe NVL Nierenerkrankungen).
<u>Position der DEGAM zur Albuminurie:</u> Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminuriebestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden (siehe NVL Nierenerkrankungen).
Bei Bedarf werden die restlichen Untersuchungen aus Tabelle A. 4 „Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ (siehe Empfehlung 3-2) durchgeführt!

Untersuchungen auf weitere Folge- und Begleiterkrankungen

Tabelle A. 6: Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

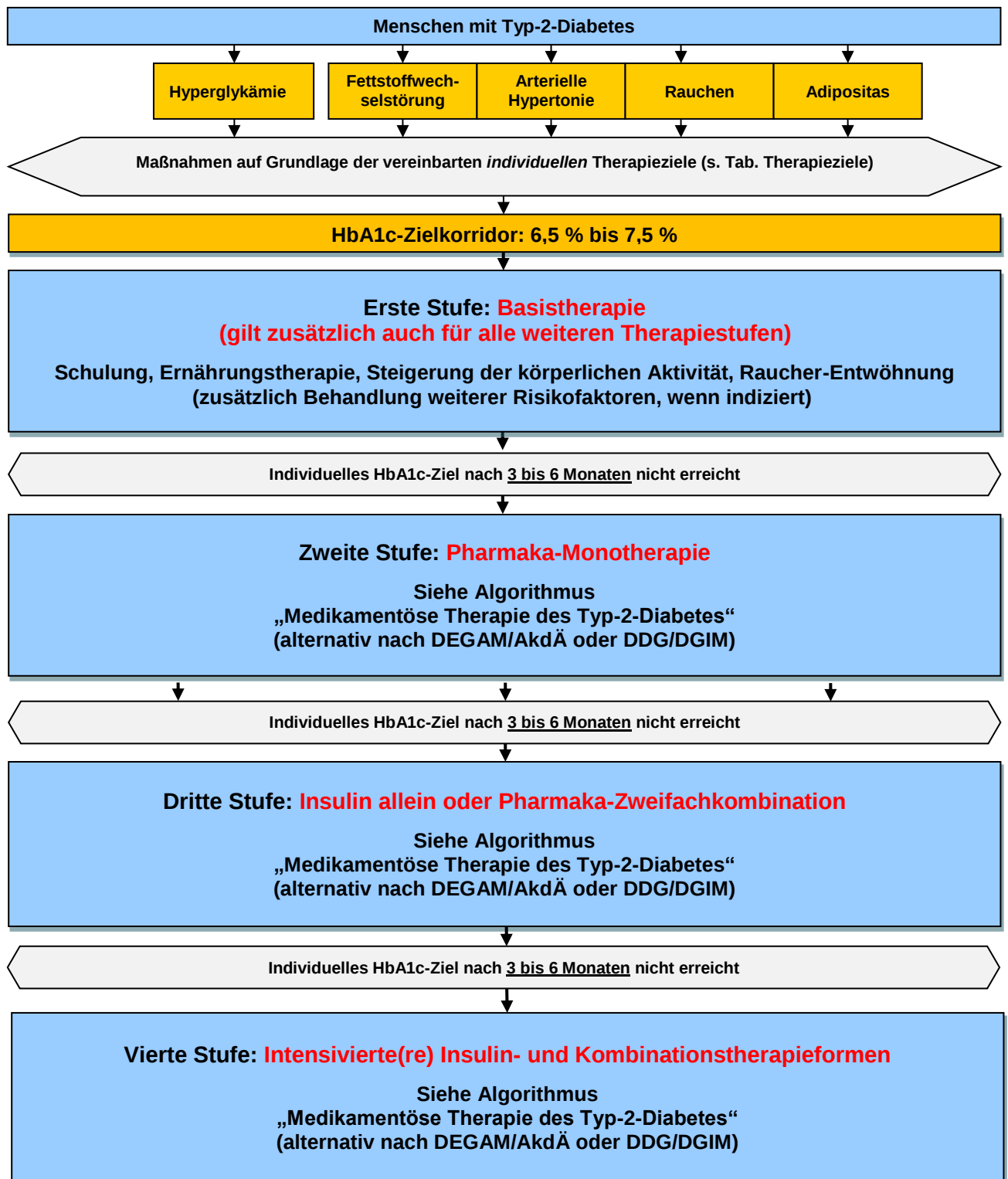
Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes
Screening auf eine diabetische Neuropathie (siehe NVL Neuropathie) Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einmal jährlich auf eine sensomotorische und/oder autonome Neuropathie untersucht werden.
Screening auf Fußläsionen (siehe NVL Fußkomplikationen) Menschen mit Typ-2-Diabetes und ohne klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie sollen mindestens einmal jährlich auf Fußläsionen untersucht werden. Liegen bereits klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie vor, sollen die regelmäßigen Untersuchungen auf Fußläsionen alle drei bis sechs Monate erfolgen.
Screening auf eine Nephropathie (siehe NVL Nierenerkrankungen) Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen einmal jährlich auf eine Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt. Die DEGAM hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminuriebestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden. Dies sind – zusammengefasst – Patienten, die eine schlecht kontrollierte Plasmaglukose bzw. Hochdruck haben, ggf. für Letzteres noch keinen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten) erhalten und die zugleich zu einer Therapieverbesserung bereit sind, wüssten sie von dem Vorhandensein des zusätzlichen Risikofaktors „Albuminurie“.
Screening auf Netzhautkomplikationen (siehe NVL Netzhautkomplikationen) Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einmal jährlich systematisch augenärztlich untersucht werden. Bei Menschen mit Diabetes und einer Retinopathie und/oder Makulopathie erfolgen die augenärztlichen Kontrollintervalle nach Maßgabe des Augenarztes.
Abschätzung des makro- und mikrovaskulären Gesamtrisikos Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen mindestens alle ein bis zwei Jahre auf vaskuläre Risiken (Hypertonie, Raucherstatus) untersucht werden. Darüber hinaus sollen Lipide und Kreislaufparameter (Blutdruckmessung sowie Pulsmessung an verschiedenen Orten) kontrolliert und ggf. eine Mikroalbuminurie ausgeschlossen werden (Position der DEGAM: kein generelles Screening auf Mikroalbuminurie). Unter einer laufenden Therapie mit einem Statin sind nach Vorstellung der AkdÄ und der DEGAM und im Gegensatz zur Vorstellung der DDG/DGIM keine Lipidkontrollen erforderlich.
Untersuchung auf eine depressive Störung (siehe S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression) Alle Menschen mit Diabetes sollten bei entsprechenden Verdachtsmomenten im Patient-Arzt-Gespräch gezielt nach depressiven Störungen befragt werden. Dazu stehen spezifische Testverfahren zur Verfügung, wie z. B. der Zwei-Fragen-Test und/oder der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (beide Instrumente in der Langfassung). Bei Hinweisen auf depressive Symptome oder auffällige Testwerte sollte eine ausführliche Diagnosestellung veranlasst werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-5 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll bereits bei Diagnosestellung auf diabetesassoziierte Komplikationen untersucht werden (siehe Tabelle A. 6 „Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“).	↑↑↑

4. Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-1 Bei der Indikationsstellung zur Therapie sollen die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld (siehe Empfehlung 2-2) des Patienten berücksichtigt werden.	↑↑↑
4-2 Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollte zunächst dem Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“ gefolgt werden. Im Weiteren gilt entweder der Algorithmus zur differenzierten Pharmakotherapie von AkdÄ und DEGAM oder alternativ derjenige von DDG und DGIM (beide im Algorithmus A. 5) inklusive der jeweiligen Begründungen.	↑

Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes



5. Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen.

Dazu zählen Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen, Stressbewältigungsstrategien.

Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (das Rauchen einzustellen, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-1 In Abhängigkeit von den unter Empfehlung 2-1 genannten individuellen Therapiezielen soll primär mit einer Basistherapie (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucherentwöhnung) begonnen werden (siehe Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“).	↑↑
5-2 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen keine ausreichenden Erfolge durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen allein abzusehen sind (Adhärenzprobleme, Schweregrad, Multimorbidität), kann die Therapie sofort mit einem Medikament (in der Regel Metformin) kombiniert werden.	↔
5-3 Wenn die medikamentöse Therapie mit minimaler Wirkstoffdosis zum Ziel führt, sollte ein Auslassversuch unter Kontrolle des HbA1c angeboten werden.	↑

Schulung

(siehe auch [NVL Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme](#))

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-4 Allen von Diabetes mellitus Betroffenen sowie ggf. ihren Angehörigen soll als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung ein strukturiertes, evaluiertes und zielgruppen- und themenspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm angeboten werden.	↑↑
5-5 Menschen mit Diabetes, bei denen die Therapieziele trotz durchgeführter Schulung nicht erreicht werden, können erneute Schulungsangebote gemacht werden.	↔

Plasmaglukoseselbstmessung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-6 Bei einer Indikationsstellung zur Plasmaglukoseselbstmessung sollten die in Tabelle A. 7 „Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukosemessungen ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können“ definierten klinischen Situationen sowie eine mögliche Therapiekonsequenz berücksichtigt werden.	↑

Tabelle A. 7: Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukosemessungen ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können

	Klinisch definierte Situationen
Diabetesstadium	neu diagnostiziert, Einstell- und Umstellphase
Diabetes im Verlauf	- labile Stoffwechselsituation mit häufigen Unterzuckerungen (dann vor allen Mahlzeiten bis zur Erreichung des gewählten Therapiezieles, danach Rückkehr zu Gelegenheitsmessungen) - Therapieeskalation - vorübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika
Zusätzliche Erkrankungen, Interventionen	- schwere Infektionen - geplante Operationen - psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Therapie - wenn bei Sport/Bewegung unter plasmaglukosesenkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten - krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z. B. Durchfall/Erbrechen)
Diabetestherapie	- orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen) - Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis - intensivierte konventionelle Insulintherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) - Insulinpumpentherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) - Situationen mit besonderer Gefahr

Unterschiede im Nutzen der Plasmaglukoseselbstmessung im Vergleich zur erheblich preiswerteren Selbstkontrolle des Urinzuckers bei Menschen, die ihren Diabetes nicht mit Insulin behandeln, konnten nicht belegt werden. Die Evidenz für den Nutzen beider Verfahren bei langfristiger Anwendung ist schwach. Dennoch ist eine solche Plasmaglukosemessung und Uringlukoseanalyse in den oben genannten Situationen (siehe Tabelle A. 7) sinnvoll und Bestandteil von Schulungsprogrammen.

Position von AkdÄ und DEGAM: Ein Zusatznutzen der Plasmaglukoseselbstmessung vor der erheblich preiswerteren Selbstkontrolle des Urinzuckers bei Menschen, die ihren Diabetes nicht mit Insulin behandeln, konnte nicht belegt werden.

Position von DDG und DGIM: Die Uringlukoseanalyse ist kein Standard in der Diagnostik und in der Therapieüberwachung, denn die Uringlukose wird nur positiv bei hohen Plasmaglukosewerten (Glukosetransportkapazität interindividuell sehr unterschiedlich, altersabhängig). Sie ist bei verminderter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht, bei bestimmten Erkrankungen erniedrigt, und nicht verwertbar bei Schwangerschaft sowie unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren. Sie kann lediglich zur Komaprofylaxe wertvolle Hinweise geben.

Ernährungstherapie

Ernährungstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll einen Beitrag leisten:

1. um die gemeinsam mit dem Patienten vereinbarten individualisierten Therapieziele für HbA_{1c}, Lipide, Blutdruck und Lebensqualität zu erreichen und aufrecht zu erhalten;
2. um ein wünschenswertes Körpergewicht bzw. eine Gewichtsreduktion zu erreichen und eine erneuten Gewichtszunahme zu vermeiden;
3. um der Entstehung chronischer Folgeerkrankungen des Diabetes präventiv entgegenzuwirken und deren Entstehung hinauszuzögern.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-7 Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen folgende Eckpunkte berücksichtigen: • Motivation zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine des Patienten • Verzicht auf industriell gefertigte Lebensmittel, die als sogenannte „Diabetes-diät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert werden	↑↑↑
5-8 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten individualisierte Ernährungsempfehlungen erhalten, welche an Therapieziele und Risikoprofil angepasst werden.	↑
5-9 Menschen mit Typ-2-Diabetes und Adipositas sollten angehalten werden, durch Gewichtsreduktion ihre Stoffwechselsituation zu verbessern.	↑
5-10 Die Entscheidung über die Wahl der Kostform sollte individuell getroffen werden, da keine ausreichenden Studiendaten für eine Empfehlung vorliegen.	↑
5-11 Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, <u>die Insulin spritzen</u> , als wesentliche Strategie zur Glykämiekontrolle eingesetzt werden. Menschen mit Typ-2-Diabetes <u>ohne Insulintherapie</u> sollte vermittelt werden, die Plasmaglukose erhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können.	↑
5-12 Im Rahmen der Ernährungsberatung sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes auf eine ausgewogene Fettzusammensetzung ihrer Nahrung sowie auf die Bedeutung für den Gewichtsverlauf hingewiesen werden.	↑
5-13 Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Anzeichen einer Nephropathie können ihre gewöhnliche Proteinaufnahme beibehalten, vorausgesetzt diese liegt im Rahmen der empfohlenen 10 bis 20 % der Gesamttagesenergie.	↔
5-14 Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden.	↑
5-15 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten im Rahmen der individuellen Beratung über den differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden (siehe Tabelle A. 8).	↑

Ernährungsberatung

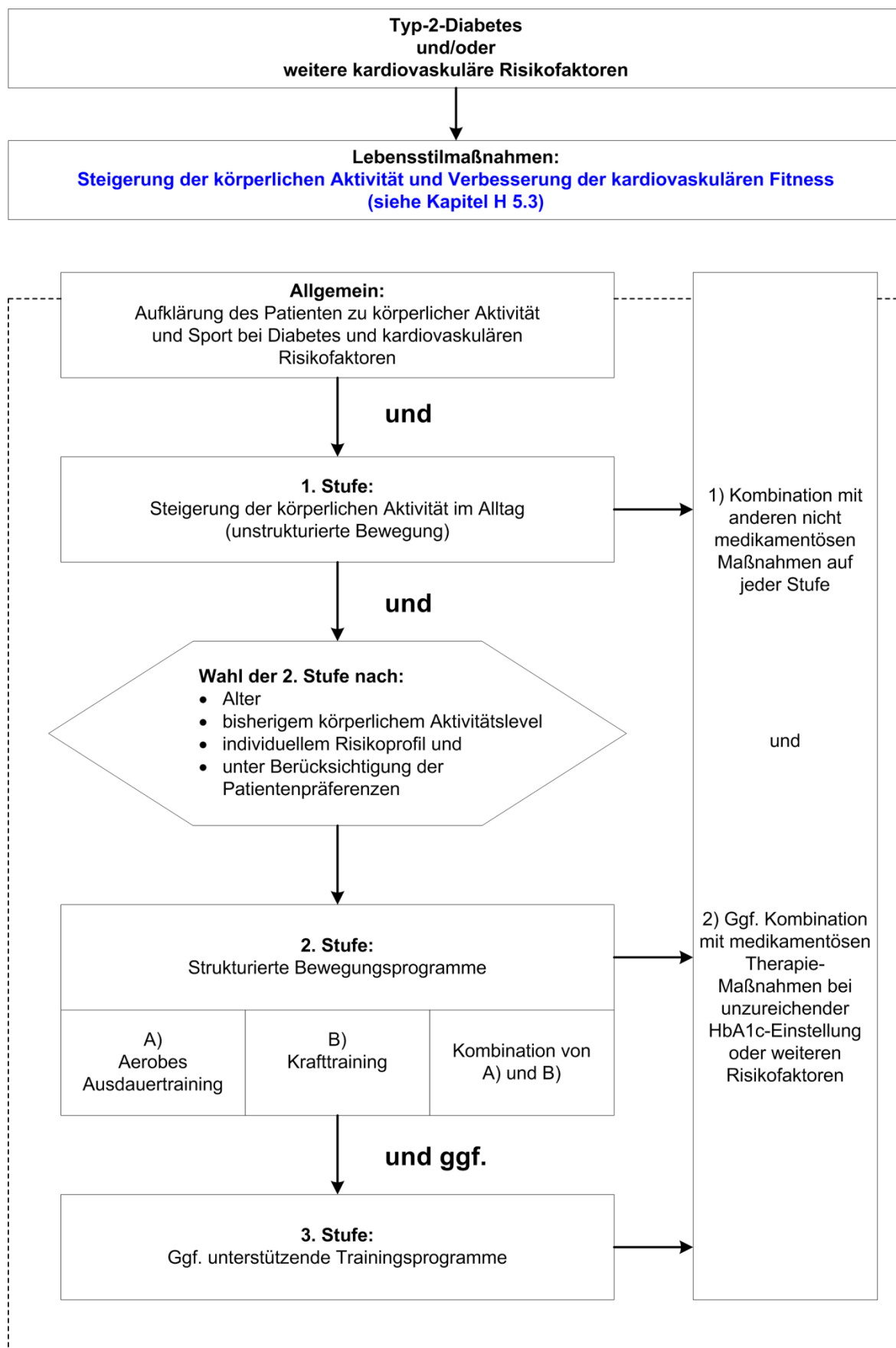
(siehe auch [NVL Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme](#))

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-16 Menschen mit Typ-2-Diabetes soll im Rahmen der medizinischen Betreuung und strukturierter Schulungs- und Behandlungsprogramme eine Ernährungsberatung angeboten werden. Die Ernährungsberatung soll Ernährungsverhalten, Wünsche, Verträglichkeiten, Werte und Bedürfnisse des Patienten ebenso berücksichtigen wie die Möglichkeiten zur Verhaltensänderung und den möglichen Einfluss der Ernährungsänderung auf die Lebensqualität.	↑↑↑
5-17 Ernährungsempfehlungen bei Typ-2-Diabetes sollten Bestandteil eines individuellen Selbstmanagementplans sein, der zusätzlich auf andere Aspekte der Lebensstiländerung eingeht, wie z. B. körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme und eine gesunde Lebensweise (z. B. Nichtrauchen).	↑

Tabelle A. 8: Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes

Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes
Wie häufig sollte eine Ernährungsberatung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgen? • bei jedem Arztbesuch bei unzureichender metabolischer Kontrolle oder bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren • zu Beginn einer Insulintherapie • wenn spezielle Ernährungsprobleme auftreten (z. B. erhebliche Gewichtszunahme bei Übergewicht und bei Adipositas)
Was sollte im Rahmen der Ernährungsberatung regelmäßig anamnestisch abgefragt und erhoben werden? • Ist die Ernährung des Patienten gesund und ausgewogen? • Ist die Energieaufnahme des Patienten angemessen, um ein wünschenswertes Körpergewicht zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten? • Entspricht der Alkoholkonsum einem moderaten Ausmaß oder könnte der gegenwärtige Alkoholkonsum eine Hyperlipidämie, einen Bluthochdruck oder ein Risiko einer Hypoglykämie negativ beeinflussen? • Ernährt sich der Patient unnötigerweise vorwiegend von industriell gefertigten Lebensmitteln, die als sogenannte „Diabetesdiät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert werden, oder von Lebensmitteln, welche reich an ungünstigen freien Zuckerarten wie Fruktose oder Polyole (z. B. Isomalt, Maltit, Sorbit etc.) sind? • Sind die Ernährungsgewohnheiten des Patienten auf seine plasmaglukosesenkende Therapie angepasst? • Kann ein erhöhter Blutdruck des Patienten von einer Salzrestriktion profitieren?
Welche praktischen Empfehlungen sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes gegeben werden, um sich gesund und ausgewogen zu ernähren? • kein generelles Zuckerverbot, jedoch Vermeiden von großen Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker, Polyolen bzw. von Getränken, die diese Stoffe enthalten • große Portionen und häufigen Verzehr von fetten Lebensmitteln, z. B. fettes Fleisch, fette Wurstwaren, fetter Käse, fette Backwaren, fette Fertigprodukte, fettes Fast-Food, Sahne, Schokolade, Chips usw. vermeiden • pflanzliche Fette bevorzugen, z. B. Öle, Nüsse, Samen. Regelmäßigen Fischverzehr einplanen • Lebensmittel, die reich an Ballaststoffen sind, in die Ernährung einplanen, z. B. Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte • die Vielfalt des Lebensmittelangebotes nutzen und genießen • Sogenannte Diabetiker- bzw. Diätlebensmittel sind bei Diabetes weder erforderlich noch nützlich.

Körperliche Aktivität und Bewegung



Algorithmus A. 3: Stufenprogramm körperliche Aktivität bei Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-18 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten hinsichtlich der positiven Bedeutung von körperlicher Aktivität in Bezug auf Typ-2-Diabetes, diabetischen Folgeerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeklärt und beraten werden.	↑
Erklärung zur Empfehlung 5-18 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen motiviert werden, sowohl unstrukturierte körperliche Aktivität – ihre körperliche Betätigung und Bewegung im Alltag (z. B. Treppensteigen, Spaziergänge, Besorgungen zu Fuß, Gartenarbeit) – als auch die strukturierte körperliche Aktivität zu steigern.	
5-19 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen aufgeklärt und beraten werden, an strukturierten Bewegungsprogrammen teilzunehmen. Individuell soll entschieden werden, welche Bewegungs- oder Sportarten für den Patienten geeignet sind.	↑↑
Erklärung zur Empfehlung 5-19 Aerobes Ausdauertraining oder Krafttraining sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes als strukturierte Bewegungsprogramme empfohlen werden. Es ist wünschenswert, dass körperliche Aktivitäten und/oder strukturierte Trainingsprogramme von Menschen mit Typ-2-Diabetes <u>regelmäßig, wenn möglich, mehrmals pro Woche</u> durchgeführt werden.	
5-20 Insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes in der zweiten Lebenshälfte sollte empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren.	↑
5-21 Für Menschen mit Typ-2-Diabetes, insbesondere mit diabetischen Folgeerkrankungen, gilt, dass sich die Wahl der körperlichen Aktivität oder Sportart und die Intensität ihrer Durchführung nach der individuellen körperlichen Verfassung und den Möglichkeiten des Betroffenen zu richten haben.	Statement

Tabakentwöhnung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-22 Raucher sollen immer, wenn dies situativ angemessen erscheint, über die besonderen Risiken des Rauchens hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen sowie von Lungenerkrankungen aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Ihnen soll dringlich geraten werden, das Tabakrauchen aufzugeben, wenn nicht gewichtige Gründe wie beispielsweise instabile psychische Erkrankungen dagegen sprechen.	↑↑
5-23 Änderungswillige Raucher sollen hinsichtlich möglicher Verfahren zur Tabakentwöhnung regelmäßig beraten werden.	↑↑

Tabelle A. 9: Die "5 As" zur Kurzberatung von Rauchern

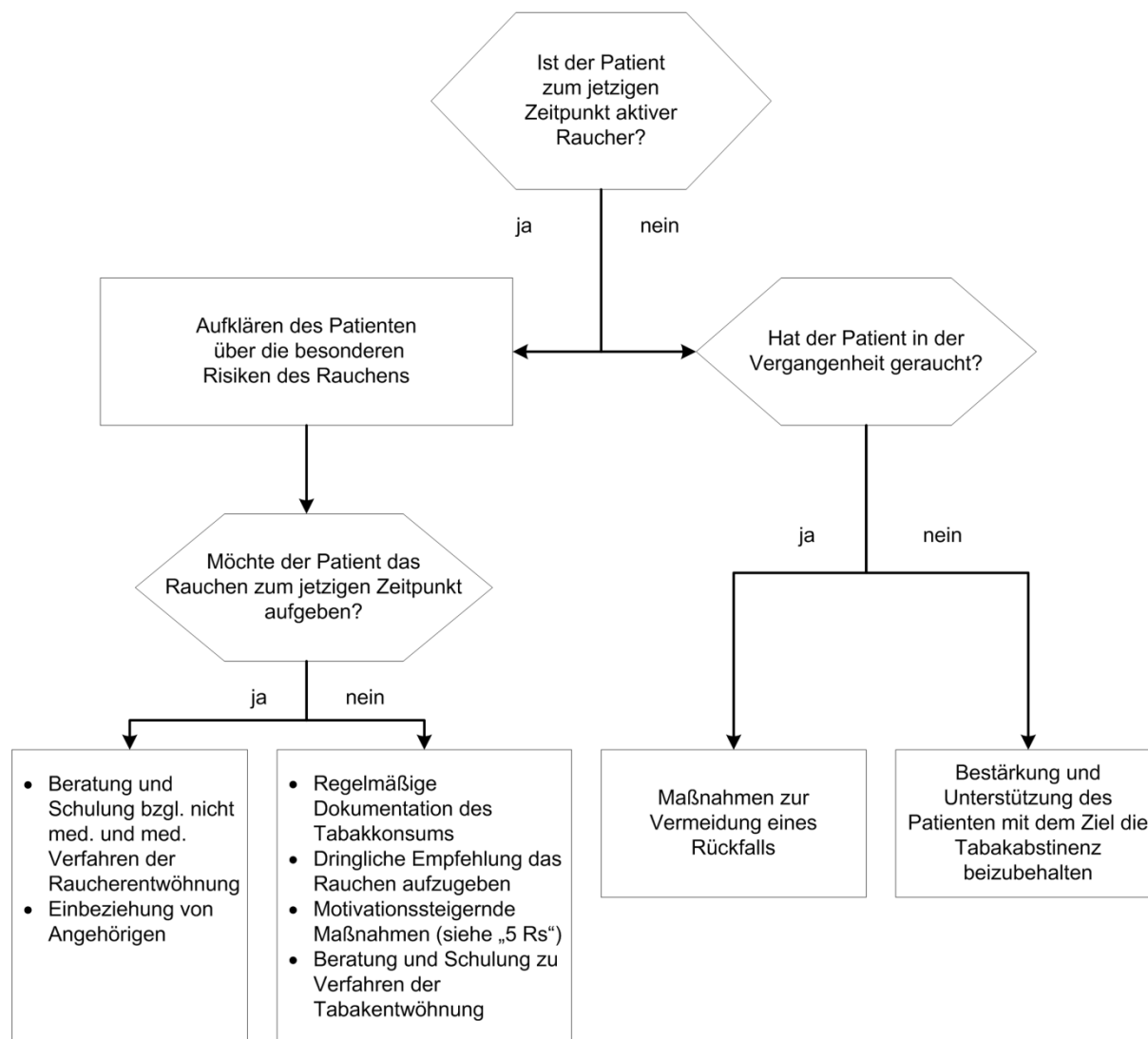
1) Abfragen des Raucherstatus (Ask)	
Ziel:	Feststellen der Rauchgewohnheiten bei allen Patienten und allen Konsultationen. Die Reaktion des Patienten sollte aufgezeichnet und aktualisiert werden.
Beispiel:	„Haben Sie versucht, mit dem Rauchen aufzuhören?“ „Wären Sie eventuell daran interessiert, jetzt mit dem Rauchen aufzuhören?“
2) Anraten des Rauchverzichts (Advice)	
Ziel:	Starke Empfehlung eines Rauchstopps.
Inhalt:	Alle Raucher sollten über den Vorteil, das Rauchen aufzugeben, und über die gesundheitlichen Risiken des Weiterrauchens beraten werden. Die Ratschläge sollten nachdrücklich und unmissverständlich sein und sich direkt auf die Person beziehen.
Beispiel:	„Mit dem Rauchen aufzuhören, ist die wichtigste Maßnahme, die Sie selbst für Ihre Gesundheit tun können!“
3) Ansprechen der Aufhörmotivation (Assess)	
Ziel:	Erkennen der Bereitschaft, unmittelbar einen Rauchstopp zu vereinbaren.
Inhalt:	Es sollte geklärt werden, ob der Raucher bei diesem Kontakt bereit ist, einen Termin für einen Rauchstopp zu vereinbaren. Wenn dies der Fall ist, sollte passende Hilfe angeboten werden (siehe 4 „Assist“). Wenn nicht, kommen die Strategien zur motivierenden Intervention zum Einsatz („5 Rs“, siehe Tabelle A. 10).
4) Assistieren beim Rauchverzicht (Assist)	
Ziel:	Aktive Unterstützung bei dem Rauchstoppversuch.
Inhalt:	Wenn der Patient das Rauchen aufgeben will, sollte aktiv Hilfe angeboten werden. Dazu gehören: • das Festlegen des Ausstiegsdatums (idealerweise innerhalb der nächsten zwei Wochen) • das Erstellen eines Ausstiegsplans • die Einbeziehung des sozialen Umfeldes (Familie, Freunde, Mitarbeiter) • Ausstiegshilfen wie Selbsthilfebroschüren, Selbsthilfeinterventionen, nichtmedikamentöse und medikamentöse Ausstiegsverfahren • Nikotinersatztherapien: Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten
5) Organisation der Nachbetreuung (Arrange)	
Ziel:	Vereinbarung von Nachfolgeterminen zur Rückfallprophylaxe.
Inhalt:	Bei der Mehrzahl der Raucher ist eine Klärung und Stärkung der Motivation notwendig bevor an einer Abstinenzvereinbarung gearbeitet werden kann. Insbesondere wenn der Raucher nicht bereit ist, bei einem bestimmten Kontakt einen Rauchstopp zu vereinbaren, soll eine motivierende Intervention – die sogenannten „5 Rs“ – zum Einsatz kommen.

Wichtige Hinweise an den Patienten:

- Es gilt eine absolute Tabakabstinenz. Auch ein einziger Zug an der Zigarette kann schaden und behindert die Abstinenz.
- Alkoholkonsum ist stark mit Rauchen und damit mit einem möglichen Rückfall assoziiert.
- Der Erfolg der Tabakentwöhnung kann dadurch verringert werden, dass andere in der Umgebung des Patienten rauchen. Daher sollte der Ausstiegswillige es möglichst nicht erlauben, dass andere in seinem Haushalt bzw. in seiner unmittelbaren Umgebung rauchen.

Tabelle A. 10: Die „5 Rs“ zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern

1) Relevanz aufzeigen	
	Knüpfen Sie die Motivation des Rauchers an den körperlichen Zustand, die familiäre und soziale Situation, an gesundheitliche Bedenken, Alter, Geschlecht und andere Merkmale wie frühere Ausstiegsversuche.
2) Risiken benennen	
	<i>Kurzfristig:</i> Kurzatmigkeit, Impotenz und Unfruchtbarkeit, erhöhte Kohlenmonoxid-Konzentration im Serum, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Blutdruckwerte
	<i>Langfristig:</i> erhöhte Infektanfälligkeit, chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis und Emphysem), Herzinfarkt und Schlaganfall, Lungenkrebs und andere Krebsarten etc.
3) Reize und Vorteile des Rauchstopps verdeutlichen	
	Fragen Sie den Patienten, welche Vorteile das Aufhören hat, und betonen Sie diejenigen, welche die höchste emotionale Bedeutsamkeit haben.
4) Riegel (Hindernisse und Schwierigkeiten) vor dem Rauchstopp ansprechen	
	Entzugssymptome, Angst zu scheitern, Gewichtszunahme, fehlende Unterstützung, Depression, Freude am Rauchen
5) Repetition	
	Raucher, die nicht ausstiegswillig waren, sollten bei jedem Folgekontakt erneut mit diesen motivationsfördernden Strategien angesprochen werden.



Algorithmus A. 4: Algorithmus zum Vorgehen bei einer Tabakentwöhnung

6. Pharmakotherapie

Grundsätze der Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte;
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung;
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit;
- Patientenpräferenzen und
- Patientensicherheit.

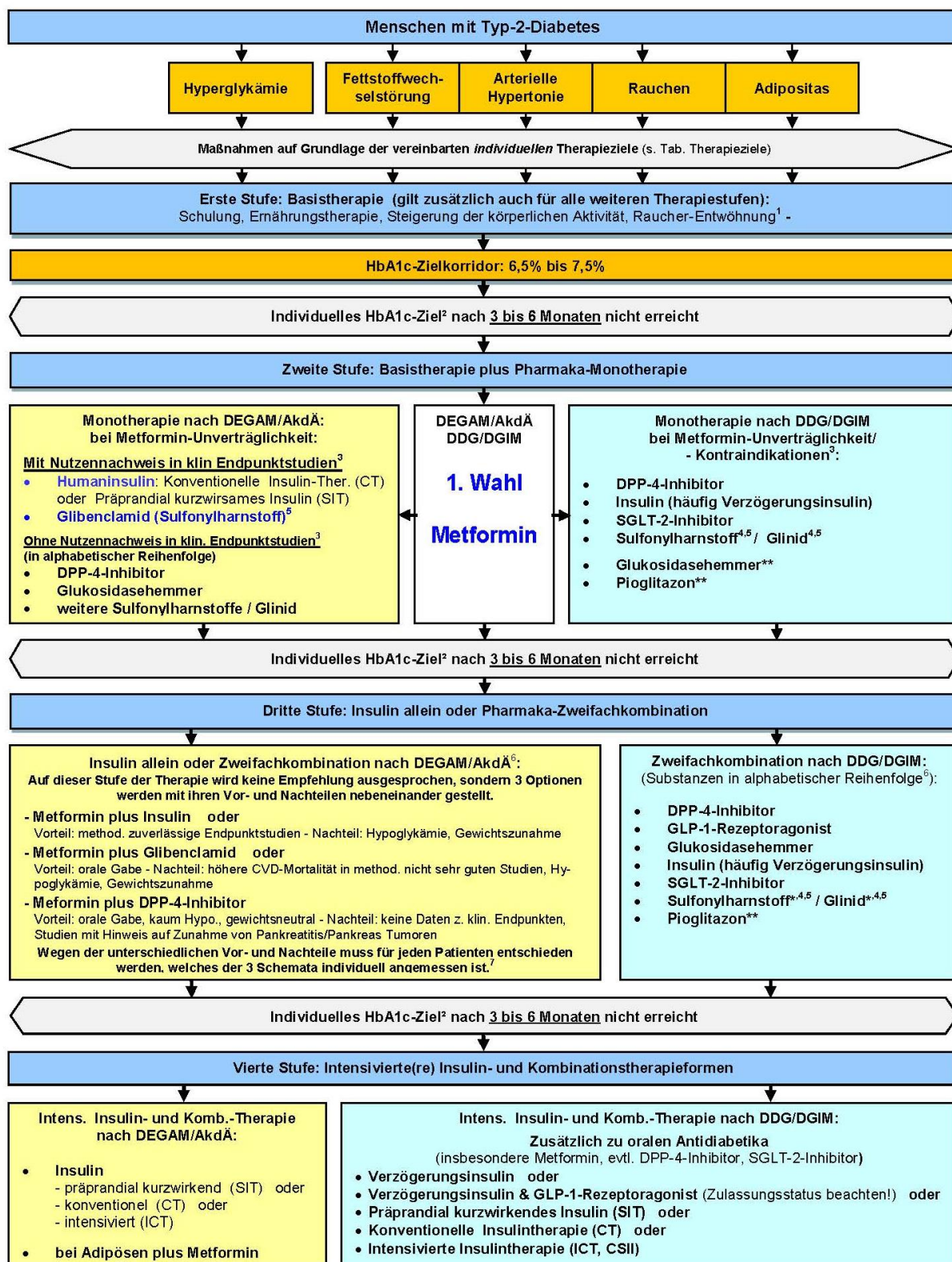
Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation u. a.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Leider gibt es nicht für alle Substanzen ausreichende Evidenz bezogen auf klinisch relevante Endpunkte.

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

Der Dissens spiegelt die Komplexität einer noch unzureichend untersuchten Krankheit und deren Behandlung wider. Es besteht in diesem Sinne auch die gemeinsame Überzeugung, dass Nationale VersorgungsLeitlinien nicht nur Einigkeit, sondern auch Divergenzen begründet transparent formulieren sollten. Dies hilft auch im nationalen Interesse der Politik, der Ärzteschaft, Kostenträgern und den betroffenen Patienten Problemfelder und Forschungsbedarf aufzuzeigen.

In Deutschland nicht zugelassene Wirkstoffe werden in der vorliegenden NVL nicht diskutiert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-1 Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.	↑



Algorithmus A. 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ

Der Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ – **siehe gelb unterlegter Teil des Algorithmus A. 5** – entspricht dem folgenden, in der Evidenzbasierten Medizin üblichen Vorgehen:

- Primär werden nur die Substanzen oder Vorgehensweisen empfohlen, für die es einen positiven Studienbeleg auf Basis von Studien mit klinischen Endpunkten und methodisch hoher Zuverlässigkeit gibt (je nach Fragestellung sind dies RCTs bzw. Kohortenstudien).
- Erst dann werden Substanzen/Vorgehensweisen vorgeschlagen, für die es Nutzen-Schadens-Belege nur auf Basis von sogenannten Surrogatparametern – wie hier HbA1c – gibt bzw. die eine geringere methodische Zuverlässigkeit aufweisen.
- Insbesondere bei Empfehlungen zu Substanzen/Vorgehensweisen, die auf einer weniger zuverlässigen Studienevidenz basieren, wird dann nochmals auf Basis weiterer Quellen (Studien noch niedrigerer methodischer Zuverlässigkeit) zu gewünschter und unerwünschter Wirkung entschieden, ob sich eine Reihenfolge in den Vorschlägen ergibt.
- In den Fällen, bei denen es auf Basis von Studien unterschiedlicher methodischer Qualität widersprüchliche Befunde in Bezug auf unterschiedliche klinisch relevante Endpunkte oder Surrogatparameter gibt, also ein Vorgehen aus der Studienlage nicht ableitbar ist, werden mittels der Benennung von Vor- und Nachteilen mehrere mögliche Wege (Therapieempfehlungen) angegeben – soweit sie überhaupt durch Endpunktstudien oder solche mit relevanten Surrogatparametern (z. B. Hypoglykämie) gerechtfertigt sind. Dabei wird für den Nutzer der Leitlinie transparent gemacht, welche Vor- und Nachteile bestehen – dies sowohl in Bezug auf klinische Aspekte als auch in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Studienbelege.
- Aufgabe des Arztes ist es dann, zusammen mit dem Patienten den für diesen „besten Weg“ im Sinne einer individualisierenden Beratung zu finden. Dieses Vorgehen hat dazu geführt, dass auf Stufe 3 der AkdÄ/DEGAM-Empfehlung drei alternative Wege aufgeführt sind. Diese wiederum sind mit einer unterschiedlichen Gewichtung in der Zielstellung einer Therapie angeordnet: Von einerseits der Orientierung am „klinische relevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität) mittels guter methodischer Studienlage (RCT)“ – über die „Pragmatik der Machbarkeit auf Basis langer Erfahrung mit der Substanz, aber bei widersprüchlichen Ergebnissen zur Morbidität/Mortalität“ (Kombination Metformin mit Glibenclamid) – bis hin zu einer Orientierung an „kurzfristiger Morbidität bei allerdings nur kurzer Erfahrung mit der Substanz und fehlenden Studien mit klinischen Endpunktdaten“ (DPP4-Hemmer).

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DEGAM und AkdÄ“ – gelb unterlegt im Algorithmus A. 5 - und allgemeine Hinweise:

*Blau Wirkstoffe, zu denen klinische Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vorliegen

- 1 Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen sind wichtig, oft aber allein nicht ausreichend. Wenn in Einzelfällen von vornherein klar absehbar ist, dass lebensstilmodifizierende Maßnahmen allein nicht ausreichen werden (Adhärenzprobleme, Schweregrad der Hyperglykämie, Multimorbidität), können diese Maßnahmen sofort mit Metformin kombiniert werden.
- 2 HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (vergleiche Tabelle A. 3). Ein HbA1c-Zielwert nahe 6,5 % sollte nur mit Hilfe von Veränderungen des Lebensstils und/oder Metformin angestrebt werden.
- 3 Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Hintergrundinformationen in den entsprechenden Kapiteln unter H 6. Pharmakotherapie.
- 4 Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (siehe H 6.6.1 – A) Metformin).
- 5 Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (siehe H 6.6.1 – B) Sulfonylharnstoffe).
- 6 Bei unzureichendem Therapieerfolg mit Therapiestufe 2 sollte zunächst verstärkt eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, wird vorrangig die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Die Kombination von zwei oralen Antidiabetika ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar sein HbA1c senken will, hierfür aber kein Insulin zum aktuellen Zeitpunkt akzeptiert.

⁷ Warum GLP-1-Rezeptoragonisten und SGL-2-Inhibitoren hier nicht erwähnt werden, wird ausführlich im Text der Leitlinie auf den Seiten 52, 57, 144 und 167 ausgeführt

Die Kombination von Metformin mit DPP4-Hemmern wurde als dritte mögliche Option erwähnt. Diese Substanzgruppe führt selbst nicht zu Hypoglykämien, und sie ist gewichtsneutral. Kardiovaskuläre Endpunkte nehmen nicht zu. Sorge bereiten allerdings Studien, nach denen Pankreatitiden und auch Pankreastumore unter DPP4-Hemmern gehäuft vorkommen und Risikosignale auch für Pankreastumore gefunden wurden.

Bei über 70-Jährigen mit Diabetes können auch über 8 % liegende HbA1c-Werte toleriert werden, solange es nicht zu diabetesassoziierten Symptomen kommt. In dieser Situation ist das Risiko von Hypoglykämien geringer, und ein wesentliches Argument gegen die Kombination von Metformin mit Insulin entfällt.

Zu Dreifachkombinationen mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor, und das Sicherheitsprofil wird durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dreifachkombinationen werden daher nicht empfohlen.

Therapiealgorithmus von DDG und DGIM

Das im Therapiealgorithmus von DDG und DGIM – **siehe türkis unterlegter Teil des Algorithmus A. 5** – vorgesehene stufenweise Vorgehen bezieht sich auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechselkompensation. Frisch diagnostizierte Patienten mit Stoffwechseldekompensation sollten simultan eine Basis- und Pharmakotherapie erhalten.

Die alphabetische Auflistung der oralen Antidiabetika wurde ganz bewusst gewählt, weil alle Medikamente Vor- und Nachteile besitzen und diese in Abhängigkeit von der Multimorbidität mit jedem Menschen mit Typ-2-Diabetes einzeln besprochen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollen. Vor- bzw. Nachrangigkeit würde jedem Patienten und Therapeuten die individuelle Entscheidung weitgehend abnehmen.

Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend (siehe unten). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen im Gegenteil signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen.

Wenngleich bei den Alternativen oraler Antidiabetika zu Sulfonylharnstoffen – bis auf Metformin – keine Daten bezüglich klinischer Endpunkte derzeit vorliegen, zeigen diese jedoch Risikoprofile, die deutlich geringer sind als die von Sulfonylharnstoffen.

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DDG und DGIM“ – türkis unterlegt im Algorithmus A. 5 - und allgemeine Hinweise:

¹ Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen in jeder Phase der Erkrankung die Basistherapie dar, sind häufig jedoch allein nicht zielführend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen keine ausreichenden Erfolge abzusehen sind (aufgrund von Adhärenzproblemen, Schweregrad, Multimorbidität), können diese Maßnahmen sofort mit Metformin kombiniert werden.

² HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (siehe Tabelle A. 3 „Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes“).

Ein HbA1c-Zielwert nahe 6,5 % soll nur dann angestrebt werden, wenn:

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden;
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht;
- hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden;
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen.

- 3 Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Langfassung in den entsprechenden Kapiteln zur Pharmakotherapie.
- 4 Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität.
- 5 Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (siehe Langfassung). Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht.
- 6 Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.
- Zur Bewertung der einzelnen Insulintherapieformen siehe Langfassung.
- * siehe kritische Wertung der Evidenz für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen in Langfassung
- ** Diese beiden Substanzen spielen eine geringe Rolle in den Verordnungszahlen. Pioglitazon wird über die GKV nicht mehr erstattet.

Orale Antidiabetika

A. Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, **makrovaskulärer Risikoreduktion** sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als **Antidiabetikum der ersten Wahl** angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. **Kontraindikationen** sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. **Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.**

Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.

Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind **Hypoglykämien** und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

B. Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung.

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf.

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen.

Aufgrund von zwei Fall-Kontrollstudien sowie einer Sektionsstudie besteht der Verdacht der Zunahme von Pankreatitis und Pankreastumoren.

Saxagliptin ist in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Insulin oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn das individuelle HbA1c-Ziel durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie zugelassen.

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden.

Im Vergleich zu Placebo behandelten Patienten war die Rate an Harnwegsinfektionen um 0,6 % erhöht (Placebo 3,7 %, Dapagliflozin 4,3 %), die Rate an Genitalinfektionen um 3,9 % (Placebo 0,9 %, Dapagliflozin 4,8 %).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

Bei Karzinomraten einzelner Organsysteme zeigten sich numerische Imbalancen: Karzinome der Harnblase, der Mamma und der Prostata traten numerisch häufiger auf.

Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

Glitazone (Thiazolidendione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Sie lassen sich in Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden.

Zur Gruppe der Humaninsuline gehören die so genannten Normalinsuline und die Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline, **N**eutrales **P**rotamin **H**agedorn). Zur Gruppe der Insulin-Analoga zählen die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin sowie die langwirksamen Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir. Weiterhin stehen Mischinsuline zur Verfügung.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-2 Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
6-3 Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

Die **Indikation zur Insulintherapie** besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung aufgrund einer der folgenden Faktoren zustande kommt:

- ein **verkannter Autoimmundiabetes** besteht, der die bei Typ-1-Diabetes indizierte Insulintherapie erfordert;
- eine vorübergehende Ursache des Versagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, mangelnde Therapieadhärenz, Operationen, andere Begleiterkrankungen) vorliegt oder
- ein echtes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika vorliegt.

Darüber hinaus fällt bei schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes sowie bei Frauen mit Gestationsdiabetes, die durch eine alleinige Ernährungsumstellung keine optimale Stoffwechseleinstellung erreichen, die Entscheidung auf eine Insulintherapie.

Von den oben beschriebenen Ursachen hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden soll. Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko eher niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden, wenn Insulin mit Metformin kombiniert wird.

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- **BOT: Basalunterstützte orale Therapie** = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- **CT: Konventionelle Insulintherapie** mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **SIT: Supplementäre Insulintherapie** mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie** mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.**

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte **kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)** kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Tabelle A. 11: Anwendung/Regime einer Insulintherapie (Empfehlungen)

Art der Insulintherapie	Erklärung	Zielgruppe
BOT (= Basal unterstützte orale Therapie)	Basalinsulin vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika) nicht zu erreichen sind
Konventionelle Insulintherapie (CT)	In der Regel Gabe von 2 Injektionen Mischinsulin (schnell wirkendes und NPH-Insulin) pro Tag; z. B. früh und abends Mischinsulin Potentielle Nachteile einer CT, wie verminderte Flexibilität bei der Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko, sollten mit dem Patienten besprochen werden.	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und Insulin als BOT) nicht zu erreichen sind Patienten, die keine Hauptmahlzeiten weglassen Patienten ohne stark wechselnde körperliche Aktivität
Supplementäre Insulintherapie (SIT)	Kurzwirkende Insuline zu den Hauptmahlzeiten (ohne Basalinsulin); ggf. mit Metformin kombiniert	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika) nicht zu erreichen sind Wenn Nüchtern glukosewerte im Zielbereich vorliegen und die Werte insbesondere postprandial erhöht sind
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Trennung von mahlzeitenabhängigem Bolus- und mahlzeitenunabhängigem Basalinsulin Durch Gabe von Basalinsulin wird die basale Insulinsekretion und durch Gabe von schnellwirkendem Mahlzeiteninsulin die prandiale Insulinsekretion imitiert. Die ICT ermöglicht eine flexiblere Anpassung an unregelmäßige Nahrungsaufnahme und Bewegung. Eine ICT geht mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien unter allen Insulinregimen einher. Dies sollte mit den Patienten besprochen werden.	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und Insulin als BOT) nicht zu erreichen sind
BOT mit GLP-1-Rezeptoragonist	Kombinationstherapie von Verzögerungsinsulin, evtl. orale Antidiabetika (insbesondere Metformin, evtl. SGLT2-Inhibitoren) und GLP-1-Rezeptoragonisten (Zulassungsstatus beachten)	Patienten, bei denen das individuelle Therapieziel mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und/oder GLP-1-Rezeptoragonisten) nicht zu erreichen ist

Tabelle A. 12: Orientierung zu Wirkkinetik von Insulinen und Insulinanaloga

Substanz/-gruppe	Wirkung*		
	Eintritt nach (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
Normal- und Verzögerungsinsuline			
Normalinsulin	30	2	5-7
Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin)	60-120	4-6	12-16
Insulinanaloga			
kurzwirksame Insulinanaloga			
Insulin lispro	10-20	1	2-5
Insulin aspart	10-20	1	2-5
Insulin glulisin	10-20	1	2-5
langwirksame Insulinanaloga			
Insulin glargin	60-120	-	20-30
Insulin detemir	60-120	-	bis zu 24 Std.
Mischinsuline			
Mischinsuline Normal/NPH	30-60	4-6	12-16
Mischinsuline: Kurzwirksame Analoga/NPH	10-20	4-6	12-16
*Anmerkungen: • Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. • Die angegebenen Zeiten gelten für mittlere Insulindosen. Insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums und die Wirkdauer sind bei großen Insulindosen länger, bei kleinen Dosen kürzer. • Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen.			

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika

Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der

Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.

Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)

Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe

Homöopathika oder andere „alternativmedizinische Mittel“ (z. B. Zimt, Zink) spielen in der Therapie des Diabetes mellitus keine Rolle. Vereinzelt klinische Untersuchungen können aufgrund mangelhafter Dokumentation und Methodik nicht als Beleg der Wirksamkeit von Homöopathika angesehen werden.

7. Besondere Situationen

Hypoglykämie

Man unterscheidet klinisch leichte (= der Patient erkennt die Unterzuckerung und kann diese selbst beheben) und schwere Hypoglykämien (= Fremdhilfe notwendig).

Die Diagnose „schwere Unterzuckerung“ wird klinisch eindeutiger gestellt, wenn i.v. Glukose oder Glucagon i.m./s.c. (bei entsprechender Indikation!) oder eine Krankenhauseinweisung notwendig werden.

Ursachen für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

- Einnahme von Antidiabetika, die die Insulinsekretion stimulieren (Sulfonylharnstoffe, Glinide, selten inkretinbasierte Therapien);
- Insulintherapie;
- höheres Alter (> 75 Jahre);
- Alkohol in Kombination mit Antidiabetika;
- Niereninsuffizienz;
- Lebersynthesestörungen;
- stärkere Muskelarbeit;
- Medikamentenverwechslung oder inadäquate Dosierung;
- Medikamente, die eine Hypoglykämie verstärken oder weniger bemerkbar machen (Beta-Blocker, Psychopharmaka);
- ausgelassene oder verspätete Mahlzeiten;
- mangelndes Therapieverständnis;
- fehlende Schulung des Patienten.

Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen).

Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen. Nicht weniger wichtig ist die Vermeidung von Hypoglykämien durch adäquate Schulung, individuelles Training sowie durch Festlegung individueller Therapieziele unter Berücksichtigung der Komorbiditäten (u. a. Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen). Auch die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar.

Besonderheiten in der Behandlung von Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

- Hypoglykämien werden insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert bzw. vom Betroffenen nicht erkannt (oftmals veränderte Hypoglykämiewahrnehmung infolge rezidivierender Hypoglykämien).
- Im Fall veränderter Hypoglykämiewahrnehmung bzw. nach schweren Hypoglykämien sollen die Plasmaglukosespiegel so gehalten werden, dass weitere Hypoglykämien mindestens für einige Wochen vollständig vermieden werden können.
- Die orale Zufuhr von Glukose (20 g) ist die Therapie der Wahl bei Hypoglykämie ohne Bewusstseinsstörung. Bei persistierender Hypoglykämie ist die Behandlung zu wiederholen.
- Traubenzucker in Tablettenform ist meist schwierig zu verabreichen und löst sich relativ schlecht auf. Günstiger sind handelsübliche Glukosegels (z. B. Glukosegel 10 x 1 Beutel, 1 Beutel = 1 Broteinheit) – z. T. in verschiedenen Geschmacksrichtungen, sowie neuerdings auch Glukose in Sprayform: Glukose 10 g in 10 ml. Glukose in flüssiger Form (traubenzuckerhaltiges Wasser oder Fruchtsäfte, Cola) ist wegen der raschen Resorption wirksam, birgt aber das Risiko der Aspiration bei Bewusstseinsstörung.
- Bei Acarbose-therapie kann oral nur Traubenzucker (kein Rohrzucker oder andere Di- oder Polysaccharide) eingesetzt werden.
- Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen, die selten auch letal

verlaufen können. Hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet.

- Sulfonylharnstoffinduzierte Hypoglykämien dürfen nicht mit Glucagon therapiert werden, denn Glucagon führt bei noch funktionierenden Beta-Zellen zur Freisetzung von Insulin mit der Gefahr der Verstärkung der Unterzuckerungen.

(Details siehe Kapitel H 7.1)

Perioperatives Management

Die Betreuung von Menschen mit Typ-2-Diabetes in der perioperativen Phase ist eine große medizinische und logistische Herausforderung.

Neben häufigen Informationsdefiziten durch Schnittstellenprobleme (z. B. keine [elektronische] Patientenakte, die den betreuenden Ärzten zugänglich ist), spielen dabei folgende Aspekte eine wesentliche Rolle:

- Größe und Zeitdauer des operativen Eingriffs;
- unvorhersehbare Komplikationen durch vorbestehende diabetesassoziierte Krankheiten (Neuropathie, Nephropathie, Makroangiopathie u. a.);
- Multimorbidität;
- Polypharmakotherapie;
- kataboler Zustand mit erheblicher Insulinresistenz;
- kurze Verweildauer auf verschiedenen Abteilungen.

Menschen mit Diabetes haben potenziell neben den üblichen Operations-Risiken mit folgenden Komplikationen zu rechnen:

- hyperglykämische (ketotische) Entgleisung;
- Hypoglykämien;
- peri- und postoperative Komplikationen (Wundinfektionen, thrombembolische und vaskuläre Komplikationen);
- iatrogene Komplikationen durch Unkenntnis, Nichtbeachtung und Inkorrektheiten bei der Betreuung.

Präoperatives Management

Dieses liegt meist in der Verantwortung des Hausarztes. Bei Krankenhaus-Einweisung ist die Übermittlung von Informationen zu den in der folgenden Tabelle enthaltenen Items sinnvoll, wenn nach Einweisungsindikation erforderlich.

Perioperatives Plasmaglukosemanagement

Chronisch erhöhte Plasmaglukosewerte (> 200 mg/dl; > 11,1 mmol/l) sind mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert. Dies ist für die perioperative Situation besonders wichtig.

Hyperglykämien in diesem Bereich führen zu Glukosurie, Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten sowie nicht selten zu Hypoperfusion. Zusätzlich können bei schlechter metabolischer Kontrolle Wundheilungsstörungen und Infektionen begünstigt werden.

Perioperativ sollten folgende Plasmaglukosezielwerte angestrebt werden:

- in der Regel Plasmaglukosezielwert 140 bis 180 mg/dl (7,8 bis 10,0 mmol/l);
- Beginn einer Insulintherapie bei Plasmaglukose > 180 mg/dl (>10,0 mmol/l);
- mit Medikamenten erzeugte Plasmaglukosewerte < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l) sind wegen der Gefahr von Hypoglykämien zu vermeiden.

Wegen der Komplexität der Betreuung von Menschen mit Typ-2-Diabetes, der selbst extrem heterogen ist, gibt es kein Standardprotokoll für die perioperative Betreuung dieser Patienten.

Die Tabelle A. 14 „Antiglykämische Therapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit/ohne Insulin im Rahmen von kurzdauernden Eingriffen“ versucht praktische Empfehlungen der

Plasmaglukosekontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit und ohne Insulin zusammenzufassen (zum Management bei langdauernden Eingriffen siehe Kapitel H 7.2).

Tabelle A. 13: Relevante Angaben zur Krankheitsgeschichte bei klinischer Einweisung

Problem	Angaben
Diabetes	• Typ des Diabetes und Dauer der Erkrankung • Art der Therapie (Tablettenplan, Spritzschema mit Arten des Insulins) • Güte der Stoffwechseleinstellung (aktuelle selbstgemessene Plasmaglukosewerte, HbA1c, Hypoglykämieeigung?)
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Kardiovaskulär	• Hypertonie (selbst gemessene Werte und falls durchgeführt 24-Stunden-Blutdruckmessung mitbringen) • orthostatische Dysregulation mit und ohne Antihypertensiva (Schellong-Test) • Hinweise für klinische manifeste KHK (stumm oder mit Beschwerden): präoperatives Vorgehen wie in NVL KHK beschrieben; Z. n. Myokardinfarkt (EKG; falls gemacht Langzeit-EKG und Belastungs-EKG) • Rhythmusstörungen (welche; Antikoagulation?) • Herzinsuffizienz • Durchblutungsstörungen der hirnversorgenden Arterien • Z. n. akuten zerebrovaskulären Ereignissen • pAVK (Fontaine Stadium) • diabetisches Fußsyndrom
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Nieren/Urologie	• eGFR • Albuminurie • Urinstatus (Bakteriurie?) • Blasenentleerungsstörung • Inkontinenz
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Nervensystem	• periphere sensomotorische Neuropathie • autonome Neuropathie (kardial, gastrointestinal, urogenital) • Hypo-Wahrnehmungsstörung • vermindertes Schwitzen
Andere relevante Krankheiten und deren Therapie(n)	• Therapieplan • Depression • zerebrales Anfallsleiden • schmerzhafte degenerative Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen • Lebererkrankung • u. a.

Tabelle A. 14: Antihyperglykämische Therapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit/ohne Insulin im Rahmen von kurzdauernden Eingriffen

	Mit Insulin behandelt	Mit oralen Antidiabetika behandelt
Präoperativ	am Vortag: Insulin wie üblich	alle oralen Antidiabetika 12 Stunden präoperativ absetzen
Am OP-Tag	- bisherige Basalinsulintherapie fortsetzen oder 25 % des Gesamttagesinsulinbedarfs morgens als Basalinsulin s.c.	
Auf Station	- Plasmaglukosekontrolle - Insulin nach Korrekturschema s.c.	- Plasmaglukosekontrolle - Insulin nach Korrekturschema s.c.
Im OP oder auf Station	- Plasmaglukosekontrollen und - jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: alle 3 bis 4 Stunden	- Plasmaglukosekontrollen und - jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: alle 3 bis 4 Stunden
Wenn abends keine Nahrungsaufnahme möglich ist	- Basalinsulintherapie fortsetzen - Plasmaglukosekontrollen und - jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 2 mal/Nacht - am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen	- Plasmaglukosekontrollen und - jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 2 mal/Nacht - am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen, falls orale Nahrungsaufnahme möglich
Wenn abends Nahrungsaufnahme möglich ist	häusliche Therapie wieder aufnehmen	- häusliche Therapie wieder aufnehmen - Metformin erst 48 Stunden nach OP wieder beginnen, wenn die Nierenfunktion (eGFR!) dies erlaubt

(Details siehe Kapitel H 7.2)

Diabetisches Koma

Auf eine detaillierte Diagnostik und Therapie der schweren hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen kann hier nicht eingegangen werden. Entsprechende standardisierte Handlungsempfehlungen sollten auf jeder intensivmedizinischen Abteilung zur Anwendung kommen.

Von den beiden Formen des diabetischen Komas – die **diabetische Ketoazidose (DKA)** und das **hyperosmolare, nichtketotische Koma oder Syndrom (HNKS)** – ist beim Typ-2-Diabetes in erster Linie das HNKS relevant, welches zwar selten vorkommt, dann aber häufig einen schweren Verlauf nimmt.

Diese Patienten sind typischerweise extrem hyperosmolar und hyperglykämisch (Plasmaglukose von > 600 bis weit über 1000 mg/dl bzw. > 33,3 bis weit über 55,5 mmol/l), selten ausgeprägter azidotisch und wenn überhaupt nur leicht ketotisch.

Klinisches Bild: Bedingt insbesondere durch die Folgen einer schweren Exsikkose (osmotische Polyurie) und eines massiven Elektrolytverlusts:

- Hypotonie, Tachykardie;
- Bewusstseinstörung bis zum Koma;
- Nierenversagen;
- fokale oder generalisierte Krampfanfälle;
- Thromboembolien und
- Infektionen.

Beispiele für auslösende Faktoren:

- Infektionen;
- kardiovaskuläre Komplikationen;
- Erbrechen, schwere Durchfälle;
- polyurische Nephropathien;
- Zufuhr exzessiver Mengen von glukosehaltigen Getränken (Fruchtsäfte, Cola etc.);
- inadäquate unkontrollierte intravenöse Gabe von isotonen oder hypertonen Lösungen (z. B. Hyperalimentation);
- Medikamente wie Diuretika, bestimmte Psychopharmaka und Glucocorticoide.

Vor akuter Einweisung des Patienten zur intensivmedizinischen Betreuung, sollte eine intravenöse Rehydratation mit 1 bis 1,5 Liter 0,9 % Kochsalz pro Stunde begonnen werden (cave Herzinsuffizienz). **Da der Notfalltransport in eine Klinik meist relativ kurz ist, sollte auf eine Insulingabe oder andere therapeutischen Maßnahmen außerhalb der Klinik verzichtet werden.**

(Details siehe Kapitel H 7.3)

Diabetes in der Arbeitswelt

Die Leistungsfähigkeit von Menschen mit Diabetes ist generell nicht eingeschränkt. Nur wenige Tätigkeiten, bei denen sich Betroffene selbst oder andere in besonderem Maß gefährden, können aufgrund einer Insulintherapie oder oralen Medikation vorübergehend oder auf Dauer nicht ausgeübt werden. Zur Eignungsbeurteilung eignet sich eine spezielle Checkliste (siehe Kapitel H 7.4).

Eine pauschale Beurteilung der Arbeitsfähigkeit von Personen mit Diabetes ist nach dem Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) nicht mehr zulässig.

Jede personenbezogene Beurteilung der Arbeitsfähigkeit bedeutet eine individuelle Bewertung der persönlichen **körperlichen, psychischen und geistigen Fähigkeiten** und der Kompensationsmöglichkeiten sowie der **konkreten Arbeitsplatzbedingungen**.

Die moderne Diabetestherapie hat die Möglichkeiten der individuellen beruflichen Rehabilitation erheblich verbessert. Dies betrifft sowohl die Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedingungen und Notwendigkeiten des Arbeitsplatzes durch Schulung, praktisches Training, Selbstmonitoring und -adaptation der Therapie als auch die gesundheitliche Prognose.

Allein aus der Diagnose „Diabetes mellitus“ ist es unzulässig, auf eine Nichteignung zu schließen.

(Details siehe Kapitel H 7.4)

Diabetes und Kraftfahren

Fahrzeugführer werden laut nationalen Leitlinien und EG-Richtlinien bezüglich ihrer Tauglichkeit in zwei Gruppen eingeteilt, von denen ein unterschiedliches (Selbst-)Gefährdungspotential ausgeht:

- Gruppe 1: Motorräder, Personenkraftwagen u. ä.
- Gruppe 2: Lastkraftwagen und Omnibusse u. ä.

Menschen mit Diabetes, die keine Krankheitszeichen zeigen und erwarten lassen, sind beim Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen in der Lage, den gestellten Anforderungen gerecht zu werden. Dieses gilt für den größten Teil aller Diabetiker.

Die Voraussetzungen zum sicheren Führen von Kraftfahrzeugen können jedoch eingeschränkt oder ausgeschlossen sein, wenn durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung verkehrsgefährdende Gesundheitsstörungen bestehen oder zu erwarten sind. Diese Diabetiker bedürfen der individuellen Beurteilung in der Frage, ob ihre Fähigkeiten den Mindestanforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen entsprechen.

Gemäß der nationalen Begutachtungsleitlinien und EG-Richtlinien ist bei Kraftfahrern der Gruppe 2 (LKW-Fahrer) ein strengerer Maßstab anzulegen. Hier weichen die Ausführungen allerdings etwas voneinander ab:

Nationale Begutachtungsleitlinien: „Wer als Diabetiker mit Insulin behandelt wird, ist in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden (http://www.bast.de/cln_033/nn_42640/SharedDocs/Publikationen/Begutachtungsleitlinien).

EG-Richtlinie: „Die Erteilung bzw. Erneuerung einer Fahrerlaubnis der Gruppe 2 für zuckerkrankes Fahrzeugführer kann in Betracht gezogen werden.“ (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:223:0031:0035:DE:PDF>).

(Details siehe Kapitel H 7.5)

Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter/in der Altenpflege

Ziel: Förderung und Erhalt der Lebensqualität

Für alte Menschen mit Diabetes ohne funktionelle und/oder kognitive Beeinträchtigungen und mit angemessener Lebenserwartung sind die gleichen Therapieziele wie bei allen Erwachsenen zu berücksichtigen.

Im Vordergrund steht im Alter aber die Vermeidung diabetesspezifischer Symptome. Unter diesem Gesichtspunkt sind die HbA1c-Zielwerte individuell festzulegen. Ein zentrales Therapieziel ist die strikte Vermeidung von Hypoglykämien.

Generell ist ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % sinnvoll.

Bei neu entdecktem Diabetes im Alter kann bei gesundem und fitemm Allgemeinzustand durchaus noch ein HbA1c-Ziel in Richtung 7 bis 7,5 % angebracht sein, während bei älteren multimorbiden Patienten mit eher kürzerer Lebenserwartung ein HbA1c-Ziel über 8 % noch tolerabel ist.

Folgende Aspekte sollten bei der Therapieplanung zusätzlich berücksichtigt werden:

- biologisches Alter (bzw. Lebenserwartung);
- kognitive und körperliche Fähigkeiten, Schulungsmöglichkeiten;
- Erfassung kognitiver, affektiver und (fein)motorischer Beeinträchtigungen mittels geriatrischem Basisassessment;
- Unterstützung der Betroffenen bzw. Kompensation von Beeinträchtigungen durch geeignete Bezugspersonen;

- Berücksichtigung der gesamten Medikation des Patienten;
- Berücksichtigung der Lebenssituation (z. B. wohnt allein oder im Pflegeheim).

Diabetische und geriatrische Komplikationen potenzieren sich häufig. Dazu zählen:

- Diabetische Polyneuropathien (erhöhtes Sturzrisiko, Immobilität);
- Harninkontinenz;
- Depression;
- Demenz;
- Visusreduktion, Exsikkosegefahr bei chronischer Hyperglykämie sowie Mangelernährung, Kachexie;
- Muskelschwund;
- Gebrechlichkeit.

Besonderheiten bei der medikamentösen Therapie

- Funktionseinschränkungen verschiedener Organe limitieren den Einsatz vieler oraler Antidiabetika.
- Kritisch können sein: Veränderung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der Medikation bei vorbestehenden schweren Organinsuffizienzen.
- Empfehlung: Metformin ist ein wirksames Medikament bei älteren Patienten mit Kriterien für das metabolische Syndrom. Es gibt keinen Grund für einen alterslimitierten Einsatz. Zu beachten sind vorhandene Kontraindikationen, die sich auch schleichend und sporadisch (z. B. kompensierte Niereninsuffizienz bei Exsikkose) einstellen können. Bei längerfristiger Therapie muss die regelmäßige Beobachtung des Patienten hinsichtlich des Neuauftretens von Kontraindikationen gewährleistet sein.
- Eine Insulintherapie ist auch bei älteren Patienten indiziert, wenn das individuelle Therapieziel mit OAD nicht erreicht wird. Bei Patienten, die unregelmäßig essen, ist manchmal eine Insulintherapie (mit Spritzen nach dem Essen) besser zu handhaben. Um im Pflegefall Hypoglykämien zu vermeiden sollte für die Pflegekraft ein Injektionsplan erstellt werden, der sich auf die Nahrungsaufnahme, bzw. auf die Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten bezieht. Ständige Plasmaglukosekontrollen sind dabei nicht notwendig. Zu beachten ist auch hier, dass bei fortschreitender Niereninsuffizienz der Insulinabbau verzögert wird und entsprechend niedrigere Insulindosen erforderlich werden.

8. Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement

Die Betreuung von Menschen mit Diabetes erfolgt auf verschiedenen Ebenen des Versorgungssystems. Neben der allgemeinmedizinischen Behandlung in Praxen existieren diabetesspezifische Angebote. Dies sind vor allem diabetologische Schwerpunktpraxen und Kliniken mit einem speziellen Diabetesangebot, darunter u. a. Fußambulanzen. Darüber hinaus sind in diesen spezialisierten und zum Teil von der Deutschen Diabetes Gesellschaft zertifizierten Zentren nach festgelegten Curricula diabetologisch fortgebildete Mitarbeiter (Schulungskräfte und andere Fachberufe im Gesundheitswesen) und ggf. psychologische oder sozialpädagogische Fachkräfte tätig. Kooperationen mit diabetesspezifischen medizintechnischen Diensten (Orthopädieschuhtechniker/-macher) müssen bestehen.

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen erfordert die effiziente Betreuung von Patienten mit Diabetes eine enge Zusammenarbeit aller Berufsgruppen, Einrichtungen und Sektoren (ambulant, stationär und Rehabilitation).

Spezifische Überweiskriterien für Patienten mit Typ-2-Diabetes werden im Folgenden zusammengefasst.

Hausärzte: Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)

Die Langzeitbetreuung bei Patienten mit **Typ-2-Diabetes**, die Dokumentation und die Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie rehabilitativer Maßnahmen erfolgt an erster Stelle durch den **Hausarzt** oder auch wahlweise durch den betreuenden diabetologisch qualifizierten **Internisten** oder den betreuenden **Diabetologen**.

Somit haben diese Personen in der medizinischen Grundversorgung eine Lotsenfunktion und übernehmen dementsprechend wichtige Koordinierungsaufgaben und das Nahtstellenmanagement. Bei der Wahl der hauptverantwortlich Versorgenden sind die Präferenzen der Betroffenen zu berücksichtigen.

Tabelle A. 15: Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung

Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung
• Untersuchung und Beratung des Patienten • Vereinbarung individueller Therapieziele zwischen Patient und Arzt • Basisschulung des Patienten – auch in Zusammenarbeit mit diabetologisch qualifizierten Mitarbeitern • Koordination und Dokumentation der Behandlung • Überweisungen an Kooperationspartner (u. a. Fachärzte, Psychotherapeuten, Podologen, Orthopädieschumacher, Arbeitsmediziner) • Koordination regelmäßiger Verlaufskontrollen (Augenuntersuchung, etc.) • Indikationsstellung und Organisation des Transfers in andere Behandlungsebenen (Diabetologische Schwerpunktpraxen, Akutklinik, Rehaklinik)

Diabetologisch qualifizierte Ärzte und diabetologische Schwerpunktpraxen

Bei folgenden Indikationen sollte eine Überweisung von Menschen mit Typ-2-Diabetes zu einem jeweils qualifizierten Facharzt und/oder in eine qualifizierte Einrichtung erfolgen:

(In den übrigen Fällen entscheidet der Arzt nach pflichtgemäßem Ermessen über eine Überweisung.)

a) Diabetologe/diabetologische Schwerpunktpraxis

- bei Nichterreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes oder der vereinbarten Blutdruckwerte;
- bei geplanter oder bestehender Schwangerschaft.

b) spezialisierte, zertifizierte Zentren für Fußkomplikationen/Fußambulanz (siehe [NVL Typ-2-Diabetes - Fußkomplikationen](#))

- ambulant spezialisiertes Zentrum/Fußambulanz:
 - bei Vorliegen einer Neuropathie oder Fußdeformitäten,
 - ggf. bei Vorliegen von akuten, unkomplizierten Fußläsionen (Wagner-Armstrong-Stadien 1 A/B und 2 A) bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren (traumatische Verletzung);
- spezialisiertes Zentrum mit angeschlossener stationärer Versorgungsmöglichkeit:
 - bei Vorliegen akuter, komplexer Fußläsionen (Wagner-Stadien 2 bis 5 und/oder Armstrong Grade B/C/D);
- spezialisierte Einrichtung mit Kompetenz in der Behandlung einer diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP):
 - umgehend bei Verdacht auf eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP).

Versorgung zur Prävention und Behandlung von Folgeerkrankungen

a) Neurologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- bei Überwiegen von motorischen statt sensiblen Ausfällen;
- bei rascher Entwicklung und Progredienz der Symptomatik;
- bei stark ausgeprägter Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung;
- bei Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage;
- bei Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten;
- bei Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das diabetische polyneuropathische Syndrom hinausgehen;
- bei Familienanamnese einer Neuropathie.

b) in Schmerztherapie erfahrener Arzt (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- spätestens nach sechs Wochen bei unzureichendem Ansprechen auf die Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie;
- bei unklaren oder therapieresistenten Schmerzen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie.

c) Kardiologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- bei Verdacht auf eine strukturelle Herzerkrankung (siehe auch [NVL Chronische KHK](#) und [NVL Herzinsuffizienz](#)).

d) Gastroenterologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- bei progredient verlaufenden gastrointestinalen Beschwerden oder solchen, welche mit neu aufgetretenen Warnsymptomen einhergehen, zum Ausschluss struktureller und/oder infektiöser Erkrankungen mithilfe einer gezielten Funktionsdiagnostik;
- bei länger andauernden Beschwerden, die subjektiv belastend sind und auf einfache therapeutische Maßnahmen wie z. B. Ernährungsumstellung nicht ansprechen.

e) Urologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- bei komplizierter diabetischer Zystopathie;
- bei rezidivierenden Harnwegsinfekten;
- bei komplexen sexuellen Funktionsstörungen.

f) Psychiater/Psychotherapeut/Nervenarzt (siehe [S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression](#))

- bei unklarer psychiatrischer Differenzialdiagnose;
- bei schwerer Depression und/oder akuter Selbst- oder Fremdgefährdung bei psychotischen Symptomen oder depressivem Stupor;
- bei depressiven Symptomen, welche nach spätestens sechs Wochen keine ausreichende Besserung zeigen;
- bei Therapieresistenz, Problemen bei der antidepressiven Pharmakotherapie und/oder in einer Psychotherapie.

g) Augenarzt (siehe [NVL Typ-2-Diabetes - Netzhautkomplikationen](#))

- Eine augenärztliche Untersuchung auf das Vorliegen einer Retino- und/oder Makulopathie soll erfolgen bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes.
- augenärztliche Kontrolluntersuchung in mindestens jährlichen Abständen;
- sofort bei akuter Visusminderung.

h) Nephrologe (siehe [NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter](#))

- bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung;
- bei Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie;
- bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² zur Diagnostik der zugrundeliegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen;
- zur Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nichtdiabetische Nephropathie, soweit diese klinisch relevant ist;
- bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Stationäre Versorgung

Bei folgenden Indikationen sollte eine Einweisung in ein Krankenhaus mit fachdiabetologischer Abteilung zur stationären Behandlung erfolgen:

- bei Notfallindikation (in jedes Krankenhaus);
- bei bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen;
- bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele durch die Diabetesschwerpunktpraxis;
- bei schweren speziellen Stoffwechselentgleisungen (z. B. häufige nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen);
- bei Verdacht auf einen infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese oder bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation.

Rehabilitative Versorgung

Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden:

- bei drohender oder eingetretener Teilhabestörung (z. B. Erwerbstätigkeit, Mobilität, Selbstversorgung);
- bei Vorliegen von Komplikationen oder Begleiterkrankungen, die ein multiprofessionelles therapeutisches Konzept erfordern;
- bei ungünstigen Lebensverhältnissen, die eine ausreichende Versorgung in ambulanten Strukturen unmöglich machen;
- bei Vorliegen von Hinweisen, dass Ess- und andere Verhaltensstörungen eine spezifische Rehabilitation angebracht erscheinen lassen.

H. Hintergrund und Evidenz

H 1. Definition, Pathophysiologie und Klassifikation des Typ-2-Diabetes

H 1.1 Definition

Als **Diabetes mellitus** bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems (siehe NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]).

Als **Typ-2-Diabetes** wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist (siehe NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]).

H 1.2 Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden chronische Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Hyperglykämie zusammengefasst. Ursachen sind unzureichende Insulinsekretion, unzureichende Insulinwirksamkeit (Insulinresistenz) oder beide Störungen gemeinsam. Außer dem Glukosestoffwechsel sind auch der Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel und in deren Folge zahlreiche Körperfunktionen betroffen. Typische Komplikationen entwickeln sich infolge der Makroangiopathie am Herzen, am Hirn und an den Extremitäten, infolge der Mikroangiopathie an den Augen, den Nieren und am Nervensystem (siehe AKdÄ, 2009 [16]).

Dem Typ-2-Diabetes mellitus liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde. Letztere ist dadurch gekennzeichnet, dass bei Krankheitsbeginn die Insulinsekretion nach einem Sekretionsreiz in der Frühphase verspätet und unzureichend eintritt, während der Insulinspiegel des Blutes basal und in der Spätphase normal oder sogar erhöht sein kann (Hyperinsulinämie). Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt die endogene Insulinsekretion um ca. 4 %/Jahr ab und kann in der Spätphase zum Erliegen kommen [55-57].

Der Typ-2-Diabetes mellitus beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Zur Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes kommt es unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren, die häufig in Form eines **metabolischen Syndroms**¹ vorliegen (siehe hierzu Tabelle 2: „Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes mellitus“).

¹ Nach der Definition der International Diabetes Federation, 2005 [58] liegt ein metabolisches Syndrom vor, bei Vorliegen von viszeraler Adipositas (Bauchumfang bei Männern > 94 cm und Bauchumfang bei Frauen > 80 cm) und mindestens zwei der weiteren Merkmale:

- erhöhte Triglyzeridwerte (mindestens 150 mg/dl bzw. 1,7 mmol/l) bzw. bereits eingeleitete Behandlung zur Absenkung der Triglyzeride;
- erniedrigtes HDL-Cholesterin (Männer < 40 mg/dl bzw. 1,03 mmol/l und Frauen < 50 mg/dl bzw. 1,29 mmol/l) bzw. eine bereits eingeleitete Therapie zur Anhebung des HDL-Cholesterins;
- Bluthochdruck (systolisch > 130 mmHg oder diastolisch > 85 mmHg) bzw. eine bereits behandelte Hypertonie;
- erhöhte Nüchternplasmaglukosespiegel (> 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l) oder ein bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes.

Tabelle 2: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes mellitus

(AkdÄ, 2009 [16] nach Schulze et al., 2007 [59], Tabelle A. 1 der Kurzfassung)

familiäre Belastung
höheres Lebensalter
Lebenstilfaktoren sozialer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme, fettreiche Kost, Rauchen
Metabolisches Syndrom Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Taillenumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie*, Hypertonie
Medikamente, die den Glukosestoffwechsel verschlechtern
Gestationsdiabetes
Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen

* Merkmal nur in Definition der WHO

Wichtigster Einzelfaktor ist die **Adipositas**, besonders wenn eine viszerale Fettverteilung mit Hepatosteatose vorliegt. Adipositas, Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie sind mit Insulinresistenz assoziiert. Dadurch kann eine zunächst kompensierte Insulinresistenz so verstärkt werden, dass bei prädisponierten Personen die Kompensationsfähigkeit der ohnehin gestörten Insulinsekretion überfordert ist.

Die essenzielle **Hypertonie** ist gleichfalls mit Insulinresistenz assoziiert. Sie weist auf eine hohe Wahrscheinlichkeit der späteren Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus hin. Sie ist aber kein pathogenetisch wirksamer Faktor (Manifestationsfaktor).

Erfolgreiche Behandlung der Manifestationsfaktoren und des damit assoziierten metabolischen Syndroms, besonders durch Umstellung der Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts stellt auch die Grundlage der Diabetestherapie dar. Bei guter Mitarbeit des Patienten kann es darunter in den Anfangsstadien gelingen, die Progression der Erkrankung zu verzögern.

H 1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Es gibt zurzeit unterschiedliche Angaben zur Prävalenz des Diabetes in Deutschland. Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts, die die Diabetesprävalenz repräsentativ für Deutschland von Personen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern [60].

Der KORA-Survey 2000 mit Beschränkung auf ein Alterskollektiv von 55 bis 74 Jahre beschreibt eine Prävalenz von 9 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen und postuliert eine etwa gleiche Größenordnung für unerkannten Diabetes [61].

Mit 80 bis 90 % handelt es sich bei den diagnostizierten Krankheitsfällen überwiegend um einen Typ-2-Diabetes [62].

Der **Typ-2-Diabetes mellitus** beginnt in aller Regel symptomarm. Aufgrund epidemiologischer Studien kann man extrapolieren, dass die Stoffwechselstörungen viele Jahre vor Stellung der klinischen Diagnose beginnen können. Der Manifestationsgipfel (maximale Inzidenz) liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz bei 65 bis 74 Jahren. Das Manifestationsalter des Typ-2-

Diabetes ist assoziiert mit der allgemeinen Zunahme von abdominaler Adipositas und Bewegungsmangel.

Begleit- bzw. Folgeerkrankungen liegen bereits bei Diagnose eines Typ-2-Diabetes in einem großen Ausmaß vor. Bei 449 444 Patienten mit Typ-2-Diabetes im DMP-Nordrhein war die mit Abstand am häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie (83,8 %), gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung (65,2 %), der koronaren Herzkrankheit (27,1 %), der arteriellen Verschlusskrankheit (10,0 %), chronischer Herzinsuffizienz (8,0 %), Herzinfarkt (6,9 %), Schlaganfall (5,8 %) sowie den diabetischen Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie (20,4 %), Retinopathie (10,7 %) und Nephropathie (9,9 %) [63].

Das **Makroangiopathie-Risiko** wird neben dem Diabetes durch weitere Faktoren beeinflusst, wie Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck, häufig als metabolisches Syndrom zusammengefasst. Etwa 80 % aller Menschen mit Typ-2-Diabetes entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, die mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen.

Menschen mit Typ-2-Diabetes sind aber ebenso wie solche mit Typ-1-Diabetes auch dem Risiko von **Mikroangiopathie** und **Neuropathie** ausgesetzt. Die häufig vorbestehende Hypertonie begünstigt die Entwicklung der Mikroangiopathie, besonders in der Niere. Altersbedingt verläuft die **Retinopathie** bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufiger unter dem Bild einer Makulopathie als unter dem Bild einer proliferativen Retinopathie. Bei Typ-2-Diabetes wurde eine Prävalenz der diabetischen Neuropathie von 13 bis 46 % berichtet. Eine diabetische Neuropathie kann, insbesondere in Kombination mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, zum diabetischen Fußsyndrom führen. Im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK waren 2,8 % der Patienten betroffen [64]. Eine Amputation an der unteren Extremität war bei 1,5 % [64] bzw. 0,8 % im DMP-Nordrhein [63] angegeben. Nach der diabetischen Neuropathie sind die diabetische Retinopathie und/oder Makulopathie die zweithäufigsten mikrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus in Deutschland. Schwerwiegendste Komplikation einer diabetischen Retinopathie ist die Erblindung. Im DMP-Nordrhein sind 0,3 % der Patienten betroffen [63]. Im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK waren es 0,1 % [65].

Alle Begleit- und Folgeerkrankungen hängen neben dem Alter stark mit der Erkrankungsdauer zusammen. So betrug im DMP-Nordrhein 2009 die Prävalenz der diabetischen Retinopathie 5 % bei einer Diabetesdauer ≤ 6 Jahre und 26 % bei einer Diabetesdauer ≥ 11 Jahre [66].

Aufgrund der Morbidität an Vorläufer- und Folgeerkrankungen wird die Lebenserwartung eingeschränkt. In einer Studie in der Region Augsburg betrug der gemessene Verlust an Lebensjahren in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status bei Menschen mit Diabetes zwischen 5 und 8 Jahren [67].

Ob durch die Einführung von Disease Management Programmen die Morbidität und Mortalität von Menschen mit Diabetes gesenkt werden konnte, ist wissenschaftlich aktuell nicht zu entscheiden. Es gibt widersprüchliche Befunde – randomisierte Studien fehlen weitgehend (siehe [68]).

H 1.4 Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus

Nach einem Vorschlag der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (American Diabetes Association – ADA) [69] und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [70] wird die frühere Klassifizierung des Diabetes mellitus, die sich an klinischen und therapeutischen Merkmalen orientierte, durch eine ausschließlich ätiologisch begründete Klassifizierung ersetzt.

Unterschieden werden der **Typ-1-Diabetes** (ursprünglich IDDM, insulinabhängiger Diabetes mellitus), der **Typ-2-Diabetes** (früher NIDDM, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus), **eine größere Gruppe seltener anderer spezifischer Diabetestypen** und der **Gestationsdiabetes** (siehe Tabelle 3: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus). Der Typ-2-Diabetes stellt mit 80 bis 90 % die größte Gruppe in der Erwachsenenbevölkerung dar [62].

Tabelle 3: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus

(nach ADA Expert Committee [71])

Typ-1-Diabetes mellitus (B-Zellzerstörung, die gewöhnlich zum absoluten Insulinmangel führt) 1. immunologisch bedingt 2. idiopathisch
Typ-2-Diabetes mellitus (kann von vorherrschender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu vorherrschender Insulinsekretionsstörung mit Insulinresistenz reichen)
Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus a. genetische Störungen der Beta-Zellfunktion b. genetische Störungen der Insulinwirkung c. Krankheiten des exokrinen Pankreas d. Endokrinopathien e. medikamentös oder chemisch induziert f. infektiös g. seltene Formen des immunologisch bedingten Diabetes mellitus h. andere genetische, manchmal mit Diabetes mellitus assoziierte Syndrome
Gestationsdiabetes

Der LADA (Latent Adult Autoimmune Diabetes) ist die prävalente Form des Typ-1-Diabetes in Europa (9,7 % der Erwachsenen mit Diabetes) [72].

Diese häufigen Diabetestypen unterscheiden sich nicht nur ätiologisch, sondern auch durch ihr klinisches Bild und die Therapieerfordernisse.

Beim Typ-2-Diabetes mellitus hat sich die zusätzliche Unterscheidung in Patienten mit und ohne Adipositas klinisch bewährt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Merkmale des Typ-1-Diabetes und des Typ-2-Diabetes

Merkmal	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Erblichkeit	gering	stark
Gene	HLA-assoziiert mit Insulinlocus assoziiert	genetisches Risiko abhängig von Genpolymorphismen (z. B.: PPAR γ , HNF1 alpha/4 alpha, Kir6.2, TCF7L2, mitochondriale Gene) [73]
Pathogenetische Hauptprinzipien	Insulitis mit Betazellzerstörung und Insulinmangel	Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion
Immunphänomene	in der Regel vorhanden, Antikörpernachweis	fehlen
Metabolisches Syndrom	in der Regel fehlend	meist vorliegend
Manifestationsalter	etwa zur Hälfte Kinder und Jugendliche	meist mittleres bis höheres Lebensalter
Klinische Manifestation	meist innerhalb Tagen bis Wochen	schleichend über Jahre
Stoffwechsel	oft labil, zur Ketose neigend	meist stabil mit Dyslipoproteinämie
Komplikationen		
Akute	therapiebedingte Hypoglykämien diabetisches Koma	selten Ketose, hyperosmolares und diabetisches Koma, therapiebedingte Hypoglykämien
Chronische	Makroangiopathie Neuropathie Mikroangiopathie diabetisches Fußsyndrom	Makroangiopathie Neuropathie Mikroangiopathie diabetisches Fußsyndrom

H 1.5 Zur Problematik der Definition des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes ist eine phänotypisch sehr variable Stoffwechselerkrankung mit unterschiedlich schwer ausgeprägter Störung der **Insulinwirkung (Insulinresistenz) und der Insulinsekretion (Beta-Zell-Defekt und -Mangel)**. Die Patienten sind häufig übergewichtig und es besteht eine starke genetische Determinierung.

Zur Bestimmung, ob eine Person einen Diabetes mellitus hat oder nicht, können mehrere Größen dienen:

1. eindeutige Symptome einer Hyperglykämie;
2. Erhöhung der Nüchternplasmaglukose;
3. übermäßig starker Anstieg der Plasmaglukose nach einem Essen bzw. einer definierten Glukosebelastung (oraler Glukose-Toleranz-Test mit 75 g Glukose);
4. erhöhtes glykiertes Hämoglobin (HbA1c) als Langzeitparameter der Glukoseverwertung.

Für die Größen 2 bis 4 gilt, dass eine Erhöhung immer dann eindeutig einen Diabetes mellitus anzeigt, wenn einer der Parameter eindeutig über dem jeweils definierten Grenzbereich liegt und dieser oder ein weiterer Parameter den Diabetes bestätigt.

Zwischen „normal“ und „diabetisch“ besteht ein fließender Übergang, wobei nach Präventionsstudien bei ca. 5 bis 10 % der Menschen mit gestörter Glukoseverwertung pro Jahr sich ein Typ-2-Diabetes manifestiert. Man weiß, dass, je niedriger die Werte innerhalb des Grenzbereiches liegen, sich umso seltener ein Diabetes im Laufe des weiteren Lebens manifestieren wird und umgekehrt. **Es handelt sich also um eine probabilistische Aussage in Bezug auf diesen Grenzbereich.**

Eine gestörte Glukoseverwertung muss nicht zwangsläufig in einen Diabetes münden. Sowohl die frühe Manifestation des Diabetes als auch die Glukoseverwertungsstörung kann durch Reduktion von beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. durch Lebensstiländerung) häufig rückgängig gemacht werden.

Menschen mit eingeschränkter Glukosetoleranz haben bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wobei nicht eindeutig geklärt ist, ob in diesem Stadium der Stoffwechselstörung eine frühzeitige Intervention den natürlichen Verlauf von Folgekrankheiten des sich später manifestierenden Diabetes verhindert oder verzögert.

Die Festlegung der diagnostischen Kriterien für einen Diabetes mellitus (= chronische Hyperglykämie!) ist ebenso problematisch wie für andere biologische Messgrößen (Blutdruck, Lipidwerte etc). Welche therapeutischen Schritte aus der Diagnose eines Diabetes mellitus gezogen werden, hängt von einer Vielzahl individueller Faktoren ab.

Zu den verschiedenen Diagnosealgorithmen bei Typ-2-Diabetes siehe Kapitel H 3. Diagnostik.

H 2. Therapieziele

H 2.1 Definition der Begriffe Zielwerte, Zielkorridore und Therapieziele

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der Vielfalt von Einflussfaktoren und zu beachtenden Konditionen (Multimorbidität, Alter) dazu entschieden, nicht mehr von einem Zielwert auszugehen. Vielmehr wurde ein Zielkorridor festgelegt, in dem sich medizinisch optimal die Behandlung mit ihrem Ergebnis widerspiegeln soll. Dieser ist sowohl durch Studien belegt als auch durch Extrapolation aus Studien abgeschätzt. Da zudem sehr individuelle Momente (Patientenpräferenz, besonders andere Erkrankungen etc.) bei Einzelnen als einflussnehmende Größen hinzukommen können, ist unter Kenntnis des Zielkorridors ein auf den individuellen Patienten bezogener „individueller Zielwert“ auszumachen.

„Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab.

Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten ausgemachte „**individuell vereinbarte Therapieziel**“, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu ausgemacht werden, also sich verändern.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.

Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel **zu finden**.

H 2.2 Allgemeine Therapieziele

Allgemeine Therapieziele dieser Leitlinie sind für Menschen mit Typ-2-Diabetes im Hinblick auf verminderte Morbidität, ggf. Mortalität und Erreichen von möglichst gutem Wohlbefinden, ein Optimum an Behandlung zu erreichen.

Dies sollte unter der Prämisse geschehen, dass Behandlungsziele individuell mit dem Patienten unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden (mit Ausdrucksformen über absoluten Nutzensgewinn bzw. Schadenreduktion) vereinbart werden. Dabei ist es selbstverständlich, dass das individuelle Ziel des Patienten von den ärztlichen Empfehlungen abweichen kann. Dies zu respektieren kann helfen, die Stigmatisierung von Menschen mit Diabetes abzubauen.

Im Folgenden werden allgemeine Therapieziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes stichpunktartig zusammengefasst (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

(nach NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54], Tabelle A. 2 der Kurzfassung)

Es können folgende Behandlungs- und Therapieziele unterschieden werden, die von Alter und Begleiterkrankungen abhängen:
• Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität • Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung • Verminderung eines Krankheitsstigmas • Behandlungszufriedenheit • Förderung der Therapieadhärenz • Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen • Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie) • Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms • Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung • Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten • Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) • Reduktion von Morbidität und Mortalität

Aus der Situation zwischen pathophysiologischen Beobachtungen auf der einen, eher ernüchternden Erkenntnissen aus Interventionsstudien auf der anderen Seite, sowie unter Berücksichtigung der spezifischen Situation des jeweiligen Patienten, ergeben sich unterschiedliche Kategorien für Therapieempfehlungen:

1. nach epidemiologischen Daten optimale Zielwertkorridore;
2. innerhalb dieser Korridore auf der Grundlage von Evidenz aus Interventionsstudien eher anzustrebende Bereiche;
3. individuell mit den Patienten zu vereinbarende Therapieziele. In diese fließen zusätzlich Patientenpräferenz, zu erwartende Lebenserwartung sowie Wertung von Nutzen und Nebenwirkungen durch die Patienten mit ein.
4. Die so gefundenen Therapieziele können nur dann als legitimiert gelten, wenn sie unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden zustande gekommen sind. Dies setzt voraus, dass Nutzen und Schaden in natürlichen Zahlen dargestellt werden. Angaben zur relativen Risikoreduktion sollen hier nicht verwendet werden.

Die Stellung der Diagnose eines Diabetes mellitus stellt nicht selten eine schwere erlebte Lebenseinschränkung dar und führt häufig zu Widerständen in der Akzeptanz der Krankheit, beispielsweise durch Unterlassen der notwendigen Medikation, das bewusste Essen von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln etc. Dies ist immer zu bedenken, wenn den Patienten therapeutische Vorschläge gemacht werden, die als Einschränkung erlebt werden können. Es empfiehlt sich daher, eine Strategie des Aushandelns und der langsamen Therapieeskalation, begleitet über viele gemeinsame Gespräche zwischen Arzt und Patient, einzuschlagen.

Die Therapieziele sollen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes individualisiert werden und es soll eine Priorisierung des Behandlungsvorgehens stattfinden. Priorisierung und Therapieziele hängen unter anderem ab von Morbidität, Alter und Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und sozialer Diskriminierung (z. B. Probleme auf dem Arbeitsmarkt, Berufseinschränkungen) der Menschen mit Diabetes.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-1 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden: • Lebensstil • Glukosestoffwechsel • Lipidstatus • Körpergewicht • Blutdruck [AKdÄ, 2009 [16] EK IV; ADA, 2006 [74]; DDG, 2009 [24]; NZGG, 2003 [75]; ADA, 2010 [76] EK IV]	↑↑↑ (starker Konsens)
2-2 Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen unter anderem ab von: • Patientenpräferenz • (Ko-)Morbidität • Alter und Lebenserwartung • Lebensqualität • sozialen und kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation)	Statement (starker Konsens)
2-3 Die Behandlungsziele sollten individuell mit dem Patienten unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden (mit Angaben über absoluten Nutzengewinn bzw. Schadensreduktion) vereinbart werden. [Expertenkonsens EK IV]	↑ (starker Konsens)
2-4 Individuell mit dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollten im Laufe der Behandlung mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen erneut verfolgt oder korrigiert werden. [Expertenkonsens EK IV]	↑ (starker Konsens)
2-5 Die individuell mit dem Patienten vereinbarten Therapieziele oder deren eventuell begründetes Nichtzustandekommen sollten – nachvollziehbar für Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patient – dokumentiert (z. B. DMP, Gesundheitspass Diabetes) werden. [AKdÄ, 2009 [16] EK IV; Leitliniengruppe Hessen, 2007 [29] EK IV – mod.]	↑ (starker Konsens)

Eine nachvollziehbare Dokumentation der zwischen Patient und Arzt vereinbarten individuellen Behandlungsziele wäre wünschenswert, jedoch ist dies in der Realität (besonders bei geriatrischen Patienten) nicht immer zu erreichen. Aus diesem Grund wurde für Empfehlung 2-5 nur der Empfehlungsgrad B (= ↑) vergeben.

Vereinbarung der Therapieziele in gestufter Form zwischen Patient und Arzt (Shared Decision Making)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-6 Aufgrund der für die Betroffenen nicht selten als schwere Lebenseinschränkung erlebten Diagnose des Typ-2-Diabetes sollte eine Strategie der gemeinsamen Entscheidungsfindung und der langsamen Therapieeskalation verfolgt werden. [Benjamin et al., 1999 [77], Olivarius et al., 2001 [78], Greenfield et al., 1998 [79], Pill et al., 1998 [80]]	↑ (starker Konsens)

Die Vereinbarung von Therapiezielen mit dem Patienten wird heute oft als sogenanntes „Shared-Decision-Making“ bezeichnet. Über die Wirksamkeit eines solchen Vorgehens im Vergleich zur herkömmlichen „Verordnung (in Form von Anordnung)“ gibt es nur sehr wenige Studien, die die Auswirkungen auf medizinische Zielwerte, z. B. den HbA1c, untersucht haben.

Die Arbeitsgruppe von Greenfield zeigte in einer Untersuchung ambulant betreuter Menschen mit Diabetes, dass die Interventionsgruppe mit aktiv gestaltender Einbeziehung des Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der HbA1c-Werte erbrachte [79].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe um Benjamin und Kollegen. In dieser Studie wurden zunächst Ärzte und Pflegepersonal in Gesprächsführung unterrichtet. In der anschließenden, 15-monatigen kontrollierten Studie mit 144 Menschen mit Typ-2-Diabetes fanden sich nur in der Interventionsgruppe signifikant verbesserte HbA1c-Werte (Vergleich: Betreuung durch geschultes versus nicht geschultes Personal) [77].

In einer Arbeit von de Fine Olivarius und Kollegen wurde dem regulären Diabetesmanagement eine individualisierte, zielorientierte Patientenbetreuung gegenübergestellt. Auch hier kam es nur in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes [78].

Die Arbeitsgruppe um Pill führte eine clusterrandomisierte Studie mit 2 x 15 Praxen durch, in der geprüft wurde, ob bei schlecht eingestellten Menschen mit Typ-2-Diabetes Ärzte und medizinisches Personal, die in patientenzentrierter Kommunikation geschult worden waren, eine nennenswerte Verbesserung des HbA1c erreichen. In dieser Studie fanden sich allerdings keinerlei Effekte auf den HbA1c-Wert, da nach 2 Jahren nur noch 19 % der Teilnehmer diese aufwendigere Art der Beratung anwendeten [80].

H 2.3 Spezifische Therapieziele

Studiendaten aus Deutschland (KORA/MONICA-Studie) machen deutlich, dass das Vorhandensein eines Diabetes mellitus entscheidenden Einfluss auf die mittlere Lebenserwartung hat. Männer mit Diabetes zeigten im Vergleich zu Männern ohne Diabetes einen Verlust an Lebenszeit von 4 bis 7 Jahren. Bei Frauen mit Diabetes liegt die Lebenserwartung um 5 Jahre niedriger als bei Frauen ohne Diabetes. In anderen europäischen Ländern wurden vergleichbare Daten zur Übersterblichkeit bei Diabetes gefunden [67].

Geschätzt bedingt diese Übersterblichkeit bei Diabetes einen Verlust von etwa 6 bis 10 % der normalen Lebenserwartung – in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status und vom Lebensalter bei Diagnosestellung.

Ursächlich dafür sind bei Typ-2-Diabetes vor allem die chronischen Komplikationen in Form der Makroangiopathie, der Mikroangiopathie und der Neuropathie, während akute Komplikationen (hyperglykämisches Koma und therapiebedingte Hypoglykämien) eine untergeordnete Rolle spielen [81-83]. Die Kenntnis dieser Ursachen (siehe unten) ist wichtig für das Therapiekonzept.

Ebenso wichtig wie die Behandlung des Kohlenhydratstoffwechsels ist die Therapie der vaskulären Risikofaktoren (metabolisches Syndrom mit Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas). Siehe hierzu auch die Ausführungen in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Koronare Herzkrankheit [84].

H 2.3.1 Plasmaglukose versus HbA1c zur Kontrolle des Stoffwechsels bei Menschen mit Diabetes

Der Typ-2-Diabetes verläuft sehr lange, möglicherweise sogar über Jahre unbemerkt. Erst wenn zu weiten Teilen des Tages die Plasmaglukosewerte über etwa 250 mg/dl (13,9 mmol/l) (HbA1c um 9,5 %) liegen, kommt es zu Symptomen wie Schwäche, leichte Ermüdbarkeit und häufiges Wasserlassen.

Bei der Behandlung des Diabetes mellitus wird als langfristiger Stoffwechselparameter der HbA1c-Wert benutzt, um die Höhe der Plasmaglukose über einen längeren Zeitraum zu bestimmen.

Da der HbA1c-Wert Ausdruck einer Plasmaglukoseexposition der Erythrozyten über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen ist, können kurzfristige Stoffwechselveränderungen oder die Wirksamkeit einer Therapieanpassung kaum beurteilt werden.

Zur alternativen Nutzung der Uringlukoseselbstmessung siehe Kapitel H 5.1.1 „Plasmaglukoseselbstmessung“.

Orientierend gelten folgende normnahen Plasmaglukosewerte in Abhängigkeit von Alter, Komorbidität und individuell vereinbarten Therapiezielen als optimierende Richtwerte: Nüchtern- und präprandiale Plasmaglukose 100 bis 125 mg/dl (5,6 bis 6,9 mmol/l); postprandiale Plasmaglukose 140 bis 199 mg/dl (7,8 bis 11,0 mmol/l).

Orientierend bedeutet in diesem Zusammenhang nicht, dass die entsprechenden Werte erreicht werden sollen, sondern nur, dass diese Werte den Patienten orientierend darüber informieren, welche Plasmaglukosezielkorridore im normnahen Bereich liegen. Genauere Zielwerte für Patienten, deren Plasmaglukose gemessen wird, sollen von individuellen Faktoren wie Komorbidität, Lebenserwartung, Hypoglykämieeigung etc. abhängig gemacht werden und sind somit in Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell festzulegen. In Abhängigkeit von Alter und Komorbidität können individuell vereinbarte Therapieziele deutlich darüber liegen.

Die angegebenen Wertebereiche sind in Analogie zur Plasmaglukose bei Menschen ohne Diabetes entstanden. Dabei sind zur Vermeidung von Hypoglykämien für Menschen mit Diabetes im unteren und oberen Bereich des Korridors eher höhere Werte angegeben. Diese Wertebereiche sind allerdings nicht durch Studienevidenz belegt.

Bei der Beurteilung der Stoffwechseleinstellung zählen der erreichte HbA1c-Werte und ggf. die Symptommfreiheit, wenn diese das „individuell vereinbarte Therapieziel“ waren. Sie sind die entscheidenden Zielgrößen der Behandlung, nicht einzelne Plasmaglukosewerte. Plasmaglukosewerte dienen allein der Therapieadaptation zu Beginn einer Therapie oder wenn die Therapieziele nicht erreicht wurden und die optimale Therapie noch gefunden werden muss.

Tritt der Typ-2-Diabetes in sehr hohem Lebensalter auf oder ist die Lebenserwartung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgrund anderer Erkrankungen stark vermindert, kann man vertreten, dass als zwischen Patient und Arzt individuell vereinbartes Therapieziel die Symptommfreiheit, also die Vermeidung hoher Plasmaglukosewerte und entsprechend einem HbA1c-Wert etwa 8,5 bis 9,0 % definiert wird. Die Begründung hierfür ist, dass Komplikationen eines Diabetes – liegen sie nicht schon bei Diagnosestellung vor – meist mehrere Jahre (5 bis 7 Jahre) brauchen, um zu einem klinischen Problem zu werden.

Solche Abweichungen sollen aber immer nur nach vollständiger und für den Patienten verständlicher Aufklärung zu Nutzen (Absoluter Nutzensausdruck) und Schaden bzw. unerwünschten Wirkungen vereinbart werden.

H 2.3.2 Orientierungsgrößen der Therapieziele: HbA1c

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-7 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden: • Patientenpräferenz nach Aufklärung • Alter und (Ko-)Morbidity • Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der einzusetzenden Therapie [AKdÄ, 2009 [16] EK IV; ADA, 2006 [74]; DDG, 2009 [24]; NZGG, 2003 [75]]	↑↑ (starker Konsens)

Antihyperglykämische Einstellung zur Prävention von Mikro- und Makroangiopathie

In einer epidemiologischen Untersuchung an Patienten der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigte sich eine **deutliche Assoziation zwischen dem Surrogatparameter HbA1c und mikro- sowie makrovaskulärem Risiko** [85]. Auch andere epidemiologische Studien weisen hierauf hin [86-92]. Ein **Schwellenwert des HbA1c** für das Auftreten eines Risikos wird weder bei Menschen mit Typ-1- noch mit Typ-2-Diabetes beobachtet.

Klinische Studien zeigen, dass bei intensiverer Glukosesenkung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin eine Reduktion **mikrovaskulärer Komplikationen** zu erreichen ist, allerdings um den Preis von Gewichtszunahme und Hypoglykämien [93-96]. In der Kumamoto-Studie wurde bei intensiverer Insulintherapie von jungen normgewichtigen Japanern eine Verminderung von Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie beobachtet. In der UKPDS beruhte der Effekt vor allem auf einer Reduktion von Retinopathie, in der ADVANCE-Studie auf einer Reduktion von Nephropathie. Für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus liegen ähnliche Ergebnisse vor [97].

Bisherige kontrollierte klinische Studien zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie konnten, mit Ausnahme einer Teilstudie der UKPDS zur Behandlung adipöser Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Metformin [98], keine Senkung des Risikos für **makrovaskuläre Ereignisse** in Einzelstudien nachweisen. So fand sich bei stärkerer Senkung der Plasmaglukose mit anderen oralen Antidiabetika und/oder Insulin weder in den kontrollierten Studien der UKPDS, noch in neueren Studien, die sehr niedrige HbA1c-Werte erzielten (ACCORD-Studie: 6,4 %, ADVANCE-Studie: 6,5 %, ORIGIN-Studie: 6,2 % (Insulin glargin-Arm) und 6,5 % (Standard-Arm)), eine signifikante Verminderung makrovaskulärer Endpunkte [94; 96; 99; 100].

Es liegen mehrere systematische Übersichtsarbeiten zum Thema „intensivere Senkung der Plasmaglukose“ und deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse vor. Zwei Metaanalysen zeigten eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte sowie eine Reduktion der KHK-Ereignisse [101; 102]. Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Apoplex gezeigt. Die Ergebnisse wurden jedoch methodisch kritisiert, da keine Untersuchung der Bias-Risiken der eingeschlossenen Studien vorgenommen wurde und eine ausgeprägte klinische Heterogenität vorlag [103].

Eine andere Metaanalyse über vier Studien (ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT-Studie) konnte die Ergebnisse jedoch bestätigen. Unter einer stärkeren Senkung der Plasmaglukose konnte eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt) um 9 % (HR 0,91, 95 %-CI: 0,84 bis 0,99) erreicht werden, welche vor allem durch eine 1,3 %ige (ARR) Senkung des Risikos für Myokardinfarkte erreicht wurde.

Die absolute Risikoreduktion betrug nach einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 [102] 1,3 % zugunsten der intensiveren Senkung der Plasmaglukose. In neueren und methodisch besseren Metaanalysen [104-106] konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität gefunden werden. Das relative Risiko für schwere Hypoglykämien war nach

intensiverer Senkung der Plasmaglukose gegenüber der weniger intensiven fast um das Dreifache erhöht (HR 2,48, 95 %-CI: 1,91 bis 3,21) [103; 107]. Demnach konnte metaanalytisch der Nutzen einer intensiveren Senkung der Plasmaglukose auch auf makrovaskuläre Endpunkte – wenn auch geringer ausgeprägt als bei den mikrovaskulären Ereignissen – zumindest teilweise gezeigt werden.

Im Gegensatz zur ADVANCE-Studie wies die intensiv behandelte Gruppe der ACCORD-Studie eine Erhöhung der Gesamtmortalität auf [108]. Die Ursachen dafür sind unbekannt. Einschlägige Kommentare sind spekulativ [109]. Positive Effekte auf die makrovaskulären Komplikationen des Diabetes wurden in Langzeitstudien mit multiplem Therapieansatz beobachtet, in denen ein risikomindernder Lebensstil mit Senkung eines erhöhten Körpergewichts, erhöhter körperlicher Aktivität, Verzicht auf das Rauchen, einer angemessenen Ernährung und möglichst guter Stoffwechseleinstellung sowie Therapie von Hypertonie und Dyslipoproteinämie die wesentlichen Therapieelemente waren [110]. Folglich muss angenommen werden, dass außer der Plasmaglukose zusätzliche Einflussfaktoren (siehe auch Tabelle 2: „Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes mellitus“ in Kapitel H 1. 2), die das kardiovaskuläre Risiko charakterisieren, eine wesentliche Rolle spielen [111; 112].

Präventiven Maßnahmen wie z. B. der körperlichen Aktivität, Gewichtsreduktion, Behandlung von Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (siehe [84]) wird daher zur Vermeidung **makrovaskulärer Komplikationen** eine vorrangige Bedeutung zugemessen, während das wesentliche langfristige Ziel der antihyperglykämischen Therapie in der Verminderung **mikrovaskulärer Ereignisse** besteht.

Die in klinischen Studien gezeigte mögliche Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen, bilden die Grundlage der Empfehlung für einen **HbA1c-Korridor von 6,5 bis 7,5 %** [24; 30; 75; 113-116] (siehe Tabelle 7).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-8 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden. [AKdÄ, 2009 [16] (EK IV); ADA, 2010 [76] (Empfehlungsgrad A); CDA, 2009 [117] (Empfehlungsgrad A-B)]	↑↑↑ (starker Konsens)

Prinzipiell sollte das therapeutische Ziel von nahe 6.5 % mit dem Einsatz hinreichend geprüfter und bewährter Antidiabetika und unter Verzicht auf eventuell nebenwirkungsträchtigere oder weniger geprüfte Substanzen sowie deren Mehrfachkombinationen erreicht werden können. Voraussetzungen für eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf nahe 6,5 % sind die Kooperativität des Patienten und dass soziale Bedingungen und Komorbiditäten des Patienten dies ermöglichen.

Die Zielwerte spiegeln den Konsens zahlreicher Fachgremien wider, in denen man sich auf einen Wert aus dem Wertekontinuum geeinigt hat, für den die meisten und wichtigsten Gründe sprechen.

Es ist jedoch **im Individualfall immer sorgfältig abzuwägen**, ob eine gezielte antihyperglykämische Therapie mit dem Ziel einer Absenkung des HbA1c auf niedrige Werte (siehe Tabelle 7), mit der sich die begründete Hoffnung auf eine Verminderung mikrovaskulärer Komplikationen verbindet, in einem für den Patienten sinnvollen Verhältnis hinsichtlich möglicher weiterer Risiken steht. Klinische Studien zeigen, dass das erwünschte Stoffwechselziel nicht von allen Patienten erreicht werden kann und bei der Therapie in Abhängigkeit vom eingesetzten Antidiabetikum mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko zu rechnen ist. Beispielhaft seien hier Hypoglykämien und Gewichtszunahme (z. B. durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin) oder das erhöhte Risiko für Herzinsuffizienz und Frakturen unter Glitazonen genannt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-9 Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur unter folgenden Bedingungen erfolgen: • Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar oder • Absenkung durch Medikamente erreichbar, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist [AKdÄ, 2009 [16] (EK IV); CDA, 2009 [117] (Empfehlungsgrad A)]	↑ (starker Konsens)
Stellungnahme der DEGAM zu Empfehlung 2-9 Die Empfehlung zur Absenkung des HbA1c unter 6,5 % in Empfehlung 2-9 ist nach Sicht der DEGAM nur dann umzusetzen, wenn sie eine durch Änderung des Lebensstils oder den Einsatz von Metformin erfolgen kann. Für Metformin wurde eine deutliche Senkung von Infarktrate und Sterblichkeit nachgewiesen, und es treten darunter kaum Hypoglykämien auf. Begründungen dazu sind: - Zwar liegen auch für Glibenclamid, Insulin, und Gliclazid Studien (siehe Tabelle 6) mit Nachweis eines positiven Effektes auf mikrovaskuläre Endpunkte vor. Dabei kam es jedoch zu einer Steigerung des Körpergewichtes sowie der Raten an schweren Hypoglykämien. Das Ausmaß der Gewichtszunahme lag in der UKPDS über 10 Jahre unter Glibenclamid um 1,7 kg höher als bei Placebo. Die durch Glibenclamid verursachten schweren Hypoglykämien lagen in dergleichen Studie bei 0,4 % im Vergleich zu 0,1 % in der Kontrollgruppe. - Aus einer Übersicht über die großen Interventionsstudien [118] ist zudem ableitbar, dass sich eine stärkere HbA1c-Senkung eher in den Studien ungünstig auswirkte, in denen schon bei Ausgangslage der Studien höhere kardiovaskuläre Ereignisraten zu erwarten waren (siehe Tabelle 6). - Eine retrospektive populationsbasierte Kohorte aus Großbritannien [119] legt nahe, dass bei Menschen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko das HbA1c nicht weiter als bis auf 7,0 % gesenkt werden soll, wenn andere therapeutische Wege als die Änderungen des Lebensstiles und/oder der Einsatz von Metformin gewählt werden. Wenn es schon häufiger zu Hypoglykämien kam, sollte das HbA1c nicht weiter als auf 7,5 % gesenkt werden.	

Tabelle 6: Kurzgefasste Darstellung der Ergebnisse großer Interventionsstudien zur Plasmaglukose- und HbA1c-Senkung unter Nutzen-Schaden-Aspekten

Studie	Herzinfarkt-häufigkeit in den Grundgesamtheiten der verschiedenen Studienkollektive*	HbA1c-Senkung in den Interventions- und Kontrollgruppen	Nutzen/Schaden der Intervention
ACCORD [99]	1,38 % pro Jahr	6,4 vs. 7,5 %	• Infarktrate signifikant gesenkt (3,6 vs. 4,6 %) • aber signifikanter Anstieg der Gesamtmortalität von 4,0 auf 5,0 %
VADT [120]	1,59 % pro Jahr	6,9 vs. 8,4 %	• kein Nutzen der Intervention hinsichtlich makro- oder mikrovaskulärer Endpunkte • unerwünschte Wirkungen – v. a. Hypoglykämien – signifikant häufiger (24,1 vs. 17,6 %). • nichtsignifikanter Trend zu erhöhter Sterblichkeit in der Interventionsgruppe
ADVANCE [94]	0,55 % pro Jahr	6,5 vs. 7,3 %	• weniger Auftreten von Mikroalbuminurie (4,1 vs. 5,2 %) • schwere Hypoglykämien häufiger (2,7 vs. 1,5 %)
ORIGIN [100]	0,93 % pro Jahr	6,2 vs. 6,5 %	• kardiovaskuläre Ereignisse: 2,94 vs. 2,85 pro 100 Patientenjahre • Hypoglykämieraten: 1,0 vs 0,3 pro 100 Patientenjahre
* Die untersuchten Studienkollektive waren unterschiedlich. So war ACCORD eine amerikanische Studie, während für ADVANCE viele Personen im asiatisch-pazifischen Raum gewonnen wurden, deren Infarktrisiko prinzipiell niedriger liegt. In VADT wurden amerikanische Vietnamkriegsveteranen mit einem noch höheren vaskulären Grundrisiko untersucht.			

In die Erwägungen zum Zielwert sind daher neben den erstrebten Vorteilen der antihyperglykämischen Therapie immer auch deren potenzielle Risiken einzubeziehen.

Unzureichende Ergebnisse oder Risiken einer gezielten antihyperglykämischen Therapie müssen auch dann erwartet werden, wenn die Basistherapie (Schulung und Training, körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung) unzureichend oder erfolglos war. Die zielwertorientierte Stoffwechseleinstellung erfordert in der Mehrzahl der Fälle eine relevante Mitarbeit des Patienten und unter Umständen die Bereitschaft zur Insulintherapie einschließlich der intensivierten Form. Diese wird aber ebenso wie die Änderung des Lebensstils von den Betroffenen oft nicht akzeptiert. **Die Therapieziele (siehe Tabelle 7) erfordern deshalb unter somatischen und psychosozialen Aspekten eine individuelle Betrachtung.**

Die **individuellen Therapieziele** können z. B. bei geriatrischen Patienten, bei besonderen sozialen Bedingungen, Begleitkrankheiten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder hohem Hypoglykämierisiko von den in Tabelle 7 aufgelisteten Zielwerten abweichen. Die Therapieziele sollten deshalb vorab mit dem Patienten individuell vereinbart werden. Hierbei empfiehlt es sich, zwischen (idealen) Fernzielen und (realistischen) Nahzielen zu unterscheiden. Die individuell vereinbarten Therapieziele sind für Arzt und Patient nachvollziehbar zu dokumentieren (z. B. DMP, Gesundheitspass Diabetes). Dies sollte selbstverständlich sein. In besonderen Situationen oder bei

besonderen Patientengruppen (z. B. geriatrische Patienten) kann diese Dokumentation schwierig sein und ist nicht immer realistisch.

Es ist internationaler Konsens, dass die Therapieziele individuell vereinbart werden müssen [14; 24; 30; 75; 113-116].

Neben der globalen Einstellungsqualität wird die **postprandiale Hyperglykämie** von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und für makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen angesehen [121-133]. Derzeit liegen jedoch noch keine vollendeten Interventionsstudien vor, die diesen Zusammenhang sichern oder die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Plasmaglukosewerte bei gleichem HbA1c belegen.

Eine randomisierte kontrollierte Studie, die sogenannte HEART2D Studie, untersuchte den Einfluss einer Reduktion der postprandialen Plasmaglukosewerte auf die klinisch relevante Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Zustand nach Myokardinfarkt. Die Studie wurde nach 2,7 Jahren wegen Erfolglosigkeit vorzeitig abgebrochen. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil einer prandialen Insulintherapie im Vergleich zu einer Therapie mit Basalinsulin gezeigt werden. Beide Gruppen erreichten eine vergleichbare Verbesserung des HbA1c sowie eine vergleichbare Verminderung des kardiovaskulären Risikos unabhängig von den erreichten postprandialen Plasmaglukosewerten [134].

Dies entspricht auch der Bewertung der American Diabetes Association (ADA) [14; 116; 135].

H 2.3.3 Orientierungsgrößen der Therapieziele: Blutdruck, Lipide und Körpergewicht

Die Modifikation weiterer Risikofaktoren ist von außerordentlicher Bedeutung insbesondere auch zur Prävention der Makroangiopathie, steht jedoch nicht im Fokus einer Empfehlung zur antihyperglykämischen Behandlung. Daher wird hier nur in kürzester Form auf einige Aspekte eingegangen und auf diesbezügliche Leitlinien verwiesen [136-138].

Blutdruck

Ein wichtiger Risikofaktor der Mikroangiopathie ist **erhöhter Blutdruck** [139-141]. **Es bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie [139] und Retinopathie [139; 141; 142].**

Die UKPD-38-Studie zur Hypertonie [141] hat signifikante Effekte der Blutdrucksenkung auf die Summe aller diabetesabhängigen Endpunkte, diabetesbedingten Tod, Schlaganfall, mikrovaskuläre Erkrankungen und Herzversagen gezeigt. Eine Senkung des Blutdrucks senkt auch das Risiko für die Makulopathie [141].

In der ACCORD-Studie [143] wurden bei Menschen mit Diabetes mellitus vergleichend systolische Blutdruckwerte von <120 mmHg (intensive Therapie) oder von <140 mmHg (Standardtherapie) angestrebt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht statistisch-signifikant bezüglich des primären Endpunktes der Studie (Summe von kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Herzinfarkten und nichttödlichen Schlaganfällen). Allerdings traten in der intensiv behandelten Patientengruppe seltener Schlaganfälle auf. Andererseits kam es in dieser Gruppe häufiger zu Nebenwirkungen. Insgesamt kann man aus den vorliegenden Daten den Schluss ziehen, dass bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mmHg angestrebt werden soll. Der systolische Blutdruck sollte bei diesen Patienten mit relevant erhöhtem kardiovaskulärem Gesamtrisiko zuverlässig unter 140 mmHg gesenkt werden. Individuelle Gegebenheiten sind jeweils zu berücksichtigen. Die beschriebene Studienlage sowie die daraus abgeleiteten Empfehlungen zum Blutdruck wurden aus der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter entnommen. Für weiterführende Informationen wird auf diese NVL verwiesen (siehe Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2010 [19]).

Rauchen, Dyslipoproteinämie und weitere Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren für die Nephropathie sind **Rauchen** [144-147] und noch nicht identifizierte genetische Faktoren [33]. Diesbezüglich wird ebenfalls auf die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter verwiesen. Rauchen ist auch ein Risikofaktor für die Retinopathie [147-152].

Die bei Menschen ohne Diabetes identifizierten **Risikofaktoren** der Arteriosklerose können auch bei Menschen mit Diabetes als Risikofaktoren makroangiopathischer Komplikationen nachgewiesen werden: **Alter, Hypertonie, Rauchen, Dyslipoproteinämie** (hohe Plasmatriglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, hohes LDL-Cholesterin und pathologische Lipoproteine) [153-156].

Hinzu kommt als wesentlicher, für Diabetes mellitus typischer pathogenetischer Faktor eine **aktivierte Hämostase** mit erhöhter Plättchenkoagulabilität, Hyperfibrinogenämie und gesteigerter PAI-1-Aktivität [157-163].

Wie bei allen Folgeerkrankungen besteht für die Risikofaktoren der Makroangiopathie ein Kontinuum zwischen Risikoausprägung und Folgeerkrankung. Studien in der Allgemeinbevölkerung und bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [164] haben gezeigt, dass eine wirksame Therapie der Risikofaktoren zu einer Senkung des Makroangiopathie-Risikos führt. Sie stehen in Einklang mit der Annahme, dass der Nutzen einer Intervention bei Diabetes mellitus entsprechend dem erhöhten kardiovaskulären Risiko meist größer ist als der Nutzen in der Allgemeinbevölkerung. Sofern dies nicht dazu führt, dass neue Risiken in Kauf genommen werden müssten, sollten daher die entsprechenden Orientierungsgrößen (siehe Tabelle 7) und die Praktizierung einer gesunden Lebensweise mit regelmäßiger körperlicher Aktivität, diabetesgerechter Ernährung und Verzicht auf Rauchen angestrebt werden. Das therapeutische Konzept zielt darauf, dass die Vermeidung akuter und chronischer Komplikationen nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die **Lebensqualität** bessert. Das ist allerdings nicht immer der Fall. Die Therapie umfasst **nichtmedikamentöse basistherapeutische Maßnahmen**, die nach Möglichkeit bei allen Patienten eingesetzt werden sollen und **spezielle Therapiemaßnahmen**, die sich nach den individuellen Befunden und Wünschen richten.

H 2.3.4 Zusammenfassung der Orientierungsgrößen zu Plasmaglukose, HbA1c, Lipiden, Blutdruck und Körpergewicht

Für die nachstehend angegebenen Orientierungsgrößen zu Plasmaglukose- und Lipid-Werte sowie zu Body-Mass-Index BMI und zur oberen Grenze des HbA1c-Zielkorridors existiert keine Studienlage, aus der die Werte abgeleitet werden könnten. Vielmehr wurde aus Studien und dem Wissen um die entsprechenden Werte bei Gesunden extrapoliert, um eine Orientierungsmöglichkeit für die Behandlung zu geben.

Tabelle 7: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes

(mod. nach [165], Tabelle A. 3 der Kurzfassung)

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
• Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100-125	5,6-6,9
• Postprandiale Plasmaglukose (venös) 1 bis 2 Std. postprandial	140-199	7,8-11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA1c	HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol). Worauf man im Korridor abzielt, hängt von folgenden individuellen Aspekten ab: • Patientenwille nach Aufklärung • Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto näher am empfohlenen Ziel-HbA1c) • Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7 %, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7 %)	
Lipide	Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert: • LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) (DDG/DGIM) • Strategie der festen Statindosis (AkdÄ, DEGAM)	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	• bei BMI von 27 bis 35 kg/m²: etwa 5 % Gewichtsabnahme • bei BMI > 35 kg/m²: > 10 % Gewichtsabnahme	
Blutdruck	• systolischer Blutdruck: < 140 mmHg • diastolischer Blutdruck: 80 mmHg	

H 3. Diagnostik

Blutglukose vs. Plasmaglukose:

In der Umgangssprache insbesondere mit Patienten wird häufig von **Blutzucker** gesprochen. Dies ist inkorrekt, denn im Blut gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Zucker. Daher sollte der Begriff Glukose verwendet werden. In Diagnostik und Therapiekontrolle wird heute **standardmäßig Plasmaglukose** gemessen. Auch die „Point of Care“-Geräte zum Glukosemonitoring sind jetzt auf Plasmaglukose geeicht. Daher sollte der Begriff Blutglukose verlassen werden. Dies ist insofern von Bedeutung, da Blut- und Plasmaglukoseanalysen aus der gleichen Probe unterschiedliche Ergebnisse liefern. Die Plasmaglukosekonzentration ist um ca. 11 % höher als die der Blutglukose.

Daher wird durchgehend in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nur noch von **Plasmaglukose** gesprochen. Dies ist insbesondere im Kapitel Diagnostik von entscheidender Bedeutung.

Ziele der Diagnostik sind:

- die Abklärung des Vorliegens einer Glukosestoffwechselstörung und ggf. deren ätiologische Klassifizierung sowie
- das Erkennen von Begleit- und Folgekrankheiten und deren Risikofaktoren.

Die vorliegende Nationale VersorgungsLeitlinie setzt den inhaltlichen Fokus auf die **Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes**. Aus diesem Grunde werden in den folgenden Kapiteln zur Diagnostik nur jene diagnostischen Maßnahmen aufgeführt und beschrieben, die unmittelbar für die Planung der Therapie von Relevanz sind. Für weiterführende Informationen zur Diagnostik von diabetischen Risikofaktoren und deren Screening wird auf entsprechende Leitlinien verwiesen.

H 3.1. Diagnostik einer Glukosestoffwechselstörung

(nach AKdÄ, 2009 [16])

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-1 Ein Diabetes mellitus kann diagnostiziert werden anhand • des Algorithmus 1 „Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus“ und • der Tabelle 8: „Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ [in Anlehnung an die Kriterien der ADA [166] und nach der European Policy Group 1999 [167; 168]]	Statement
3-2 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen die in Tabelle 8: „Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ (siehe Empfehlung 3-1) aufgeführten klinischen Untersuchungen inklusive einer Anamnese bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt werden, wenn angemessen.	↑↑

Tabelle 8: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

(Tabelle A. 4 der Kurzfassung)

Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes
Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4 000 g Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.
Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes [19]), periphere Arterien, peripheres Nervensystem (siehe NVL Neuropathie bei Diabetes [21]), Haut, Augenuntersuchungen (siehe NVL Typ-2-Diabetes – Netzhautkomplikationen [18]), Fußuntersuchung (siehe NVL Typ-2-Diabetes – Fußkomplikationen [17]), Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
Laborwerte: Plasmaglukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glukosewerten)
Technische Untersuchungen: EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

Impaired Glucose Tolerance (IGT) und Impaired Fasting Glucose (IFG)

Es gibt eine Gruppe von Personen, deren Plasmaglukosewerte zwar nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllen, jedoch über dem eindeutig normalen Bereich liegen.

Dies sind:

1. Personen mit **gestörter Glukosetoleranz**¹ (Impaired Glucose Tolerance, IGT);
2. Personen mit **abnormer Nüchternglukose** (Impaired Fasting Glucose, IFG).

Die gestörte Glukosetoleranz ist definiert als Zwei-Stunden-Plasmaglukose ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) und < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) nach oraler Aufnahme von 75 g Glukose (oGTT).

Die abnorme Nüchternglukose ist definiert als Plasmaglukose ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) und < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l).

Diese Personen haben ein erhöhtes Risiko für Diabetes und Makroangiopathie, die sorgfältig beobachtet werden sollen. Darüber hinaus sollen den Betroffenen Maßnahmen zur Beseitigung der manifestationsfördernden Faktoren (siehe Tabelle 2) angeboten werden [59; 169].

¹ Die Weltgesundheitsorganisation und die International Diabetes Federation bezeichnen das Vorliegen von einer gestörten Glukosetoleranz sowie abnormer Nüchternglukosewerte zusammenfassend als „Intermediäre Hyperglykämie“. Das heißt, eine intermediäre Hyperglykämie liegt vor, wenn der Blutglukosegehalt gegenüber den normalen Werten erhöht ist, jedoch noch kein Diabetes diagnostiziert werden kann [70].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-3 Menschen mit gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) sowie Menschen mit abnormer Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) sind Risikopersonen für Diabetes mellitus und Makroangiopathie. Ihnen sollen lebensstilmodifizierende Maßnahmen angeboten werden. [nach AKdÄ, 2009 [16]]	↑↑ (starker Konsens)

Da der Typ-2-Diabetes häufig jahrelang unentdeckt bleibt, kommt der frühzeitigen Erkennung eine große Bedeutung zu. Die orientierende Bestimmung der Plasmaglukose ist bei allen Risikopatienten, also solchen mit metabolischem Syndrom oder bereits manifestierten Gefäßerkrankungen bzw. solchen mit Verwandten 1. Grades mit einem Typ-2-Diabetes zu empfehlen.

H 3.1.1 Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes

Die Diagnostik einer Glukosestoffwechselstörung wurde im Laufe der letzten Jahrzehnte von internationalen Expertengremien verändert und die Plasmaglukosegrenzwerte aufgrund epidemiologischer Daten zu diabetischen Folgeerkrankungen mehrfach nach unten korrigiert.

Seit Januar 2010 hat die American Diabetes Association [76] neben der Messung von Nüchternplasmaglukose und 2-Stunden-Plasmaglukose nach 75 g oraler Glukosegabe (oGTT) HbA1c als diagnostisches Instrument eingeführt. Dies ist eine konsentierende Meinung einer Fachgesellschaft, die eine Vielzahl von Problemen birgt und von anderen Fachgesellschaften nur zum Teil, aber von Organisationen wie WHO und IDF akzeptiert wird. Die Vor- und Nachteile sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

HbA1c zur Diagnose eines Diabetes hat einige Vorteile:

- weniger empfindlich für präanalytische Einflüsse als Plasmaglukose;
- geringe biologische Variabilität;
- kaum tageszeitliche Schwankungen;
- kaum Einfluss durch akuten Stress;
- wenig Einfluss von häufig verwendeten Pharmaka, von denen bekannt ist, dass sie den Glukosestoffwechsel beeinflussen;
- HbA1c reflektiert die mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 bis 12 Wochen;
- weltweit einheitliche Bestimmung der HbA1c-Werte nach dem IFCC-Standard.

Die wichtigsten Nachteile einer alleinigen Messung von HbA1c zur Diagnose einer Glukosestoffwechselstörung sind:

1. „Falsch“ hohe Werte von HbA1c durch:

- Eisenmangel (Anämie);
- Infekt- und Tumoranämie;
- Organtransplantation;
- Splenektomie und aplastische Anämie;
- terminale Niereninsuffizienz ([Kreatinin > 5 mg/dl]: karbamylatiertes HbA);
- Hämoglobinopathien (HbH, HbF etc.);
- Pharmaka (hohe Dosen ASS; Immunsuppressiva, Proteaseinhibitoren).

2. „Falsch“ niedrige Werte von HbA1c durch:

- höheren Erythrozyten-Turnover;
- Leistungssport;
- große Höhen;
- Folsäuremangel (Schwangerschaft);
- hämolytische Anämie;
- Blutverlust;
- nach Bluttransfusionen;

- Pharmaka, wie Erythropoetin, Eisensupplementierung;
- chronische Niereninsuffizienz mit verkürztem Erythrozytenüberleben;
- Leberzirrhose mit verkürztem Erythrozytenüberleben;
- ernährungsbedingt (hoher Alkohol-/ Fett-Konsum);
- Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbD).

Dazu kommen zwei wesentliche Faktoren, die bisher bei der Interpretation der HbA1c-Werte unzureichend berücksichtigt wurden:

- niedrigerer diagnostischer Wert in verschiedenen Populationen (z. B. ältere Menschen, verschiedene ethnische Gruppen);
- Überdiagnostik bei Menschen mit genetisch bedingter Hyperglykierung.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat einen neuen Algorithmus zur Diagnose von Glukosestoffwechselstörungen publiziert [170]. Dieses Vorgehen beinhaltet die international standardisierte Messung von HbA1c und Plasmaglukosewerte zur eindeutigeren Diagnostik (siehe Algorithmus 1).

Die Diagnose eines Diabetes sollte nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. **Geräte zur Selbstmessung der Plasmaglukose eignen sich hierfür nicht! [171]** Selbst bei Anwendung exakter Labormethoden ist zu bedenken, mit welcher Genauigkeit ein Glukosewert gemessen werden kann: Sogar mit dem „guten“ Variationskoeffizienten einer Methode von zwei Prozent muss man davon ausgehen, dass bei einem „wahren“ Wert von 126 mg/dl (7,0 mmol/l) das 95 %-Konfidenzintervall von 121 bis 131 mg/dl (6,7 bis 7,3 mmol/l) reicht.

Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten im Einzelfall Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen oder ein oraler Glukose-Toleranz-Test gemacht werden.

Durchführung des Oralen Glukose-Toleranz-Tests (oGTT)

Beim oralen Glukose-Toleranz-Test trinkt der Patient in einem Zeitraum von drei bis fünf Minuten 75 g wasserfreie Glukose, welche in 300 ml Wasser gelöst wurde. Der Test wird morgens nüchtern nach zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Vor der zwölfstündigen Nahrungskarenz hat der Patient zwei Tage lang eine kohlenhydratreiche Ernährung zu sich genommen.

Die Messungen des oGTT sind mit einer qualitätsgesicherten Bestimmungsmethode durchzuführen. Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von NaF-beschichteten Röhrchen zu achten. Während der Testdurchführung soll nicht geraucht und körperliche Aktivität vermieden werden.

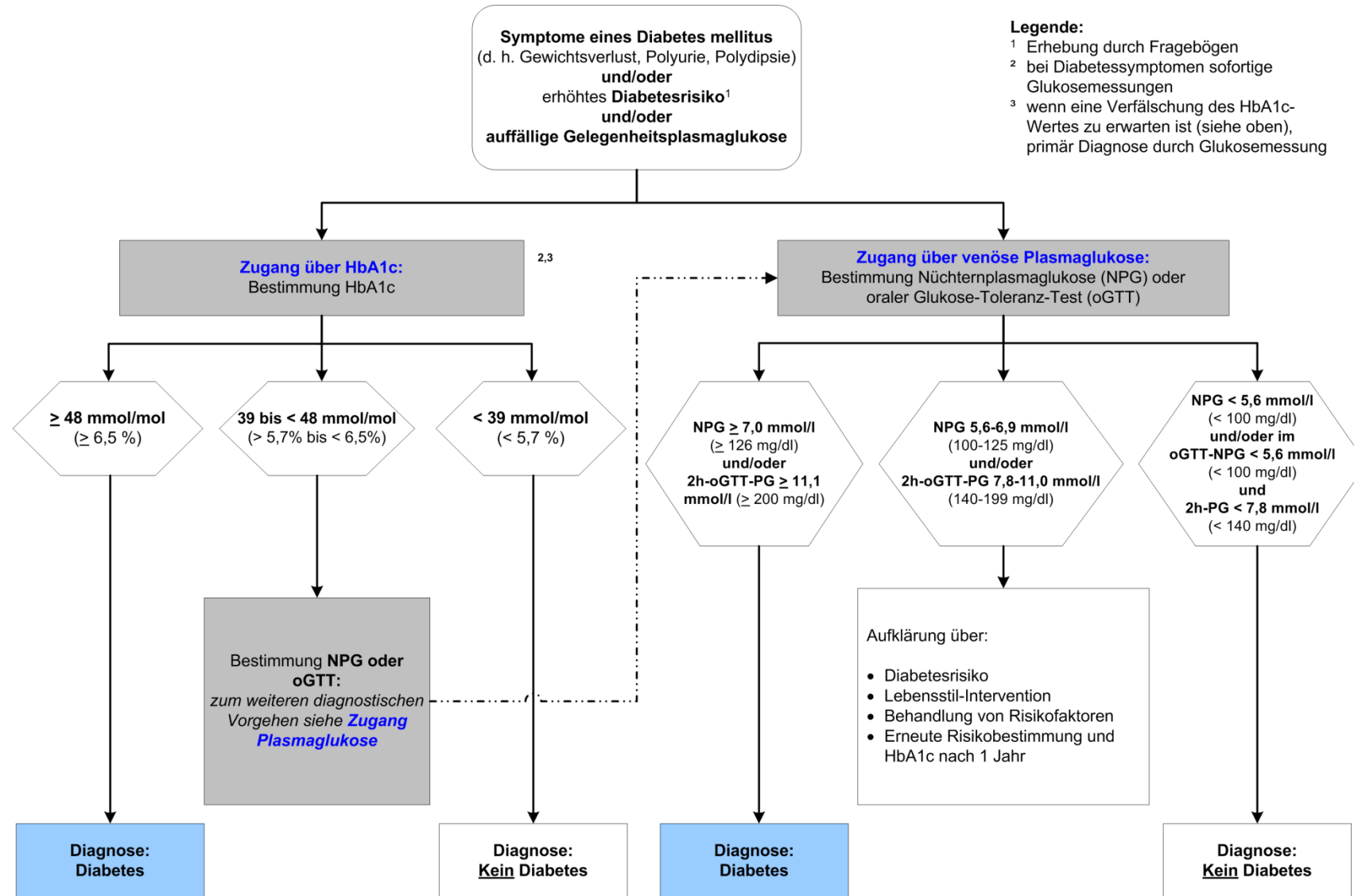
Position von AkdÄ und DEGAM: Der orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT) und damit die Kategorie IGT spielen in der hausärztlichen Praxis wegen des hohen Aufwandes dafür sowie einer nur mäßigen Reliabilität keine wesentliche Rolle.

Begründung zur Position von AkdÄ und DEGAM zum oGTT:

Es handelt sich beim oGTT um eine in der hausärztlichen Praxis nur selten durchgeführte Untersuchung. Gründe dafür sind der zeitliche Aufwand, die vergleichsweise schlechte Reproduzierbarkeit [172-178] und eine nur mäßige Validität hinsichtlich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen. Dennoch handelt es sich beim oGTT um den Goldstandard in der Diagnose eines Diabetes, der hierzu weiterhin eingesetzt wird.

Es besteht also für eine nennenswert große Gruppe von Personen die Gefahr der Medikalisierung, ohne einer kleineren Gruppe eine bessere Behandlung überhaupt zukommen zu lassen. Denn therapeutische Konsequenzen, die über diejenigen in der Folge eines allgemeinen kardiovaskulären Risiko-Assessments hinausgehen, können nur sehr selten gezogen werden. Aus diesem Grund verzichtet die DEGAM auch auf die Krankheitskategorie der gestörten Glukosetoleranz (IGT).

Position der DDG/DGIM: Der orale Glukose-Toleranz-Test ist trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit international immer noch der Goldstandard in der Diagnose eines Diabetes. Das HbA1c kann den oGTT nicht vollständig ersetzen (siehe Algorithmus 1 zur Diagnose).



Algorithmus 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus

Zur Interpretation der Plasmaglukosewerte siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Interpretation von venösen Plasmaglukosewerten (nüchtern und nach oGTT)

(AKdÄ, 2009 [16] nach der European Diabetes Policy Group (1999) [167])

	Venöse Plasmaglukose mg/dl oder mmol/l			
	Nüchtern		oGTT (2 Std. nach oraler Glucose)	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Normale Glukosetoleranz (NGT)	< 100	< 5,6	< 140	< 7,8
Abnorme Nüchternglukose (IFG)	100-125	5,6-6,9	-	-
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	< 126	< 7,0	140-199	7,8-11,0
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 7,0	≥ 200	≥ 11,1

H 3.2 Ätiologische Klassifizierung

(nach AKdÄ, 2009 [16])

Im ärztlichen Alltag kann der Arzt sich an die im Folgenden aufgeführten Regeln halten, um differenzialdiagnostisch zwischen den verschiedenen Ätiologien des Diabetes zu unterscheiden (siehe Algorithmus 1 und Tabelle 10).

1. Bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes mellitus ist zunächst von einem **Typ-2-Diabetes** auszugehen. Die Diagnose wird gestützt durch eine positive Familienanamnese und das klinische Bild (viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus (auch metabolisches Syndrom genannt), schleichend verlaufende, symptomarme Manifestation ohne Ketose).
2. Fehlen Zeichen des metabolischen Syndroms, im Besonderen eine Adipositas (Befund oder anamnestische Angabe), so ist **differenzialdiagnostisch** an einen sich **verzögernd manifestierenden Typ-1-Diabetes mellitus (Latenter Autoimmundiabetes im Erwachsenenalter = LADA)** oder an einen **Maturity onset diabetes of the young (= MODY)** zu denken.

Die Diagnose eines LADA hängt im Wesentlichen am laborchemischen Nachweis einer erhöhten Antikörperproduktion (Immunmarker) ab. Der Nachweis von drei Autoantikörpern – Glutaminsäuredecarboxylase (GAD), Insellzellen und Tyrosinphosphat – bedeutet, dass eine Insulinabhängigkeit eintreten wird. GAD-Antikörper sind für die Diagnose eines LADA am bedeutsamsten [72].

Indikationen zur Bestimmung von GAD-Antikörper bei Menschen mit Diabetes mellitus:

1. Symptome der Insulindefizienz bei Manifestation:
 - Polyurie, Polydipsie,
 - Gewichtsverlust,
 - Ketose/Azidose;
2. negative Familienanamnese für einen Typ-2-Diabetes;
3. frühzeitiger Insulinbedarf;
4. Body-Mass-Index < 25 kg/m² bei Manifestation des Diabetes mellitus.

Bestehen Zweifel, ob ein LADA vorliegen könnte, ist die Analyse von Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-2) Antikörpern angebracht.

Der prädiktive Wert für eine Insulinpflichtigkeit wird bei zusätzlichem Vorliegen von IA-2A deutlich gesteigert. Daher wird aus wissenschaftlicher Sicht bei Patienten mit einem positiven Nachweis auf GAD-Antikörper eine Testung auf IA-2A empfohlen [23; 26; 179].

Tritt ein Diabetes mellitus in jungen Jahren (ca. 25 Lebensjahre und früher) und mit auffallend starker erblicher Disposition auf (Diabetes in drei Generationen), so ist auch an einen MODY (Maturity onset diabetes of the young) zu denken.

Etwa 1 bis 2 % (mit einer hohen Dunkelziffer) der Menschen mit „Typ-2-Diabetes“ (typischerweise jung und starkes familiäres Vorkommen) haben in Wirklichkeit einen MODY-Diabetes, von dem mehrere therapierelevante Subgruppen und ein autosomal dominanter Erbgang bekannt sind [180]. Er kann durch den molekulargenetischen Nachweis charakteristischer Gendefekte identifiziert werden.

H 3.3 Differenzialdiagnose

Tabelle 10 bietet eine Übersicht zur klinischen Differenzialdiagnostik eines Typ-2-Diabetes [181].

Tabelle 10: Differenzialdiagnose eines Typ-2-Diabetes

(mod. nach Meissner et al., 2010)

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	MODY
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal-dominant
Häufigkeit von allen Diabetestypen	5-10 %	90-95 %	1-2 %
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum Insulinmangel	Mutationen in Genen der Transkriptions- faktoren der Betazelle, „Loss-of-function- Mutation“ der Glukokinase
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	akut, Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, Hyperglykämie variabel
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a.
Neigung zur Ketose	Ja	Nein	Nein
Körperbau	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainulin/C-Peptid	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	Ja	Nein	zumeist Nein
Insulinresistenz	Nein	Ja	Nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin	orale Antidiabetika, Insulin (je nach MODY-Typ)

H 3.4 Anamnese und klinische Untersuchungen zur Verlaufskontrolle

Nach Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes sollen die folgenden Untersuchungen **mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Erfordernis** durchgeführt werden.

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten – in Anlehnung an den „Gesundheits-Pass Diabetes“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – auf vaskuläre Risiken (Hypertonie, Gefäßerkrankungen, Dislipidämie, etc.), diabetesassoziierte Komplikationen und auf Depression regelmäßig untersucht werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-4 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen zur Verlaufskontrolle die in Tabelle A. 5 „Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ aufgeführten klinischen Untersuchungen inklusive Anamnese durchgeführt werden, wenn angemessen.	↑↑ (starker Konsens)

Tabelle 11: Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

(Tabelle A. 5 der Kurzfassung)

Anamnese: Diabetesdauer, Gewicht/BMI, ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht), Blutdruck, Fußstatus, bisherige Diabetestherapie (inklusive Diabetesmedikation), körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, durchgeführte Diabetesschulung, Selbstkontrolle der Plasmaglukose ¹ , Hypoglykämien, Depression, erektile Dysfunktion
Körperliche und technische Untersuchungen: Gewicht, Blutdruck (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes [19]), periphere Arterien, Augen- und Fußuntersuchungen, Untersuchungen des peripheren Nervensystems (siehe NVL Neuropathie bei Diabetes [21]), Untersuchung der Einstichstellen bei insulinbehandelten Menschen mit Diabetes
Laborwerte: HbA1c, Kreatinin (eGFR), Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Plasmaglukosewerten), Albuminurie (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2010 [19]). Position der DEGAM zur Albuminurie: Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminuriebestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2010 [19]).
Bei Bedarf werden die restlichen Untersuchungen aus Tabelle 8 (siehe Empfehlung 3-2) durchgeführt!

¹ Folgende Fragen bezüglich ausgewählter Aspekte sind von Interesse:

Schulung

- Wann, wo und wie viele Stunden wurde der Patient geschult? Welches Schulungsprogramm wurde gewählt (validiertes Schulungsprogramm?) und wer hat die Schulung durchgeführt?
- Hat der Patient das Gefühl bzw. macht er den Eindruck, dass er (noch) ausreichend geschult und sein Wissen auf einem aktuellen Stand ist?

Hypoglykämien

- Häufigkeit von nichtschweren Hypoglykämien pro Woche? Häufigkeit von schweren Hypoglykämien seit der Diabetesdiagnose des Patienten?

Diabetesmedikation

- Welche Diabetesmedikation hat der Patient und seit wann? Bei Insulintherapie: Welche Injektionshilfe wird verwendet? Welcher Spritz-Ess-Abstand wird gewählt? Kommt der Patient mit seiner Injektionshilfe noch zurecht?

Selbstkontrolle

- Führt der Patient eine Selbstkontrolle der Plasmaglukose durch und warum? Wie oft pro Tag wird diese durchgeführt? Und wenn ja, vor oder nach dem Essen?

Ernährungsgewohnheiten

- Wie viele Mahlzeiten pro Tag nimmt der Patient zu sich? Welche Nahrungsmittel werden vorzugsweise verspeist (Getreideprodukte, Milch, Joghurt, Obst, Kartoffeln, Fleisch, Wurst, zuckerhaltige Nahrungsmittel, zuckerhaltige Getränke, Alkohol)

Rauchergewohnheiten

- Wie lange wird / wurde geraucht? Anzahl Zigaretten?

Bewegung und körperliche Aktivität

- Welche Bewegungsgewohnheiten hat der Patient? Nimmt der Patient an Trainingsprogrammen oder Bewegungsprogrammen regelmäßig teil?

H 3.5 Diagnostik von Folge- und Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes ist mit Folge- und Begleiterkrankungen besonders belastet. Das liegt am meist fortgeschrittenen Lebensalter der Patienten, der häufig sehr späten Diagnosestellung (das heißt einer langen prädiagnostischen Krankheitsphase), häufig ungenügender Stoffwechseleinstellung, ungesunder Lebensweise und vor allem der Assoziation mit zahlreichen weiteren Stoffwechselstörungen, die unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst werden. Das metabolische Syndrom bündelt gemeinsam mit Rauchen und Stress die wichtigsten Risikofaktoren der Arteriosklerose. Da sich Risikofaktoren potenzieren, ist deren Wirksamkeit bei Diabetes mellitus deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Ihre Diagnostik gehört daher zum Basisprogramm bei Menschen mit Diabetes (siehe Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14) (nach AKdÄ, 2009 [16]).

H 3.5.1 Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Zur Abschätzung des vaskulären Risikos stehen für den hausärztlichen Versorgungsbereich verschiedene Risikoscores zur Verfügung (siehe Tabelle 13: „Gegenüberstellung bekannter Risikoscores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse (B)“).

Tabelle 12. Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse (A)

ARRIBA-Score [182; 183]: http://www.arriba-hausarzt.de
Framingham-Score [184]: http://www.bnk.de/transfer/framingham.htm
PROCAM-Score [185]: http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/procam-schnelltest/
QRisk-Score [186]: http://qrisk.org/
SCORE-Score [187]: http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx
UKPDS-Score (RiskEngine) [188]: http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php

Der britische UKPDS-Rechner bezieht ethnische Zugehörigkeit, Diabetesdauer und HbA1c in seine Kalkulation ein, der deutsche ARRIBA-Rechner das durchschnittliche HbA1c. Epidemiologische Grundlage beider Rechner sind Daten aus dem Ausland. Die Daten des UKPDS-Rechners entstammen der britischen UKPD-Interventionsstudie, die des ARRIBA-Rechners aus dem amerikanischen Ostküstenort Framingham mit Adaptation für europäische Verhältnisse (siehe Tabelle 13). Beide Rechner sind gut validiert worden – der ARRIBA-Rechner in einer großen deutschen Evaluations-Studie. PROCAM und ARRIBA sind auf Deutsch erhältlich. Alle Rechner sind im Internet frei verfügbar; ARRIBA unter: <http://www.riba-hausarzt.de> (siehe Anhang 1). Die Scores basieren auf multivariaten Formeln, welche aus Beobachtungen in großen Kohortenstudien erstellt wurden. Diese Formeln ermöglichen es, einzelne Risikofaktoren zu bündeln und daraus eine individuelle Risikoprognose zu berechnen. Die Formeln wurden an anderen Stichproben validiert. Allen genannten Risikoscores ist gemeinsam, dass sie nur eine grobe Abschätzung des Risikos erlauben und diese Abschätzung auch nur für die Gesamtgruppe gilt, nicht aber auf das individuelle Risiko des einzelnen Patienten verallgemeinert werden kann. Für weiterführende Informationen zu Diagnostik und Abschätzung des kardiovaskulären Risikos siehe auch NVL KHK [20].

Tabelle 13: Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse (B)

	FRAMINGHAM-SCORE	ARRIBA-SCORE	UKPDS (RISKENGINE)-SCORE	PROCAM-RISIKO-SCORE	QRISK-SCORE	SCORE-SCORE
Basierend auf folgenden Studiendaten, Land	Framingham-Studie, USA	Framingham-Studie, USA und Adaptation an europäische Verhältnisse	UKPD-Interventionsstudie 56, United Kingdom	PROCAM-Studie, Deutschland (Münster)	Routinedaten, erhoben in hausärztlichen Praxen, United Kingdom	SCORE Projekt der European Society of Cardiology (ESC), zwölf große europäische prospektiven Kohortenstudien zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Zielgruppe	Männer und Frauen mit und ohne Diabetes ohne bekannte KHK	Männer und Frauen mit und ohne Diabetes	Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes	Nur Männer ohne Diabetes und ohne bekannte KHK	Männer und Frauen mit oder ohne Diabetes	Männer und Frauen mit oder ohne Diabetes ohne bekannte, vorangegangene Herz-Kreislauf-Erkrankung
Abschätzung folgender Risiken	Abschätzung des absoluten Risikos als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für: - kardiale (Herzinfarkt) und - zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall) Hinweis: Bei Patienten mit bekannter KHK oder Diabetes mellitus ist eine Berechnung des Risikos mittels Framingham-Score nicht notwendig, da diese Patienten ohnehin zur Hochrisikogruppe zählen.	Abschätzung des absoluten Risikos als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für: - kardiale (Herzinfarkt) und - zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall)	Abschätzung des absoluten Risikos (mit 95 %igen Konfidenzintervallen) für Endpunkte: - nichttödliche und tödliche KHK - nichttödlicher und tödlicher Schlaganfall	Abschätzung des absoluten Risikos als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für: kardiale Ereignisse (Herzinfarkt und tödliche KHK) Hinweis: Bei Patienten mit manifester KHK, Diabetes mellitus oder peripherer Verschlusskrankheit ist eine Berechnung des Risikos mittels PROCAM-Score nicht notwendig, da diese Patienten ohnehin zur Hochrisikogruppe zählen.	Abschätzung des absoluten Risikos als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für: - kardiale (Herzinfarkt) und - zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall)	Abschätzung des absoluten Risikos als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für: kardiovaskuläre Todesfälle
Berücksichtigung folgender Risikofaktoren in der Score-Berechnung	Alter Geschlecht Raucherstatus HbA1c systolischer Blutdruck Gesamtcholesterin HDL-Cholesterin Diabetes	Alter Geschlecht Raucherstatus HbA1c systolischer Blutdruck Gesamtcholesterin HDL-Cholesterin Diabetes Familienanamnese	Alter Geschlecht ethnische Zugehörigkeit Raucherstatus HbA1c systolischer Blutdruck Gesamtcholesterin HDL-Cholesterin Diabetesdauer	Alter Raucherstatus systolischer Blutdruck LDL-Cholesterin HDL-Cholesterin Triglyzeride positive Familienanamnese Diabetes	Alter Geschlecht ethnische Zugehörigkeit Region soziale Schicht Raucherstatus Diabetes systolischer Blutdruck Cholesterin/HDL-Ratio BMI	Alter Geschlecht Rauchen systolischer Blutdruck Cholesterin

	FRAMINGHAM-SCORE	ARRIBA-SCORE	UKPDS (RISKENGINE)-SCORE	PROCAM-RISIKO-SCORE	QRISK-SCORE	SCORE-SCORE
					chronische Nierenerkrankungen rheumatoide Arthritis Familienanamnese	
Bemerkungen	Nachteil der Framinghamformel ist, dass sie die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Europäer überschätzt.	ARRIBA beruht auf der Framinghamformel. Damit wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Europäer überschätzt. Zwar korrigiert ARRIBA durch eine Anpassungsformel, es liegen aber keine direkten deutschen prognostischen Daten vor. Große deutsche Evaluationsstudie.	Der UKPDS-Scores gilt nur für Menschen mit Diabetes. Nachteil des Scores ist, dass keine repräsentative Bevölkerungsstichprobe untersucht wurde, sondern ein selektiertes Patientenkollektiv, welches im Rahmen einer Interventionsstudie ausgewählt wurde.	Nachteile des PROCAM-Scores sind seine eingeschränkte externe Validität (Stichprobe an in Behörden und größeren Unternehmen beschäftigten Männern/Frauen (40 bis 65 Jahre) und die fehlende Einschätzung des Risikos für Frauen. Der Score orientiert sich an der Mortalität. Sterblichkeit an Myokardinfarkt wird weniger zuverlässig kodiert als die Morbidität. Zudem ist aus Sicht vieler Patienten eher das Erkrankungsereignis der zu vermeidende Endpunkt, weniger die Sterblichkeit. PROCAM gilt nur für Männer zwischen 40 und 65. Fortsetzung linke Spalte	Nachteil der QRISK-Formel ist die fehlende Validierung an externen Stichproben. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit wird in sozial benachteiligten Gebieten unterschätzt, in wohlhabenden überschätzt. Die Übertragung der QRISK-Formel auf deutsche Verhältnisse ist deshalb nicht möglich, weil die darin verwendeten britischen Postleitzahlen erheblich kleinräumiger sind. Der englische „postal code“ ist wesentlich stärker mit der sozialen Lage assoziiert als die Postleitzahl in Deutschland. Fortsetzung rechte Spalte	Nachteil des SCORE-Instrumentes ist, dass es nur Aussagen für kardiovaskuläre Todesfälle gibt. Vorteile der QRISK-Formel gegenüber dem FRAMINGHAM-Score: genauere Risikoeinstufung bei Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren: soziale Lage, BMI, Familienanamnese und medikamentöse Behandlung des Hypertonus. Der Score kann mit einfachen Mitteln aktualisiert werden.
			Fortsetzung PROCAM Das Risiko für Frauen zwischen 45 und 65 Jahren nach der Menopause kann geschätzt werden. Erste Auswertungen zeigen, dass für 45 bis 65-jährige Frauen nach Menopause das Risiko „nur“ ein Viertel des Risikos eines gleichaltrigen Mannes beträgt.			

H 3.5.2 Abschätzung des Diabetesrisikos

Zur Abschätzung des Diabetesrisikos stehen für den hausärztlichen Versorgungsbereich zwei für die deutsche Bevölkerung evaluierte Instrumente zur Verfügung: der Deutsche Diabetes-Risiko-Score (DRS) [189] und der Risiko- oder GesundheitsCheck FINDRISK [190].

Der DRS wurde anhand von Studiendaten der Potsdamer EPIC-Studie erstellt. Die Validierung des Scores wurde an Daten der Heidelberger EPIC-Studie, der Tübinger Familienstudie für Typ-2-Diabetes und der Studie „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ durchgeführt. Der DRS steht auf der Homepage des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung zum Download zur Verfügung (<http://www.dife.de/>).

FINDRISK ist ein in mehr als 25 Ländern eingesetzter Fragebogen, der ursprünglich in Finnland entwickelt wurde, für die deutsche Population angepasst und von Prof. Schwarz, TU Dresden, evaluiert wurde. Der FINDRISK steht auf der Homepage der Deutschen Diabetes-Stiftung in neun Sprachen zum Download zur Verfügung oder man kann online den Risiko-Score erstellen (<http://www.diabetes-risiko.de>).

Beide Scores beinhalten keine Laborparameter und sind bezüglich Sensitivität und Spezifität vergleichbar.

H 3.5.3 Untersuchungen auf weitere Folge- und Begleiterkrankungen

Begleit- bzw. Folgeerkrankungen liegen bereits bei Diagnose eines Typ-2-Diabetes in einem großen Ausmaß vor. Bei 449 444 Menschen mit Typ-2-Diabetes im DMP-Nordrhein war die mit Abstand am häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie (83,8 %), gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung (65,2 %), der koronaren Herzkrankheit (27,1 %), der arteriellen Verschlusskrankheit (10,0 %), chronischer Herzinsuffizienz (8,0 %), Herzinfarkt (6,9 %); Schlaganfall (5,8 %) sowie den diabetischen Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie (20,4 %), Retinopathie (10,7 %) und Nephropathie (9,9 %) [63].

Eine Neuropathie kann, insbesondere in Kombination mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, zum diabetischen Fußsyndrom führen. Im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK waren 2,8 % der Patienten betroffen [64]. Eine Amputation an der unteren Extremität war bei 1,5 % [64] bzw. 0,8 % im DMP-Nordrhein [63] angegeben. Nach der diabetischen Neuropathie sind die diabetische Retinopathie und/oder Makulopathie die zweithäufigsten mikrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus in Deutschland. Schwerwiegendste Komplikation einer diabetischen Retinopathie ist die Erblindung. Im DMP-Nordrhein sind 0,3 % der Patienten betroffen [63]. Im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK waren es 0,1 % [65].

Alle Begleit- und Folgeerkrankungen hängen neben dem Alter stark mit der Erkrankungsdauer zusammen. So betrug im DMP-Nordrhein 2009 die Prävalenz der diabetischen Retinopathie 5 % bei einer Diabetesdauer ≤ 6 Jahre und 26 % bei einer Diabetesdauer ≥ 11 Jahre [66].

Aus diesem Grund sind – bereits bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes – Untersuchungen auf Begleiterkrankungen/Komplikationen notwendig (siehe Tabelle 14).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-5 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll bereits bei Diagnosestellung auf diabetesassoziierte Komplikationen untersucht werden (siehe Tabelle 14 „Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“). [AKdÄ, 2009 [16] (EK IV)]	↑↑ (starker Konsens)

Tabelle 14: Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

(Tabelle A. 6 der Kurzfassung)

Screening auf eine diabetische Neuropathie (siehe NVL Neuropathie bei Diabetes [21])

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einmal jährlich auf eine sensomotorische und/oder autonome Neuropathie untersucht werden.

Screening auf Fußläsionen (siehe NVL Typ-2-Diabetes – Fußkomplikationen [19])

Menschen mit Typ-2-Diabetes und ohne klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie sollen mindestens einmal jährlich auf Fußläsionen untersucht werden. Liegen bereits klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie vor, sollen die regelmäßigen Untersuchungen auf Fußläsionen alle drei bis sechs Monate erfolgen.

Screening auf eine Nephropathie (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2010 [19])

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen einmal jährlich auf eine Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.

Die DEGAM hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminuriebestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden. Dies sind – zusammengefasst – Patienten, die eine schlecht kontrollierte Plasmaglukose bzw. Hochdruck haben, ggf. für Letzteres noch keinen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten) erhalten und die zugleich zu einer Therapieverbesserung bereit sind, wüssten sie von dem Vorhandensein des zusätzlichen Risikofaktors „Albuminurie“ (siehe Kapitel H 2.2.5 „Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie“ in NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2010 [19]).

Screening auf Netzhautkomplikationen (siehe NVL Typ-2-Diabetes – Netzhautkomplikationen [18])

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einmal jährlich systematisch augenärztlich untersucht werden. Bei Menschen mit Diabetes und einer Retinopathie und/oder Makulopathie erfolgen die augenärztlichen Kontrollintervalle nach Maßgabe des Augenarztes.

Abschätzung des makro- und mikrovaskulären Gesamtrisikos (siehe NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54])

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen mindestens alle ein bis zwei Jahre auf vaskuläre Risiken (Hypertonie, Raucherstatus) untersucht werden. Darüber hinaus sollen Lipide und Kreislaufparameter (Blutdruckmessung sowie Pulsmessung an verschiedenen Orten) kontrolliert und ggf. eine Mikroalbuminurie ausgeschlossen werden (Position der DEGAM: kein generelles Screening auf Mikroalbuminurie).

Unter einer laufenden Therapie mit einem Statin sind nach Vorstellung der AkdÄ und der DEGAM und im Gegensatz zur Vorstellung der DDG/DGIM keine Lipidkontrollen erforderlich.

Untersuchung auf eine depressive Störung (siehe S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ [28])

Alle Menschen mit Diabetes sollten bei entsprechenden Verdachtsmomenten im Patient-Arzt-Gespräch gezielt nach depressiven Störungen befragt werden (NVL Neuropathie bei Diabetes [21]).

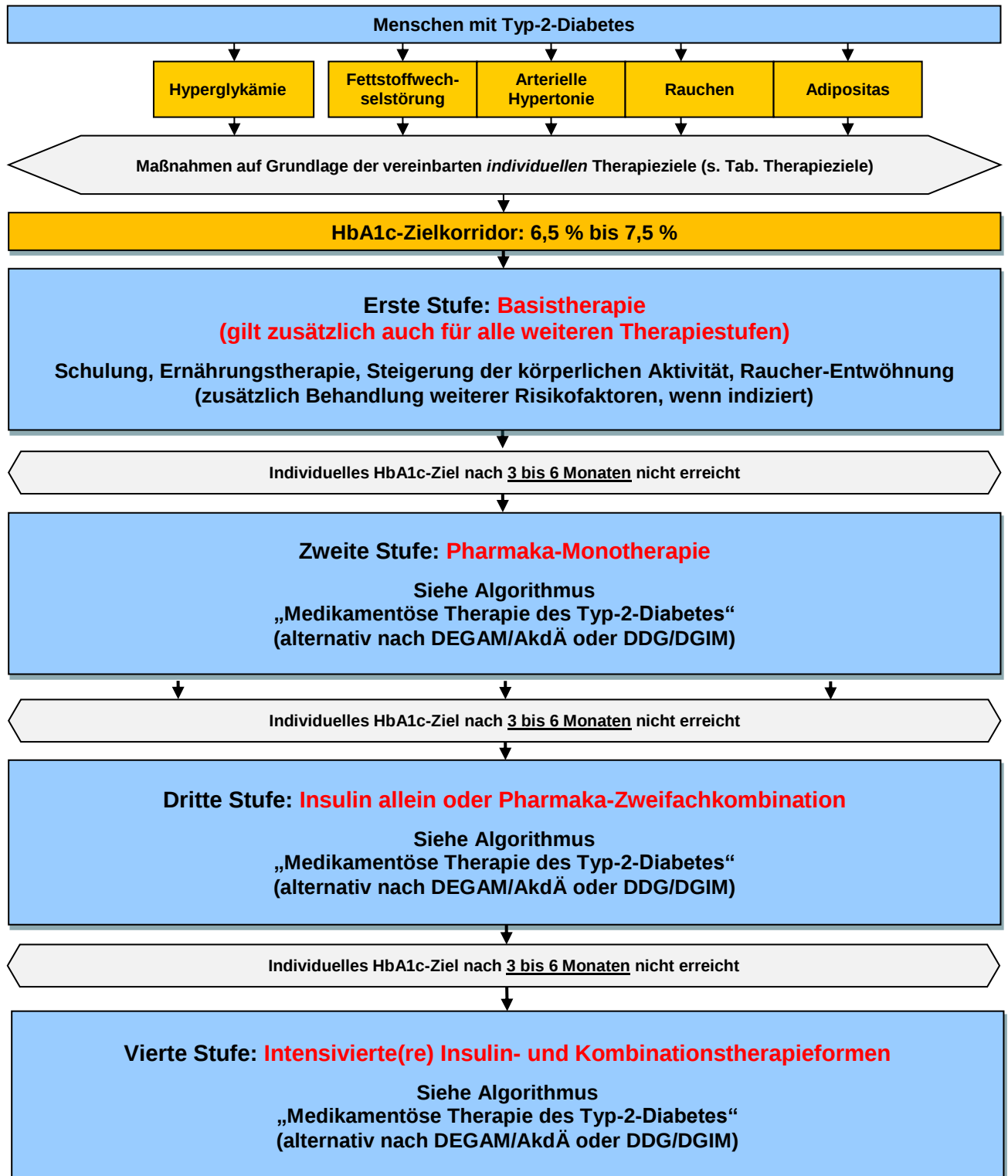
Dazu stehen spezifische Testverfahren zur Verfügung, wie z. B. der Zwei-Fragen-Test [192] und/oder der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden [193] (beide Instrumente in der Langfassung). Bei Hinweisen auf depressive Symptome oder auffällige Testwerte sollte eine ausführliche Diagnosestellung veranlasst werden [28].

H 4. Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-1 Bei der Indikationsstellung zur Therapie sollen die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld (siehe Empfehlung 2-2) des Patienten berücksichtigt werden. [AKdÄ, 2009 [16] (EK IV)]	↑↑↑ (starker Konsens)
4-2 Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollte zunächst dem Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“ gefolgt werden. Im Weiteren gilt entweder der Algorithmus zur differenzierten Pharmakotherapie von AkdÄ und DEGAM oder alternativ derjenige von DDG und DGIM (beide im Algorithmus 5 „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes“) inklusive der jeweiligen Begründungen. [mod. nach AKdÄ, 2009 [16]]	↑ (starker Konsens)

Algorithmus 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes

(Algorithmus A. 2 der Kurzfassung)



H 5. Basistherapie (Nichtmedikamentöse Therapie, lebensstilmodifizierende Maßnahmen)

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen (NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]). Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-1 In Abhängigkeit von den unter Empfehlung 2-1 genannten individuellen Therapiezielen soll primär mit einer Basistherapie (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucherentwöhnung) begonnen werden (siehe Algorithmus 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes).	↑↑↑ (starker Konsens)
5-2 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen keine ausreichenden Erfolge durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen allein abzusehen sind (Adhärenzprobleme, Schweregrad, Multimorbidität), kann die Therapie sofort mit einem Medikament (in der Regel Metformin) kombiniert werden.	↔ (starker Konsens)
5-3 Wenn die medikamentöse Therapie mit minimaler Wirkstoffdosis zum Ziel führt, sollte ein Auslassversuch unter Kontrolle des HbA1c angeboten werden.	↑

H 5.1 Schulung

Verschiedene Interventionen zur Verhaltensänderung tragen nachweislich zu Besserung von Selbstmanagement, Stoffwechseleinstellung und Wohlbefinden bei.

Hierzu gehören:

- Schulungsprogramme zur Förderung des Selbstmanagements und der Stoffwechsel-Selbstkontrolle;
- individuelle Hilfen, Beratungstermine und Interventionen zur Verhaltensänderung in Ergänzung zu Schulungsangeboten.

Die Umstellung auf eine gesunde Lebensweise gehört neben der Entwicklung eines eigenen Gesundheitsbewusstseins und der Bereitschaft zur Selbstkontrolle für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zu den größten Therapieproblemen und kann nur gelingen, wenn die Patienten geschult sind, eine hohe Motivation aufbringen und diese auch dauerhaft halten.

Da es durch Ernährung, Bewegung und Selbstkontrolle bei einem Großteil der frisch diagnostizierten Menschen mit Typ-2-Diabetes in den ersten Jahren gelingt, einen HbA1c-Wert im Norm bzw. Zielbereich zu realisieren [63; 194], soll die Therapie stets mit Schulung, Umstellung der Lebensweise und Selbstkontrolle beginnen, es sei denn, die Plasmaglukosewerte sind sehr hoch oder die metabolische Kontrolle ist dringend zu optimieren (z. B. perioperativ, bei diabetischen Komplikationen etc).

Erst wenn nach drei bis sechs Monaten keine Tendenz zur weiteren Besserung zu erkennen ist bzw. die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht wurden, sind medikamentöse Maßnahmen gerechtfertigt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-4 Allen von Diabetes mellitus Betroffenen sowie ggf. ihren Angehörigen soll als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung ein strukturiertes, evaluiertes und zielgruppen- und themenspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm angeboten werden. [DDG, 2009 [24]]	↑↑↑ (starker Konsens)

Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme stehen zu folgenden Themenbereichen für Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Verfügung (siehe [NVL Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme](#)):

- Typ-2-Diabetes-Schulung;
- Raucherentwöhnung;
- Bluthochdruck.

Zum Thema Typ-2-Diabetes stehen in Deutschland die in Abbildung 1 erwähnten Schulungsprogramme zur Verfügung:

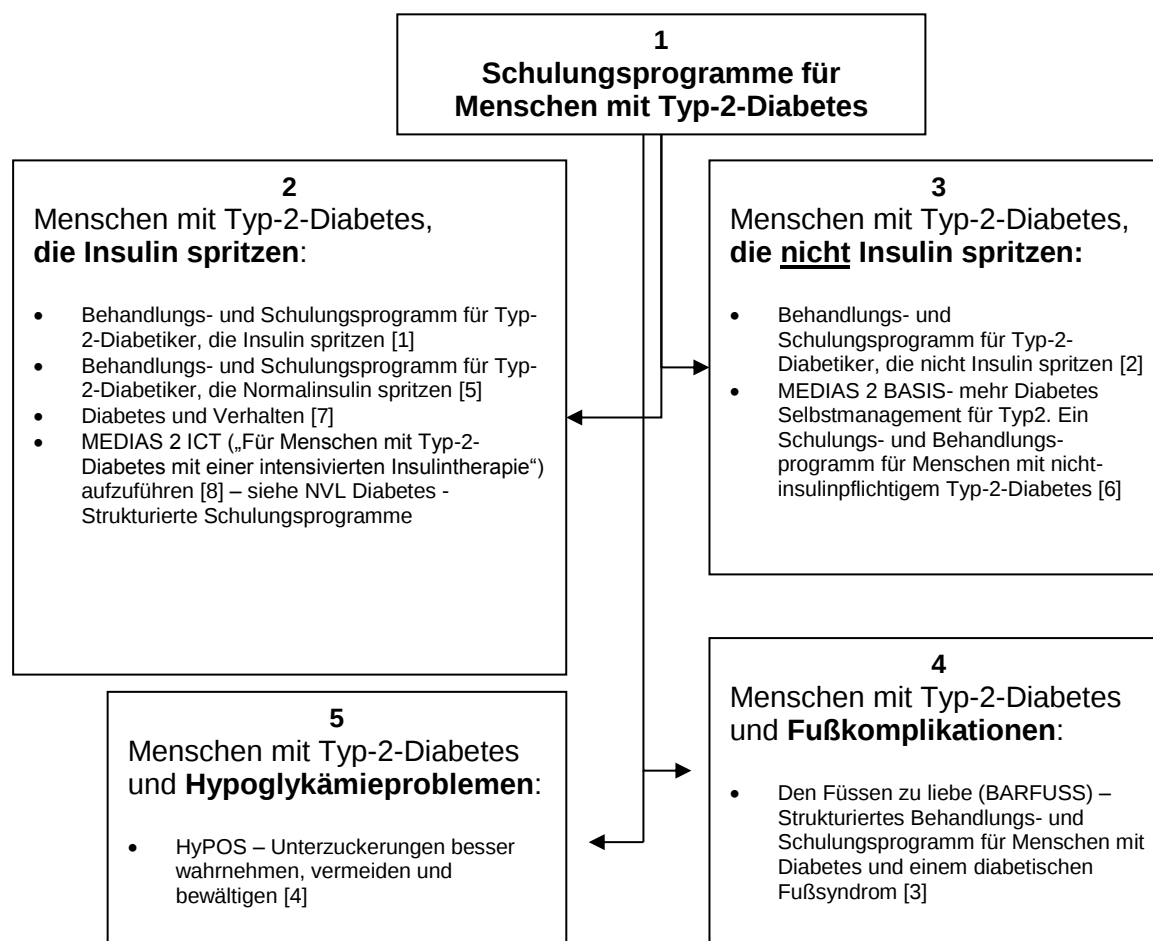


Abbildung 1: Schulungsprogramme für Menschen mit Typ-2-Diabetes

(siehe [NVL Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme](#))

Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme sind ein integraler Bestandteil der Diabetestherapie und sollen daher durch **speziell weitergebildete Diabetesberater in einer ärztlich geleiteten Einrichtung oder in enger Kooperation mit einer ärztlichen Einrichtung** angeboten werden. Wenn es notwendig und erwünscht ist, sollte ein Familienangehöriger oder eine andere Bezugsperson aus dem sozialen Umfeld des Patienten in die Schulung miteinbezogen werden.

Inhalte der Diabetesschulung für Menschen mit Typ-2-Diabetes

Ein strukturiertes Schulungsprogramm für **Menschen mit Typ 2 Diabetes** soll u. a. folgende Inhalte umfassen:

1. Information und Aufklärung über die Erkrankung Diabetes, mögliche Begleiterkrankungen und Komplikationen;
2. Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz, Aufbau einer adäquaten Behandlungsmotivation und Unterstützung zum eigenverantwortlichen Umgang mit dem Diabetes (Empowerment);
3. Unterstützung bei der Formulierung und Bewertung von individuellen Therapiezielen orientiert an den Therapieleitlinien;
4. Vermittlung von Wissen und praktischen Fähigkeiten zur Behandlung des Diabetes (Verhaltensmodifikation, Prinzipien der medikamentösen Diabetestherapie, Insulintherapie etc.) und Erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Gewichtskontrolle, Harn-, Plasmaglukose-, Blutdruckselbstkontrolle, Kontrolle von Fußkomplikationen, Kontrolle und Umgang mit neuropathischen Beschwerden). Für weiterführende Informationen siehe themenspezifische NVL – Einen Überblick zu diesen Leitlinien findet sich unter Kapitel H 10);
5. Vermittlung von Fertigkeiten um Akutkomplikationen (Hypoglykämien, Hyperglykämien, Infekte, etc.) sowie diabetesassoziierte Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Hypertonie, Tabakabusus etc.) zu erkennen, zu behandeln oder idealerweise zu vermeiden;
6. Vermittlung von Kenntnissen und praktischen Fähigkeiten bezüglich einer gesunden Lebensführung (Ernährung, körperliche Bewegung und Fußpflege);
7. Erarbeitung von Problemlösestrategien für besondere Situationen (Reisen, Krankheit, Ausschlafen etc.);
8. Information über Vererbung, diabetesspezifische Risiken (Risiko für einen Typ-2-Diabetes bei Kindern, Enkelkindern; präventive Möglichkeiten etc.);
9. Vermittlung von Informationen über sozialrechtliche Aspekte des Diabetes (Beruf, Führerschein, Schwerbehinderung, Versicherungen etc.);
10. Weitergabe von Informationen über praktische Hilfestellungen für eine erfolgreiche Diabetestherapie (Selbsthilfegruppen, Bücher, Internetadressen etc.);
11. Kontrolluntersuchungen (siehe DMP-Vorgaben, Gesundheitspass-Diabetes etc.) und Nutzung des Gesundheitssystems für einen gesundheitsbewussten Umgang mit dem Diabetes.

Um diese Ziele zu erreichen, müssen bei der Auswahl der geeigneten Schulungsform in angemessener Weise folgende Punkte Berücksichtigung finden:

- das Risikoprofil und die Prognose der Erkrankung;
- die Therapieform;
- der bisherige Kenntnis- und Schulungsstand;
- motivationale, kognitive, verhaltensbezogene, psychische und besondere kulturelle Voraussetzungen der Patienten sowie
- spezielle Problemsituationen im Zusammenhang mit der Erkrankung (z. B. Komplikationen).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-5 Menschen mit Diabetes, bei denen die Therapieziele trotz durchgeführter Schulung nicht erreicht werden, können erneute Schulungsangebote gemacht werden.	↔

H 5.1.1 Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG)

Die Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG) dient der Feststellung, ob Unterzuckerungen oder häufige, regelmäßige Plasmaglukoseerhöhungen in einem nicht gewünschten Bereich vorliegen. Grundsätzlich sollte eine SMBG nur zum Einsatz kommen, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben [30; 195].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-6 Bei einer Indikationsstellung zur Plasmaglukoseselbstmessung sollten die in Tabelle 15 „Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukose-Messungen, ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können“ definierten klinischen Situationen sowie eine mögliche Therapiekonsequenz berücksichtigt werden.	↑ (Starker Konsens)

Beim Einsatz der SMBG ist es wichtig, dass die Ergebnisse in einem Beratungsgespräch zwischen Arzt bzw. Diabetesberater und Patient diskutiert und Handlungsempfehlungen gemeinsam erarbeitet werden. Bei der SMBG handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, aus dem sich sinnvolle therapeutische Konsequenzen ergeben sollen.

Gründe für eine Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG) bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (für weitere Details siehe Tabelle 15):

1. Plasmaglukoseeinstellungen, die immer auf eine „Rückmeldung“ der Einstellung angewiesen sind:
 - Typ-2-Diabetes mit Insulin-Therapie (Basis-Bolus-Konzept).
2. Passagere Einstellungsprobleme – das heißt:
 - in der Anfangsphase der Diabeteseinstellung oder einer Diabetesumstellung:
Die Bestimmung dient einer zeitnahen Orientierung über das Erreichte der Therapie. Zudem wird hier die angenommene edukative Funktion genutzt, in dem der Patient etwas über den Einfluss seines Essverhaltens, der Bewegung etc. auf seine Stoffwechseleinstellung lernt.
 - bei häufigen Hypoglykämien unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Hypoglykämien unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen sollten allerdings bereits allein Anlass sein, die Indikation für diese Medikamente zu überdenken. Dieser Punkt ist bei Medikamenten ohne Hypoglykämierisiko wie Metformin nicht von Bedeutung.
 - bei häufigeren Kontrollnotwendigkeiten in instabilen Situationen (z. B. Durchfall, fieberhaften Infekten, sich dramatisch auswirkenden Erkrankungen wie Insult, Myokardinfarkt etc.);
 - selektiv bei Patienten, bei denen anzunehmen ist, dass deren Lebensführung und Lebensqualität durch eine Plasmaglukoseselbstmessung verbessert wird.

Tabelle 15: Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukose-Messungen, ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können

(mod. nach [196], Tabelle A. 7 der Kurzfassung)

	Klinisch definierte Situationen
Diabetesstadium	neu diagnostiziert, Einstell- und Umstellphase
Diabetes im Verlauf	- labile Stoffwechselsituation mit häufigen Unterzuckerungen (dann vor allen Mahlzeiten bis zur Erreichung des gewählten Therapiezieles, danach Rückkehr zu Gelegenheitsmessungen) - Therapieeskalation - vorübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika
Zusätzliche Erkrankungen, Interventionen	- schwere Infektionen - geplante Operationen - psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Therapie - wenn bei Sport/Bewegung unter plasmaglukosesenkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten - krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z. B. Durchfall/Erbrechen)
Diabetestherapie	- orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen) - Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis - intensivierte konventionelle Insulintherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) - Insulinpumpentherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts) - Situationen mit besonderer Gefahr

Unterschiede im Nutzen der Plasmaglukoseselbstmessung im Vergleich zur erheblich preiswerteren Selbstkontrolle des Urinzuckers bei Menschen, die ihren Diabetes nicht mit Insulin behandeln, konnten nicht belegt werden [197-199]. Die Evidenz für den Nutzen beider Verfahren bei langfristiger Anwendung ist schwach. Dennoch ist eine solche Plasmaglukosemessung und Uringlukoseanalyse in den oben genannten Situationen (siehe Tabelle 15) sinnvoll und Bestandteil von Schulungsprogrammen.

Position von AkdÄ und DEGAM: Ein Zusatznutzen der Plasmaglukoseselbstmessung vor der erheblich preiswerteren Selbstkontrolle des Urinzuckers bei Menschen, die ihren Diabetes nicht mit Insulin behandeln, konnte nicht belegt werden.

Position der DDG und der DGIM: Die Uringlukoseanalyse ist kein Standard in der Diagnostik und in der Therapieüberwachung, denn die Uringlukose wird nur positiv bei hohen Plasmaglukosewerten (Glukosetransportkapazität interindividuell sehr unterschiedlich, altersabhängig). Sie ist bei verminderter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht, bei bestimmten Erkrankungen erniedrigt, und nicht verwertbar bei Schwangerschaft sowie unter einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren. Sie kann lediglich zur Komaprofylaxe wertvolle Hinweise geben.

H 5.2 Ernährungstherapie und -beratung (Sekundärprävention)

Methodischer Hintergrund

Im Idealfall fußen evidenzbasierte Leitlinien auf klinischen Studien mit (tödlichen oder nichttödlichen) klinischen Endpunkten. Wo solche Daten nicht verfügbar sind, gründen sich die Empfehlungen zur Ernährungstherapie bei Typ-2-Diabetes mellitus auf vereinbarten Surrogat-(Ersatz) Markern zur Glykämie (Nüchternplasmaglukose, postprandiale Plasmaglukose, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), zur Körpermasse (Adipositas, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang), zum Lipoproteinprofil (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride), zum Blutdruck, zur Insulinempfindlichkeit (Nüchterninsulin, postprandiales Insulin, Insulin-Sensitivitäts-Index, Glukosegesamtverfügbarkeit) und zur Nierenfunktion (Mikroalbuminurie, Proteinurie, glomeruläre Filtrationsrate) [200].

Da jedoch die Studienlage zur Thematik Ernährung – bezogen auf das Körpergewicht und die Nahrungszusammensetzung – sehr unzureichend ist, sind alle ausgesprochenen Empfehlungen sehr zurückhaltend formuliert und basieren auf dem Konsens der Leitlinien-Gruppe.

H 5.2.1 Ernährungstherapie

Ernährungstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll einen Beitrag leisten

1. um die gemeinsam mit dem Patienten vereinbarten individualisierten Therapieziele für HbA1c, Lipide, Blutdruck und Lebensqualität zu erreichen und aufrecht zu erhalten;
2. um ein wünschenswertes Körpergewicht bzw. eine Gewichtsreduktion zu erreichen und eine erneute Gewichtszunahme zu vermeiden;
3. um der Entstehung chronischer Folgeerkrankungen des Diabetes präventiv entgegenzuwirken und deren Entstehung hinauszuzögern.

Definition und Hintergrund

Unter **Ernährungstherapie** sollen im Folgenden zielgerichtete, wissenschaftlich fundierte Ernährungsempfehlungen verstanden werden, welche Bestandteil eines therapeutischen Gesamtkonzeptes für Menschen mit Typ-2-Diabetes sind. Dieses Gesamtkonzept soll individuell auf den Betroffenen und sein Risikoprofil angepasst werden. Eine professionelle Ernährungstherapie erfordert entsprechende Qualifikationen und spezielle Erfahrungen der Leistungsträger (z. B. Diabetesberater, Diätassistenten Ernährungstherapeuten, Ärzte etc.) auf dem Gebiet des Diabetes. Eine interprofessionelle Zusammenarbeit sollte angestrebt werden.

Nationale und internationale Leitlinien sprechen sich für die Effektivität einer Ernährungstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes aus (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; NICE, 2008 [201]; ADA, 2008 [12]; Franz et al., 2010 [15; 202]).

Auswertungen aus randomisiert-kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien zeigten, dass eine Ernährungstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zu einer Abnahme des HbA1c um 1 bis 2 %, je nach Diabetestyp und -dauer, führen kann [203; 204].

Insbesondere für einen kurzfristigen Effekt von bis zu drei Monaten liegen positive Ergebnisse aus größeren klinischen Studien vor. In der UKPD-Studie führte eine Ernährungstherapie nach drei Monaten zu einer mittleren Abnahme des HbA1c um 1,9 % (von ~9 zu ~7 %) [205], und in einer randomisiert-kontrollierten Studie an 176 Menschen mit einem nichtinsulinpflichtigen Diabetes führte eine leitliniengerechte Ernährungstherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Diabeteskontrolle nach sechs Monaten [206]. Aussagen bezüglich eines längerfristigen Effektes einer Ernährungstherapie auf die Diabeteskontrolle lassen sich jedoch nur begrenzt treffen, da nicht ausreichend qualitativ hochwertige randomisiert-kontrollierte Studien mit einer Dauer von mehr als sechs Monaten vorliegen [207].

Metaanalysen, in die Lifestyle-Interventionsstudien eingingen, geben Hinweise darauf, dass eine Ernährungstherapie zusammen mit weiteren lebensstilmodifizierenden Maßnahmen wie körperlicher Aktivität einen signifikant positiven Effekt auf den HbA1c haben [196; 208; 209].

Bei Menschen mit Diabetes spielt die Ernährungstherapie bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle und bleibt zu jeder Zeit im Krankheitsverlauf wichtig und effektiv, auch bei zusätzlich notwendig werdender medikamentöser Therapie des Diabetes.

Schritt 1: Basis der Ernährungstherapie – Gesunde und ausgewogene Ernährung

Verschiedene Leitlinien (z. B. NICE, 2008 [201], ADA, 2013 [202]) betonen die Wichtigkeit einer gesunden und ausgewogenen Ernährung als Basismaßnahme für Menschen mit Typ-2-Diabetes. Prinzipiell gelten ähnliche Empfehlungen für eine gesunde Ernährung wie für die Allgemeinbevölkerung. Industriell gefertigte Lebensmittel, welche speziell als „Diabetesdiät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert sind, sind für Menschen mit Diabetes nicht notwendig und es sollte auf diese verzichtet werden (NICE, 2008 [201]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-7 Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen folgende Eckpunkte berücksichtigen: • Motivation zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine des Patienten • Verzicht auf industriell gefertigte Lebensmittel, die als sogenannte „Diabetesdiät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert werden [mod. n. NICE, 2008 [201]; ADA, 2008 [12]]	↑↑ (starker Konsens)
5-8 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten individualisierte Ernährungsempfehlungen erhalten, welche an Therapieziele und Risikoprofil angepasst werden. [NICE, 2008 [201]; Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; Franz et al., 2010 [15], Grade I; ADA, 2008 [12], Grade B]	↑ (starker Konsens)
5-9 Menschen mit Typ-2-Diabetes und Adipositas sollten angehalten werden, durch Gewichtsreduktion ihre Stoffwechselsituation zu verbessern. [mod. nach Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; Diabetes UK, 2011 [210] Grade A, ADA 2012 [14]]	↑ (starker Konsens)

Schritt 2: spezifische ernährungstherapeutische Maßnahmen bei Typ-2-Diabetes

Kontrovers wird über die beste Zusammensetzung einer gesunden Ernährung aus den verschiedenen sogenannten Makronährstoffen – Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette – bei Menschen mit Typ-2-Diabetes diskutiert.

Studien geben Hinweise darauf, dass weniger der genaue Prozentsatz der einzelnen Makronährstoffe für den Effekt auf chronische Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes oder vaskuläre Erkrankungen entscheidend ist, sondern vielmehr Art und Quelle der Makronährstoffe [211; 212].

a) Kohlenhydrate

Unbestritten ist, dass Kohlenhydrate den stärksten Einfluss auf die Höhe des postprandialen Plasmaglukosespiegels haben, wobei nicht nur die Menge an Kohlenhydraten, sondern auch die Art der Kohlenhydrate eine Rolle spielt.

Es liegen laut ADA keine klinischen Studien vor, welche eine Restriktion der Aufnahme von Kohlenhydraten unter 130 g/Tag speziell für Menschen mit Diabetes begründen würden (ADA, 2008 [12]).

Insgesamt fehlen Langzeitstudien, welche kohlenhydratarme Ernährungsformen im Vergleich zur fettarmen Ernährung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die Stoffwechseleinstellung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihren Risiken untersucht haben.

Eine Einschränkung des Kohlenhydratverzehrs kann positive und negative Wirkungen haben:

- Senkung der Triglyzeridspiegel – bei Patienten mit erhöhten Werten erwünscht;
- Senkung der Insulinspiegel – bei Insulinresistenz erwünscht;
- Senkung der Plasmaglukosespiegel, insbesondere nach der Mahlzeit – *bei hohen postprandialen Plasmaglukosespiegeln erwünscht*;
- Erhöhung des Serumcholesterins und des LDL-Cholesterins – *nicht erwünscht*;
- Behinderung einer wünschenswerten Ballaststoffaufnahme – *nicht erwünscht*.

Eine generelle Empfehlung zu einer kohlenhydratarmen Kost bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist wissenschaftlich nicht begründet. Neben der Kohlenhydratmenge spielt die Kohlenhydratauswahl eine wesentliche Rolle in der Ernährung bei Diabetes mellitus. Je nach Therapieproblem gilt es, die Kohlenhydratmenge und die Art der Kohlenhydrate anzupassen.

Welche Kostform für jeden Einzelnen mit Typ-2-Diabetes gewählt wird, soll immer individuell und anhand der zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren und der Verträglichkeit der Zusammensetzung der Nahrung des Patienten entschieden werden (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; [202]).

Auch wenn man nicht sicher weiß, wie die ideale Kost bei Menschen mit Typ-2-Diabetes aussieht und ob eine solche überhaupt existiert, sind Kohlenhydrate aus Gemüse, Hülsenfrüchten, frischem Obst, Vollkorngetreideprodukten und fettarmer Milch wichtiger Bestandteil einer gesunden Ernährung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; ADA, 2012 [14]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-10 Die Entscheidung über die Wahl der Kostform sollte individuell getroffen werden, da keine ausreichenden Studiendaten für eine Empfehlung vorliegen. [mod. n. Toeller, 2005 [33], Evidenzhärtegrad A; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200], ADA, 2012 [14]]	↑ (starker Konsens)

Experten befürworten, die Medikation (Dosierung und Zeitpunkt der Diabetesmedikation) an die Ernährungsgewohnheiten des Patienten mit Typ-2-Diabetes anzupassen. Hochwertige Studien liegen zu dieser Fragestellung jedoch nicht vor und diese Empfehlung stellt damit eine Erfahrung aus der klinischen Praxis dar (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]).

Hinweise zur Kohlenhydrataufnahme für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit und ohne Insulintherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-11 Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, <u>die Insulin spritzen</u> , als wesentliche Strategie zur Glykämiekontrolle eingesetzt werden. Menschen mit Typ-2-Diabetes <u>ohne Insulintherapie</u> sollte vermittelt werden, die Plasmaglukose erhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können. [Expertenkonsens]	↑ (starker Konsens)

Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten ist die zentrale Strategie, um bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eine Glykämiekontrolle zu erzielen [14].

Zur Abschätzung der Kohlenhydratmenge in Nahrungsmitteln werden unterschiedliche Einheiten verwendet. In Westdeutschland wurde lange Zeit die Kohlenhydratportionierung als BE (12 g

Kohlenhydrate ohne Ballaststoffanteil) genutzt. Mit Abschaffung der Bezeichnung „Diabetikerlebensmittel“ werden sich solche Angaben jedoch nicht mehr auf den Verpackungen finden.

In den verschiedenen europäischen Ländern werden unterschiedlich Kohlenhydratportionen von Menschen mit Diabetes verwendet. Eine Vereinheitlichung für Europa ist nicht zu erwarten [213].

b) Glykämischer Index (GI)

Der glykämische Index (GI) beschreibt den Einfluss von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln auf den postprandialen Plasmaglukosespiegel [214]. Wegen des rascheren Plasmaglukoseanstieges werden Nahrungsmittel und Getränke mit hohem GI zur Ernährung bei Menschen mit Diabetes nicht empfohlen. Ein Nutzen zur Senkung des HbA1c bei Menschen mit Typ-2-Diabetes konnte durch eine Ernährung mit niedrigem GI nicht belegt werden [215-218].

c) Haushaltszucker (Saccharose) und andere freie Zucker

Unter „freie Zucker“ werden alle Monosaccharide und Disaccharide verstanden, die Lebensmitteln zugesetzt werden, oder auch solche, die sich natürlicherweise in Lebensmitteln wie Honig, Sirup und Fruchtsäften befinden (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]).

Die Aufnahme von Haushaltszucker (Saccharose) in einem Rahmen von 10 bis 35 % der Gesamttagesenergie zeigte in mehreren Studien keinen negativen Effekt auf die Plasmaglukose- und Lipideinstellung, solange die Gesamtmenge an Kohlenhydraten gleich blieb. Daher empfehlen internationale Leitlinien den verantwortungsvollen Umgang mit Lebensmitteln, welche reich an Saccharose sind, wie Süßigkeiten, Kuchen und zuckerhaltige Getränke (Franz et al., 2010 [15], ADA, 2012 [14]).

d) Nahrungsfett

Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren zeigten in klinischen Studien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes oder Übergewicht ähnlich wie einfach-ungesättigte Fette positive Auswirkungen auf das postprandiale Lipidmuster [219-221].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-12 Im Rahmen der Ernährungsberatung sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes auf eine ausgewogene Fettzusammensetzung ihrer Nahrung sowie auf die Bedeutung für den Gewichtsverlauf hingewiesen werden. [nach Diabetes UK, 2011 [210]]	↑ (starker Konsens)

e) Nahrungsprotein

Die **NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter** [19] empfiehlt Menschen mit Diabetes mellitus und allen Stadien der Niereninsuffizienz eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg Körpergewicht. Begründet wird dies damit, dass eine hohe Proteinaufnahme als möglicher ungünstiger Einflussfaktor für den Nephropathieverlauf anzusehen ist. Klinische Studien zeigen, dass eine eiweißreduzierte Diät das Risiko der Progression der Niereninsuffizienz oder der Erhöhung der Albuminurie senkt [222; 223]. Hier wurden aber auch Menschen mit Typ-1-Diabetes berücksichtigt. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Speziellen und Mikroalbuminurie, Proteinurie oder manifester Nephropathie konnte in randomisiert-kontrollierten Studien nicht eindeutig gezeigt werden, dass sich eine Beschränkung der Proteinaufnahme positiv auf die Albuminurie oder die glomeruläre Filtrationsrate auswirkt (Toeller, 2005 [33], Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]; Franz et al., 2010 [15]). In der Regel handelt es sich jedoch um eine limitierte Anzahl klinischer Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit und unzureichender Definition der Nephropathie.

In einem Cochrane Review, in den 12 klinische Studien zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes eingeschlossen wurden, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Beschränkung der Proteinzufuhr die

Progression einer Nephropathie geringfügig verlangsamen kann. Gleichfalls zeigte sich jedoch eine gewisse Variabilität zwischen den Patienten hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapiemaßnahme [224].

Es existieren keine belastbaren Studiendaten, um auch Empfehlungen für eine zu bevorzugende Proteinqualität (pflanzliches oder tierisches Eiweiß) zu geben (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]).

Menschen mit Diabetes und Nephropathie sollten eine professionelle individualisierte interaktive Ernährungsberatung erhalten, denn die Ernährung dieser Patienten insbesondere bei fortgeschrittener Nephropathie wird komplizierter und betrifft nicht nur Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fett und Eiweiß), sondern auch Mikronährstoffe wie Natrium, Kalium, Phosphat und Calcium u. a.. So muss z. B. bei Menschen mit nephrotischem Syndrom die Eiweißzufuhr an den z. T. extremen Eiweißverlust adaptiert werden.

Insgesamt gesehen, scheint eine individualisierte Entscheidung hinsichtlich einer optimalen Proteinzufuhr bei Menschen mit Diabetes und Nephropathie sinnvoll zu sein [225].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-13 Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Anzeichen einer Nephropathie können ihre gewöhnliche Proteinaufnahme beibehalten, vorausgesetzt diese liegt im Rahmen der empfohlenen 10 bis 20 % der Gesamttagesenergie. [mod. n. ADA, 2008 [12] Grad E; Franz et al., 2010 [15]; Toeller, 2005 [33], Evidenzhärtegrad B; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]]	↔ (starker Konsens)
5-14 Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden. [NVL Nierenerkrankungen bei Diabetern, 2010 [19]; Empfehlungsgrad B]	↑↑ (starker Konsens)

Die Langzeiteffekte proteinreicher Diäten sind bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nur unzureichend untersucht und werden daher als Maßnahme zur Gewichtsreduktion nicht empfohlen (mod n. ADA, 2008 [12]).

Schritt 3: Gewichtsreduktion

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Insulinresistenz führt eine Gewichtsabnahme in der Regel zu einer Verbesserung des glykämischen Status und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus (Franz et al., 2010 [15], ADA/EASD Statement 2012 [226]).

Im fortgeschrittenen Stadium des Typ-2-Diabetes, spielt der Insulinmangel eine größere Rolle als die Insulinresistenz. Zu diesem Zeitpunkt erscheint eine alleinige Gewichtsabnahme weniger effizient zu sein, um die Plasmaglukosespiegel zu verbessern.

Daher wird bei fortschreitender Diabetesdauer und mit dem Auftreten eines Insulinmangels häufig die Kombination bestehend aus einer Gewichtsabnahme und einer medikamentösen Diabetestherapie notwendig, wobei die Vermeidung von erneuter Gewichtszunahme besonders wichtig ist.

Körperliche Aktivität spielt bei der Steigerung der Insulinsensitivität und der Gewichtsreduktion eine wichtige Rolle und soll verstärkt empfohlen werden, um eine erneute Gewichtszunahme zu verhindern.

Die Leitlinien des NICE, 2008 empfehlen für übergewichtige Menschen mit Diabetes, eine initiale Gewichtsreduktion von 5 bis 10 %. Dabei ist es wichtig, übergewichtige Menschen zu motivieren, dass jede noch so geringe Reduktion des Gewichtes bereits einen Vorteil für die Stoffwechseleinstellung bewirkt (NICE, 2008 [201]).

Schritt 4: Differenzierter Umgang mit Alkohol

Menschen mit Diabetes sollten über den differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden.

Die Leitlinien der American Diabetes Association, 2012 empfehlen die Reduktion des täglichen Alkoholkonsums auf moderate Mengen. Mahlzeiten sollten zugunsten der Alkoholaufnahme nicht ausgelassen werden (mod n. ADA, 2012 [14]). Ein riskanter Alkoholkonsum sollte vermieden werden.

Bei Insulinbehandlung sollte wegen des Hypoglykämierisikos die Alkoholaufnahme mit einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit erfolgen (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]). Bei gleichzeitiger körperlicher Bewegung können Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, Metformin, Insulin und GLP-1-Rezeptoragonisten die Wirkung des Alkohols verstärken (NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]).

Menschen mit einer Neuropathie sollte empfohlen werden, Alkohol allenfalls in moderaten Mengen zu konsumieren. Hoher Alkoholkonsum ist mit einem höheren Risiko für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Diabetes verbunden (Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]), darüber sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes aufgeklärt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-15 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten im Rahmen der individuellen Beratung über den differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden (siehe Tabelle 16 „Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes“). [mod. n. NICE, 2008 [201], ADA, 2008 [12], NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]]	↑ (starker Konsens)

H 5.2.2 Ernährungsberatung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-16 Menschen mit Typ-2-Diabetes soll im Rahmen der medizinischen Betreuung und strukturierter Schulungs- und Behandlungsprogramme eine Ernährungsberatung angeboten werden. Die Ernährungsberatung soll Ernährungsverhalten, Wünsche, Verträglichkeiten, Werte und Bedürfnisse des Patienten ebenso berücksichtigen wie die Möglichkeiten zur Verhaltensänderung und den möglichen Einfluss der Ernährungsänderung auf die Lebensqualität. [mod. n. NICE, 2008 [201]; ADA, 2008 [12]; NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54]; Toeller, 2005 [33]; Toeller, 2009 [32]; EASD, 2004 [200]]	↑↑↑ (starker Konsens)
5-17 Ernährungsempfehlungen bei Typ-2-Diabetes sollten Bestandteil eines individuellen Selbstmanagementplans sein, der zusätzlich auf andere Aspekte der Lebensstiländerung eingeht, wie z. B. körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme und eine gesunde Lebensweise (z. B. Nichtrauchen). [mod. n. NICE, 2008 [201]; ADA, 2008 [12]]	↑ (starker Konsens)

Angehörige sollten in die Ernährungsberatung einbezogen werden, da diese beim Einkauf und der Zubereitung von Lebensmitteln in der Regel eine wichtige Rolle spielen.

Basale Empfehlungen zur Ernährung können von den koordinierenden Ärzten gegeben werden. Eine darüber hinaus gehende detailliertere Ernährungsberatung sollte nur von fachlich kompetenten Berufsgruppen (Diätassistenten, Dipl.-Ökotrophologen, Diabetesberatern, Ernährungsmedizinern) durchgeführt werden.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte einer Ernährungsberatung zusammengefasst werden. Es finden sich Aussagen zur Häufigkeit einer Ernährungsberatung, zur anamnestischen Erfragung von Ernährungsgewohnheiten und zu prinzipiellen Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ-2-Diabetes. Diese Checkliste soll für Hausärzte oder betreuende Diabetologen eine Hilfestellung sein, um Ernährungsberatung und -therapie als wichtige Basistherapie zu berücksichtigen.

Tabelle 16: Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes

(mod. n. [227; 228]), Tabelle A. 8 der Kurzfassung)

Wie häufig sollte eine Ernährungsberatung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgen? • bei jedem Arztbesuch bei unzureichender metabolischer Kontrolle oder bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren • zu Beginn einer Insulintherapie • wenn spezielle Ernährungsprobleme auftreten (z. B. erhebliche Gewichtszunahme bei Übergewicht und bei Adipositas)
Was sollte im Rahmen der Ernährungsberatung regelmäßig anamnestisch abgefragt und erhoben werden? • Ist die Ernährung des Patienten gesund und ausgewogen? • Ist die Energieaufnahme des Patienten angemessen, um ein wünschenswertes Körpergewicht zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten? • Entspricht der Alkoholkonsum einem moderaten Ausmaß oder könnte der gegenwärtige Alkoholkonsum eine Hyperlipidämie, einen Bluthochdruck oder ein Risiko einer Hypoglykämie negativ beeinflussen? • Ernährt sich der Patient unnötigerweise vorwiegend von industriell gefertigten Lebensmitteln, die als sogenannte „Diabetesdiät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert werden, oder von Lebensmitteln, welche reich an ungünstigen freien Zuckerarten wie Fruktose oder Polyole (z. B. Isomalt, Maltit, Sorbit etc.) sind? • Sind die Ernährungsgewohnheiten des Patienten auf seine plasmaglukosesenkende Therapie angepasst? • Kann ein erhöhter Blutdruck des Patienten von einer Salzrestriktion profitieren?
Welche praktischen Empfehlungen sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes gegeben werden, um sich gesund und ausgewogen zu ernähren? • kein generelles Zuckerverbot, jedoch Vermeiden von großen Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker, Polyolen bzw. von Getränken, die diese Stoffe enthalten • große Portionen und häufigen Verzehr von fetten Lebensmitteln, z. B. fettes Fleisch, fette Wurstwaren, fetter Käse, fette Backwaren, fette Fertigprodukte, fettes Fast-Food, Sahne, Schokolade, Chips usw. vermeiden • pflanzliche Fette bevorzugen, z. B. Öle, Nüsse, Samen. Regelmäßigen Fischverzehr einplanen • Lebensmittel, die reich an Ballaststoffen sind, in die Ernährung einplanen, z. B. Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte • die Vielfalt des Lebensmittelangebotes nutzen und genießen • Sogenannte Diabetiker- bzw. Diätlebensmittel sind bei Diabetes weder erforderlich noch nützlich.

Das pflanzliche Süßungsmittel Steviolglycoside („Stevia“) ist seit Dezember 2011 in der Europäischen Union unter der Bezeichnung „Lebensmittelzusatzstoff E 960“ zugelassen. Stevia hat eine zweihundert- bis dreihundertfach höhere Süßkraft als Saccharose und gilt als energiefrei. Damit könnte Stevia für Menschen mit Diabetes eine Alternative zu Haushaltszucker und synthetischen Süßstoffen darstellen. Allerdings ist eine Überdosierung mit unklaren Folgen leicht möglich. Zum Einfluss von Stevia auf den Plasmaglukosespiegel stehen endgültige klinische Studien noch aus.

Nur bedingt empfehlen deshalb diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und der Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD) Stevia für Menschen mit Diabetes [229].

H 5.3 Körperliche Aktivität und Bewegung

Definitionen

Wichtig ist es, definitionsgemäß zwischen „körperlicher Aktivität“ und „Sport“ zu unterscheiden. Die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft definieren **körperliche Aktivität** ganz allgemein als „alle Bewegungsarten, die eine Steigerung des Energieverbrauches über den Grundumsatz hinaus bewirken“. **Sport** stellt dagegen „eine gezielte, strukturierte körperliche Aktivität dar, unter anderem mit dem Ziel den Energieumsatz zu steigern und die körperliche Fitness (z. B. Ausdauer, Kraft, Geschicklichkeit und Gleichgewicht) auszubauen“ (nach DDG, 2008 [23]).

Methodischer Hintergrund

Körperliche Aktivität und Sport werden meist wissenschaftlich in Lifestyle-Interventionsstudien untersucht. In diesen Studien werden komplexe Interventionen eingesetzt, bei denen Maßnahmen wie Ernährungsumstellung und gesteigerte körperliche Aktivität oft gemeinsam implementiert und trainiert werden [230]. Zu solchen Studien zählen die internationalen Diabetespräventionsstudien aus z. B. China, Indien, Finnland, Schweden und den USA [231], auf welche in dieser NVL nicht näher eingegangen werden soll, und Studien zur Behandlung eines manifesten Diabetes wie z. B. die Look-AHEAD Studie [232-238].

Die im Folgenden dargestellte Evidenz basiert auf Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Die unzureichende Studienlage macht es teilweise notwendig, auf Studien zurückzugreifen, die aufgrund fehlender Randomisierung oder Verblindung ein erhöhtes Verzerrungsrisiko aufweisen und nur kleine Fallzahlen beinhalten. Darüber hinaus werden, wie häufig bei nichtmedikamentösen Interventionen, keine klinischen Endpunkte wie Mortalität oder Morbidität untersucht. In einzelnen Studien wurde die Lebensqualität als klinischer Endpunkt untersucht.

Die Studienqualität schränkt also die Güte und Stärke der Aussagen zu den einzelnen Bewegungsprogrammen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ein. Die Empfehlungen zur Basistherapie basieren im Vergleich zur Pharmakotherapie also auf schwächerer Evidenz. Aufgrund der nicht untersuchten klinischen Endpunkte ist es notwendig, von Surrogatparametern wie HbA1c, Lipidwert und Blutdruck auszugehen und damit Rückschlüsse von der Wirksamkeit auf den Nutzen der Therapiemaßnahmen bei Typ-2-Diabetes zu ziehen. Es ist aber auch bei solchen nichtmedikamentösen Therapien erforderlich, potenziellen Nutzen und Risiken der Intervention gegeneinander abzuwägen.

Nach einer Analyse des IQWiG liegen keine Studien vor, die ausreichend Daten liefern für eine Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, schwere Hypoglykämien oder Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen. Auch liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder auf sonstige unerwünschte Ereignisse vor [239].

Daher ist bei der bestehenden Studienlage weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von gesteigerter körperlicher Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte gegeben.

Trotz mangelnder Studienevidenz sehen Leitlinien zur Therapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes die Motivation zur körperlichen Bewegung als integralen Bestandteil der Basistherapie an (ADA, 2012 [14]).

H 5.3.1 Ziele

Kernziele, welche mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verfolgt werden, sind insbesondere:

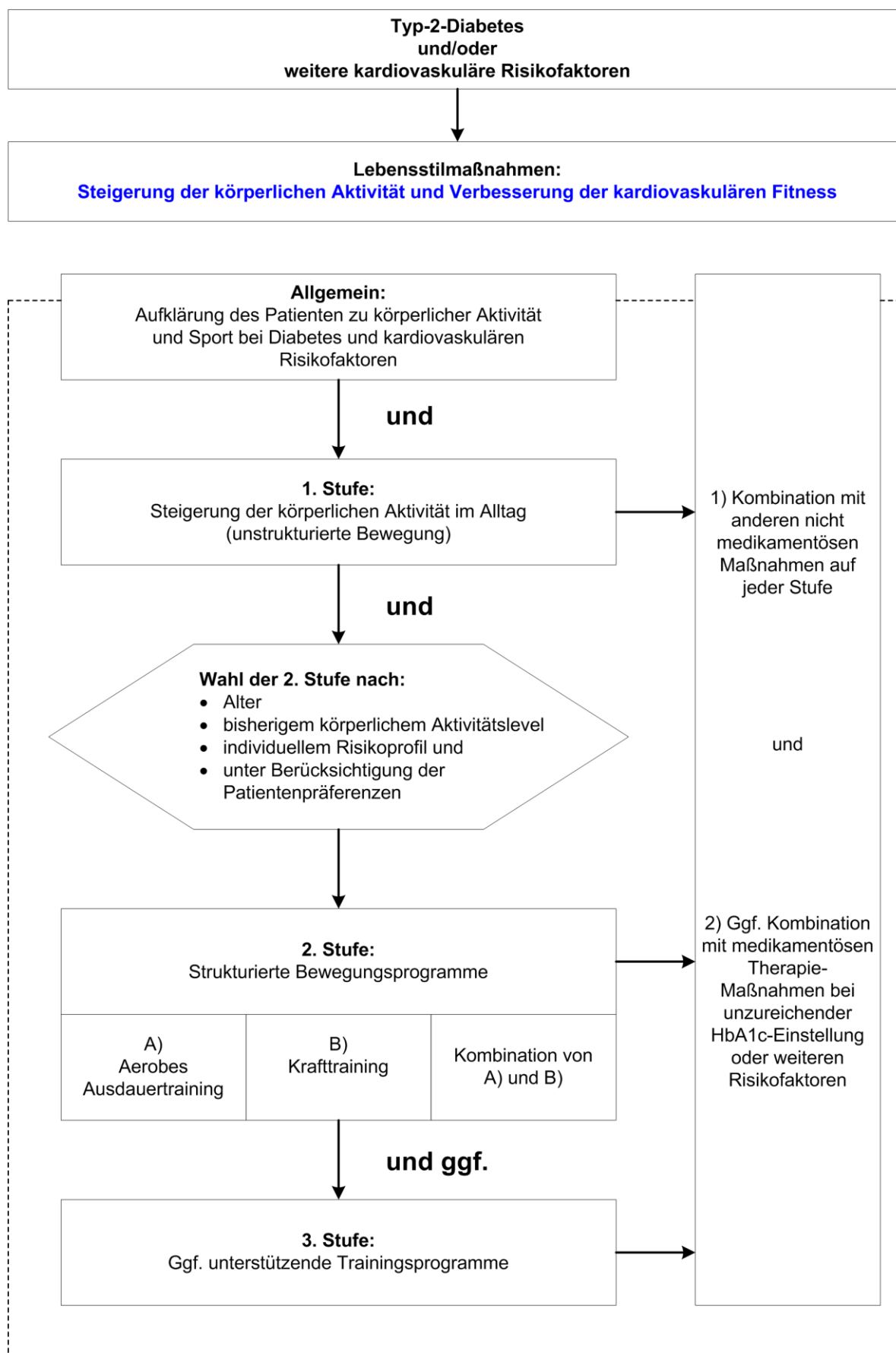
- Besserung des Erlebens von körperlicher Fitness und damit Verbesserung der Lebensqualität;
- Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Insulinresistenz;
- Abnahme des viszeralen Fettanteils bei gleichzeitiger Zunahme der Muskulatur (z. B. durch Krafttraining);
- Verbesserung von HbA1c, Lipidprofil und Blutdruck;
- Verbesserung des vaskulären Risikoprofils.

H 5.3.2 Formen körperlicher Aktivität und Bewegung

Bei Menschen ohne Diabetes besteht kein Zweifel, dass körperliche Aktivität wie Ausdauer- oder Krafttraining zu einer Verbesserung des Blutdruckes und damit der kardiovaskulären Risikofaktoren führt. Obwohl dies für Menschen mit Diabetes in Studien noch nicht gezeigt werden konnte, scheint eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen mit Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck gerechtfertigt.

Randomisiert-kontrollierte Langzeitstudien über mehrere Jahre sind zu fordern, um die Langzeiteffekte körperlicher Aktivität (strukturiert oder unstrukturiert) bei Menschen mit Typ-2-Diabetes untersuchen und beurteilen zu können. Eine entsprechende randomisiert-kontrollierte Langzeitstudie (Look AHEAD Study) konnte bei 5 145 übergewichtigen und adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes über 9,6 Jahre keinen Vorteil dieser Intervention hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte belegen [238].

Die engmaschige Betreuung von Menschen mit Typ-2-Diabetes, welche an Lebensstilinterventionsprogrammen teilnehmen, scheint mit ausschlaggebend für einen Erfolg zu sein und ist eine besondere Herausforderung für die Versorgung.



Algorithmus 3: Stufenprogramm körperliche Aktivität bei Diabetes mellitus

1. Stufe: Unstrukturierte körperliche Aktivität

Ein erster Schritt zu mehr körperlicher Fitness sollte eine Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag sein, siehe Algorithmus 3 „Stufenprogramm körperliche Aktivität bei Diabetes mellitus“.

Wichtige Möglichkeiten für mehr Bewegung im Alltag sind z. B. Treppensteigen, Spaziergänge, Gartenarbeit und Besorgungen zu Fuß.

Diese unstrukturierten Bewegungsmaßnahmen sind in klinischen Studien nur sehr schlecht untersucht, sind aber am einfachsten umsetzbar und nicht mit Kosten verbunden.

Die Leitlinien des American College of Sports Medicine und der American Diabetes Association empfehlen, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes motiviert werden sollten, ihre körperliche Bewegung (unstrukturierte Bewegung) im Alltag zu steigern [240].

Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patient sollten gemeinsam überlegen, wie sich körperliche Aktivität regelmäßig in den Alltag des Patienten integrieren lässt. Die Umsetzung von mehr Bewegung hängt stark von der Motivation der Betroffenen ab. Die Motivation kann besonders zu Beginn in Gruppen als Schulungsmodul gestärkt werden [23].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-18 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten hinsichtlich der positiven Bedeutung von körperlicher Aktivität in Bezug auf Typ-2-Diabetes, diabetischen Folgeerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeklärt und beraten werden. [Expertenkonsens]	↑ (starker Konsens)
Erklärung zur Empfehlung 5-18 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen motiviert werden, sowohl unstrukturierte körperliche Aktivität – ihre körperliche Betätigung und Bewegung im Alltag (z. B. Treppensteigen, Spaziergänge, Besorgungen zu Fuß, Gartenarbeit) – als auch die strukturierte körperliche Aktivität zu steigern. [nach DDG, 2009 [26]; NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54], SIGN, 2010 [31] und ACSM und ADA, 2010 [10]]	

2. Stufe: Strukturierte Trainingsprogramme

Als strukturierte Trainingsprogramme bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sind vor allem das aerobe Ausdauertraining und das Krafttraining in klinischen Studien untersucht.

Vier Metaanalysen konnten sowohl für aerobes Ausdauertraining als auch für Krafttraining einen positiven Effekt auf die Plasmaglukoseeinstellung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigen [241-244]. Eine signifikante Überlegenheit des aeroben Ausdauertrainings gegenüber dem Krafttraining fand sich jedoch nicht. Für die Kombination der beiden Trainingsformen wurde ein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen, der Effekt auf die Plasmaglukoseeinstellung war jedoch gering [243].

ACSM und ADA, 2010 [10] sowie SIGN, 2010 [31] sprechen sich ebenfalls für eine regelmäßige Teilnahme von Menschen mit Typ-2-Diabetes an strukturierten Bewegungsprogrammen (Ausdauertraining und/oder Krafttraining) aus.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-19 Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen aufgeklärt und beraten werden, an strukturierten Bewegungsprogrammen teilzunehmen. Individuell soll entschieden werden, welche Bewegungs- oder Sportarten für den Patienten geeignet sind¹. [mod. nach DDG, 2009 [26], ACSM und ADA, 2010 [10] und SIGN, 2010 [31]]	↑↑↑ (starker Konsens)
Erklärung zur Empfehlung 5-19 Aerobes Ausdauertraining oder Krafttraining sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes als strukturierte Bewegungsprogramme empfohlen werden. [mod. n. ACSM und ADA, 2010 [10] und SIGN, 2010 [31]] Es ist wünschenswert, dass körperliche Aktivitäten und/oder strukturierte Trainingsprogramme von Menschen mit Typ-2-Diabetes <u>regelmäßig, wenn möglich, mehrmals pro Woche</u> durchgeführt werden. [mod. nach SIGN, 2010 [31]]	

¹ Es liegen keine validierten Bewegungsprogramme vor. Dies ist als Barriere für die Umsetzung der Empfehlung zu werten.

a) Aerobes Ausdauertraining

In der Mehrheit der klinischen Studien wurde eine Frequenz eines aeroben Ausdauertrainings von drei Tagen pro Woche untersucht [241-243]. Zwischen den Trainingseinheiten des aeroben Ausdauertrainings sollten maximal zwei aufeinanderfolgende Tage liegen, da der durch das Training induzierte positive Einfluss auf die Insulinaktivität nur von vorübergehender Dauer ist [245; 246].

Eine Metaanalyse weist darauf hin, dass insbesondere die Intensität des aeroben Ausdauertrainings den positiven Effekt auf die Plasmaglukoseeinstellung bewirkt [242]. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes, welche bereits ein moderates aerobes Ausdauertraining (z. B. schnelles Gehen) sicher und ohne Überanstrengung betreiben, durch eine langsame Steigerung der Trainingsintensität, ihre Plasmaglukosespiegel weiter optimieren können.

Beobachtungsstudien berichten über eine Assoziation zwischen einem moderaten aeroben Ausdauertraining von 150 Minuten pro Woche und einer Verminderung von Morbidität und Mortalität. Dabei wurden jedoch nicht nur Menschen mit Diabetes mellitus über längere Zeit beobachtet. Diese Dauer von 2 bis 2,5 Stunden pro Woche sollte aber nicht als Schwellenwert für eine Risikoreduktion interpretiert werden, vielmehr besteht eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Energieaufwand und Mortalität bzw. Morbidität [247].

ACSM und ADA, 2010 [10] sowie SIGN, 2010 [31] geben hinsichtlich Häufigkeit und Intensität des aeroben Ausdauertrainings bei Menschen mit Typ-2-Diabetes folgende Empfehlungen:

- **Häufigkeit: mindestens drei Tage in der Woche** (Pause zwischen den Trainingseinheiten nicht länger als zwei aufeinanderfolgende Tage);
- **Intensität: mindestens moderate** Intensität (d. h. 40 bis 60 % der maximalen Ausdauerkapazität (VO₂max))
- **Dauer: mindestens 150 Minuten pro Woche.**

Ausdauerübungen können sein: **schnelles Gehen, Nordic Walking, Laufen (Joggen), Schwimmen, Radfahren oder auch Berg- bzw. Skiwandern.**

Sollen auch Koordination, Reaktionsvermögen und Geschicklichkeit gefördert werden, stellen **Ballspiele im Freien** eine weitere Bewegungsmöglichkeit dar. Auch **Gruppengymnastik, Einzelgymnastik oder Tanzen**, bei der eine – auch nur subjektive – Überforderung vermieden werden soll, erscheinen sinnvoll.

b) Krafttraining

Klinische Studien konnten einen positiven Einfluss des Krafttrainings auf die Plasmaglukoseeinstellung und die Insulinaktivität bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigen [243; 248-253]. Gewichtsabnahme und Zuwachs an Muskelmasse und -kraft sind weitere positive Effekte eines Krafttrainings.

In einer meta-analytischen Auswertung der Daten aus 13 randomisiert-kontrollierten Studien mit Menschen mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem Typ-2-Diabetes errechneten Strasser et al., 2010 für das Kraft- oder Resistenztraining im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme des HbA1c-Wert um 0,5 % (-0,48 % WMD, 95 %-CI: -0.76 bis -0.21; $p = 0.0005$), des viszeralen Fettes um 2,3 kg (-2.33 kg WMD, 95 %-CI: -4.71 bis 0.04; $p = 0.05$) und des systolischen Blutdrucks um 6 mmHg (-6,19 mmHg WMD, 95 %-CI 1.00 bis 11.38; $p = 0.02$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich des Lipidstatus (Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride) und des diastolischen Blutdrucks konnte nicht nachgewiesen werden [254].

Eine Übersichtsarbeit von König et al., 2011 kam für das Krafttraining zu einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, wobei der Body-Mass-Index unverändert blieb, aber der metabolisch bedeutsame viszerale Fettanteil bei den Patienten abnahm. Krafttraining ist auch bei kardiovaskulärer Komorbidität nach entsprechender Voruntersuchung nicht mit einer erhöhten Herz-Kreislauf-Sterblichkeit verbunden. Die Autoren plädieren anhand der Daten für ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils [255].

ACSM und ADA, 2010 [10] sowie SIGN, 2010 [31] geben hinsichtlich des Krafttrainings bei Menschen mit Typ-2-Diabetes folgende Empfehlungen:

- **Häufigkeit: mindestens 2 bis 3 Mal pro Woche** (als Teil der körperlichen Aktivität und zusätzlich zu einem regulären aeroben Ausdauertraining);
- **Intensität: mindestens von moderater** (50 % 1-RM, = Einwiederholungsmaximum³) **bis starker** (75 bis 80 % 1-RM) **Intensität**, um einen optimalen Zuwachs an Muskelkraft und Insulinaktivität zu erreichen;
- **Umfang: bestehend aus mindestens 5 bis 10 Übungen**, welche alle Hauptmuskelgruppen (Ober- und Unterkörper sowie Rumpf) einschließen und jeweils 10 bis 15 Mal zu wiederholen sind.

Mögliche Kontraindikationen, die ein Krafttraining bei Menschen mit Typ-2-Diabetes einschränken und verbieten können, wie z. B. ein nicht ausreichend gut kontrollierter Bluthochdruck, sind zu beachten. Insbesondere beim Krafttraining gilt, die Dauer und Intensität der Trainingseinheiten in Abhängigkeiten von den individuellen Gegebenheiten langsam zu steigern.

Es wird geraten, bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vor Beginn eine ärztliche Beratung oder Untersuchung durchzuführen, ob Kontraindikationen bestehen (siehe Tabelle 17). Des Weiteren kann ein qualifizierter Trainer zu Beginn des Trainings und in regelmäßigen Abständen im Verlauf einbezogen werden, um Verletzungen und Überanstrengungen zu vermeiden.

c) Kombination verschiedener Trainingsformen

Die Kombination eines aeroben Ausdauertrainings und eines Krafttrainings wird durch internationale Leitlinien empfohlen (ACSM und ADA, 2010 [10] und SIGN, 2010 [31]). Einerseits weil in klinischen Studien für die Kombination der Trainingsarten die Gesamttrainingsdauer und der Gesamtkalorienverbrauch am größten war [250; 256; 257] und andererseits weil klinische Studien vorliegen, in denen nur für die Kombination ein signifikante Abnahme des HbA1c gezeigt werden konnte [258]. Auch die Autoren einer Übersichtsarbeit plädieren anhand der in die Auswertung eingegangenen Daten für ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils [255].

³ Das sogenannte Einwiederholungsmaximum (1-RM) dient zur Bestimmung der Maximalkraft und damit die Kraftleistungsfähigkeit. Das Einwiederholungsmaximum ist als Kraftleistung definiert, die bei maximaler willkürlicher Anstrengung gerade erbracht werden kann. Die Messung erfolgt über Hantelgewichte oder mit elektronischen Dynamometern.

Die Kombination von Trainingsprogrammen wie aerobes Ausdauertraining und Krafttraining ist wünschenswert, jedoch nicht für alle Menschen mit Typ-2-Diabetes zu realisieren.

[mod. nach ACSM und ADA, 2010 [10] und SIGN, 2010 [31]]

d) Weitere Trainingsformen

Trainingsformen zur Erhaltung des Koordinationsvermögens, der Geschicklichkeit, der Gelenkigkeit und der Reaktionsfähigkeit sind als ergänzender Teil eines strukturierten Bewegungsprogramms von Menschen mit Typ-2-Diabetes zu sehen und sollten ein aerobes Ausdauertraining oder ein Krafttraining nicht ersetzen (nach ACSM und ADA, 2010 [10]).

Insbesondere bei älteren Menschen kann ein Gleichgewichtstraining hilfreich sein, um die Sturzneigung zu reduzieren [247; 259]. In der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [21] wird der Hinweis gegeben, dass ein Balancetraining, vorzugsweise mit apparativer Unterstützung, bei älteren Menschen mit diabetischer Polyneuropathie zur Verbesserung der Orthostaseneigung eingesetzt werden kann. Regelmäßig durchgeführte Gleichgewichts-, Streck- und Kräftigungsübungen konnten in klinischen Studien die Orthostase bei älteren Menschen mit Diabetes verbessern und die Sturzneigung vermindern (NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [21]).

In der zweiten Lebenshälfte können also Bewegungsprogramme zur Erhaltung von Koordinationsvermögen, Reaktionsfähigkeit, Selbstwahrnehmung und Gehirngesundheit sowie – Leistungsfähigkeit ([260]) und damit zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen ([230]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-20 Insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes in der zweiten Lebenshälfte sollte empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren. [Expertenkonsens]	↑ (starker Konsens)

Klinische Untersuchung vor Aufnahme eines körperlichen Trainings und Beratung

Der Nutzen gesteigerter körperlicher Aktivität durch Bewegungsprogramme kann durch das Vorliegen von Komorbiditäten und Kontraindikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes erheblich eingeschränkt sein oder sich verbieten. Belastungsuntersuchungen zur Risikostratifizierung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten aber keine Barriere für deren Aufnahme von körperlicher Aktivität im Alltag darstellen.

Vor Aufnahme eines Fitnessprogramms kann ein Besuch beim Hausarzt oder betreuenden Diabetologen genutzt werden, um in Anamnese und körperlicher Untersuchung den gesundheitlichen Allgemeinzustand und bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patienten einzuschätzen und ihn hinsichtlich individueller Lebensstiländerungen zu beraten [261].

Menschen mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollten vor Aufnahme eines Trainingsprogrammes ggf. weitergehend untersucht werden, um Kontraindikationen gegen bestimmte Trainingsprogramme zu erfassen und den Patienten hinsichtlich eines für ihn geeigneten Trainingsprogrammes ärztlich zu beraten. Verletzungen sollten vermieden werden.

Tabelle 17: Wichtige Kontraindikationen gegen spezielle Trainingsprogramme bei Diabetes mellitus

Wichtige Komorbiditäten	Wichtige Kontraindikationen
• koronare Herzerkrankung • Bluthochdruck • periphere Neuropathien • weitere mikrovaskuläre Folgeerkrankungen (z. B. diabetische Fußkomplikationen, diabetische Nephropathie etc.).	• nicht ausreichend eingestellter Bluthochdruck • schlecht eingestellter Diabetes • schwere sensomotorische und/oder autonome Neuropathie • diabetische Fußkomplikationen • instabile proliferative Retinopathie

Ein routinemäßiges Screening auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei asymptomatischen Patienten mit Typ-2-Diabetes wird kontrovers diskutiert (ACSM und ADA, 2010 [10; 261]).

Argumente, die für ein Screening auf Makroangiopathie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sprechen, sind die erhöhte Prävalenz der KHK bei Menschen mit Diabetes, das häufigere Auftreten von stummen Myokardinfarkten und KHK sowie die nicht schmerzhaft, periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Neuropathie, welche als Kontraindikation gegen bestimmte Trainingsprogramme anzusehen ist.

Andererseits konnte in klinischen Studien nicht übereinstimmend gezeigt werden, dass ein Screening auf KHK bei asymptomatischen Menschen mit Diabetes deren Outcome verbessert [262; 263].

1. Die **Leitlinien der American Heart Association** empfehlen nur unter bestimmten Bedingungen die Durchführung einer Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung bei Menschen mit Diabetes [261]:
 - bei bekannter KHK, falls sich der Gesundheitszustand verändert hat oder die letzte Belastungsuntersuchung länger als 2 Jahre her ist;
 - bei Symptomen wie Thoraxschmerz oder Dyspnoe;
 - bei Verdacht auf KHK;
 - bei klinischen Befunden, welche auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder cerebrovaskuläre Erkrankungen schließen lassen;
 - bei auffälligen EKG-Befunden, die für einen Infarkt oder eine Ischämie sprechen;
 - bei Patienten, die ein Fitnessprogramm beginnen wollen, welches körperlich sehr stark anstrengend ist.
2. Die **Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft** empfehlen die Durchführung einer sportmedizinischen Untersuchung mit Ergometrie vor Aufnahme eines Fitnessprogramms bei Menschen mit Diabetes [23].
3. Die **Nationale VersorgungsLeitlinie Koronare Herzkrankheit** gibt an, dass bei asymptomatischen Patienten mit KHK vor Aufnahme eines Fitness-Programms eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden kann, weist aber darauf hin, dass eine solche Untersuchung keine Barriere für körperliche Aktivität im Alltag darstellen sollte. Vor dem Beginn eines Fitnessprogramms sollte zunächst eine Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen. Bei bekannter KHK sollte vor dem Trainingsbeginn eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden. Dies trifft ebenfalls für Patienten ohne bekannte KHK, aber mit Symptomen, die auf eine KHK hinweisen könnten und auf asymptomatische Patienten (Männer > 45 Jahren, Frauen > 55 Jahren), insbesondere wenn ein Diabetes mellitus oder > 2 kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen, zu. Obwohl sehr gering, ist das Risiko eines plötzlichen Herztodes, selbst unter beaufsichtigtem Training bei Patienten mit KHK höher als in der Allgemeinbevölkerung [84].

Allgemeine Hinweise zum körperlichen Training

Im Allgemeinen sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Vermeidung unerwünschter Zwischenfälle angehalten werden, ihr Fitnessprogramm niederschwellig, das heißt mit niedriger Belastung, zu beginnen und über Wochen langsam in Ausdauer und Intensität zu steigern (nach ACSM und ADA, 2010 [10]). Bei der Wahl des Fitnessprogramms sollten das Alter und der bisherige körperliche Aktivitätslevel des Patienten berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für das Krafttraining.

Es gibt Hinweise aus einer randomisiert-kontrollierten Studie, dass ein überwachtes Training zusammen mit einer strukturierten Trainingsberatung bessere Effekte auf die Plasmaglukosekontrolle und auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben kann [264].

Schwere Hypoglykämien unter körperlichem Training müssen unbedingt vermieden werden. Hierauf sind insbesondere Patienten unter Therapie mit Hypoglykämiemöglichkeit (vor allem Sulfonylharnstoffe/Glinide, Insuline und Kombinationen) zu schulen. Dosisanpassung und Ernährungsverhalten müssen mit dem Patienten geübt werden.

Des Weiteren ist der Patient auf die Gefahr hinzuweisen, dass verstärkte körperliche Aktivität zu einer verzögerten Hypoglykämie (>4 bis 6 Stunden nach erschöpfender körperlicher Tätigkeit) führen kann. Dem Patienten sind Maßnahmen an die Hand zu geben, um diese Gefahren zu minimieren.

Besonders unter folgenden Bedingungen kann es zu protrahierten Hypoglykämien kommen, die vom Patienten z. B. bei starker körperlicher Aktivität fehlinterpretiert werden können:

- Medikation mit insulinsekretionsfördernden Substanzen: Sulfonylharnstoffe, Glinide;
- Insulin;
- Medikation mit Metformin;
- Störung der Glukoneogenese der Leber;
- Aufnahme von zu wenig oder gar keinen Kohlenhydraten bei Alkoholgenuß. Bei nicht medikamentös therapierten Patienten führt Alkohol zusammen mit schnell resorbierbaren Kohlenhydraten zu einer starken Insulinausschüttung mit der Gefahr einer reaktiven Hypoglykämie zwei bis vier Stunden nach dem Alkoholkonsum.
- stärkere körperliche Aktivität.

Die Ursachen von alkoholinduzierten oder -verstärkenden Hypoglykämien sind mit dem Patienten intensiv zu besprechen und individuelle Lösungen zu trainieren.

Tabelle 18: Faustregeln für Bewegungsprogramme bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

(nach DDG, 2009 [26])

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Zur Beurteilung der körperlichen Belastung wird als indirektes Maß die Herzfrequenz genutzt, da gesicherte Beziehungen zwischen Herzfrequenz und O₂-Aufnahme bestehen.2) Die initiale Belastungsintensität sollte niedrig gehalten werden. Faustregel: Herzfrequenz 180/min minus Lebensalter nicht überschreiten. Unter Betablockertherapie ist eine geringere Zielfrequenz anzusetzen. Anfängliche Belastungsdauer von 10 Minuten nicht überschreiten (in Abhängigkeit von der gewählten Trainingsart).3) Belastungsdauer und -intensität über Wochen langsam steigern.4) Zur Erzielung der gewünschten Langzeiteffekte wird körperliche Aktivität mit einer Dauer von 30 bis 60 Minuten 3 bis 4 Mal pro Woche empfohlen. |
|--|

Bewegung und Sport im Alter (nach ACSM und ADA, 2010 [10] und DDG, 2008 [23])

Ältere Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus haben im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ein höheres kardiovaskuläres Risiko. Dieses Risiko liegt umso höher, je geringer die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist. Eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung stellt zwar keine Kontraindikation für ein Bewegungstraining bei Menschen mit Diabetes dar, nur sollte die Belastung dann primär unter ärztlicher Kontrolle ablaufen (siehe Abschnitt: „Klinische Untersuchung vor Aufnahme eines körperlichen Trainings und Beratung“). Menschen mit bekannter KHK sollten demnach ihr Bewegungsprogramm im Rahmen eines supervidierten kardialen Rehabilitationsprogramms beginnen.

Bewegung und Sport bei Folgeerkrankungen des Diabetes (nach ACSM und ADA, 2010 [10], DDG, 2008 [23] sowie DDG, 2009 [26])

In fast jedem Stadium diabetischer Folgeerkrankungen (Mikro- und Makroangiopathie, Neuropathie) ist es möglich, bestimmte Bewegungsprogramme und Sportarten bis zu einer gewissen Intensität gefahrlos und gewinnbringend auszuüben. Allerdings bedarf es insbesondere bei Menschen mit diabetischen Folgeerkrankungen vor Beginn von Trainingsprogrammen oder gezielter sportlicher Aktivität einer Anamnese und klinischen Untersuchung sowie einer Nutzen-/Risikoanalyse der geplanten Aktivität. Wird die Art oder Dosis der Aktivität falsch gewählt, kann diese zur Progredienz bereits bestehender diabetesbedingter Folgeerkrankungen beitragen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-21 Für Menschen mit Typ-2-Diabetes, insbesondere mit diabetischen Folgeerkrankungen, gilt, dass sich die Wahl der körperlichen Aktivität oder Sportart und die Intensität ihrer Durchführung nach der individuellen körperlichen Verfassung und den Möglichkeiten des Betroffenen zu richten haben. [Expertenkonsens]	Statement (starker Konsens)

Retinopathie: Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass leichte bis moderate körperliche Aktivität mit Ausdauercharakter das Fortschreiten einer nicht proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) (Bernbaum [265]) oder einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) [266] beschleunigt. Allerdings steigt bei diesen Patienten unter intensivem Ausdauer- oder Krafttraining das Risiko für Netzhautblutungen oder -ablösung (nach ADA 2009 [13; 267]).

Daher wird Menschen mit einer instabilen proliferativen diabetischen Retinopathie geraten, Bewegungsarten bzw. Sportarten zu meiden, welche den intraokulären Druck stark steigern oder das Risiko für Netzhautblutungen oder -ablösungen erhöhen (z. B. Gewichtheben) (nach ACSM und ADA, 2010 [10]) (siehe auch NVL Netzhautkomplikationen [18]).

Periphere Neuropathie und Diabetisches Fußsyndrom: Menschen mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie können an einem moderaten Belastungstraining, bei dem das eigene Körpergewicht getragen werden muss, teilnehmen, solange kein akutes Fußsyndrom vorliegt. Grundsätzlich ist es wichtig, Menschen mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie dahingehend zu schulen, dass vor und nach körperlicher Aktivität eine gründliche Inspektion der Füße, Schuheinlagen und Schuhe wichtig ist, um eventuelle Fußverletzungen oder Blasen frühzeitig zu erkennen. Dabei muss besonders auf Schwellungen, Rötungen und andere Auffälligkeiten geachtet werden. Um Komplikationen zu vermeiden, sollten die Regeln für Kauf und Tragen von geeignetem Schuhwerk beachtet werden (siehe NVL Typ-2-Diabetes - Fußkomplikationen, 2006 [17] und DDG, 2008 [23]).

Durch die gestörte Sensibilität wird Schmerz als Warnsymptom vermindert wahrgenommen oder fehlt, so dass körperliche Aktivität wenn, selbst bei kleinsten Fußverletzungen oder Blasen (z. B. induziert durch Tragen neuer Schuhe), die Aktivität fortgesetzt wird, das Trauma häufig akut vergrößert wird.

Alternativ können bei Patienten mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie Sportarten in Betracht gezogen werden, bei denen das eigene Körpergewicht nicht getragen werden muss, wie z. B. Schwimmen oder Radfahren (ADA, 2009 [13]).

Autonome Neuropathie

Kardiale autonome diabetische Neuropathie: Die kardiale autonome diabetische Neuropathie kann zu orthostatischer Dysregulation mit Präsynkopen oder Synkopen führen insbesondere unter Antihypertensiva. Deshalb sind Sportarten riskant, die mit einer schnellen Änderung der Körperposition einhergehen oder eine schnelle Anpassung der Herzfrequenz erfordern. Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie sollten vor Wahl einer bestimmten Sportart kardiologisch untersucht und beraten werden (ADA 2009 [13]).

Nephropathie und Mikroalbuminurie: Es gibt keinen Hinweis, dass verstärkte körperliche Aktivität die Progression einer Nephropathie verstärkt (ADA 2009, DDG, 2008 [13; 23]). Bewegungstraining steigert das physische Wohlbefinden und die Lebensqualität bei Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankungen und sollte sogar bei dialysepflichtigen Patienten empfohlen werden (ACSM und ADA, 2010 [10]).

H 5.4 Tabakentwöhnung

Menschen, die aktiv rauchen, haben ein 44 % höheres Risiko (adjustiertes relatives Risiko 1,44; 95 %-CI: 1,31 bis 1,58) einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, als Menschen, die nicht rauchen. Dies ergab eine Metaanalyse über 25 Kohortenstudien, in welche insgesamt 1,2 Millionen Studienteilnehmer eingingen. In den Subgruppenanalysen zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Menge und Häufigkeit des Rauchens und dem Risiko für einen Typ-2-Diabetes. Für starke Raucher (≥ 20 Zigaretten/Tag) lag das RR bei 1,61 (95 %-CI: 1,43 bis 1,80), für weniger starke Raucher (< 20 Zigaretten/Tag) bei 1,29 (95 %-CI: 1,13 bis 1,48) und für ehemalige Raucher bei 1,23 (95 %-CI: 1,14 bis 1,33) im Vergleich mit aktiven Rauchern [268].

Nichtintervenierende Studien weisen auf eine höhere Gesamtmortalität und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse bei Zigarettenrauchern hin. Das relative Risiko eines starken Rauchers ist 5,5fach erhöht [269]. Ein Verzicht auf Rauchen führt zur Risikominderung hinsichtlich koronarer Ereignisse und Sterblichkeit [270; 271]. Durch Beendigung des Rauchens ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50 % zu erwarten [272-275].

Die **Nationale VersorgungsLeitlinie Koronare Herzkrankheit** empfiehlt die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) als wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen. Die Patienten sollen durch den behandelnden Arzt über die besonderen Risiken des Rauchens aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Es soll eruiert werden, ob der Raucher bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Tabakentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.

Die Ergebnisse der Befragung sind zu dokumentieren (Blutdruck, Rauchen ja oder nein, bei Rauchern Häufigkeit des Rauchens und Anzahl der Zigaretten, ggf. Gründe für das Beibehalten des Rauchens).

Auch die **Nationale VersorgungsLeitlinie COPD** fordert die Abstinenz von inhalativem Tabakrauchen als wichtigste Maßnahme in der Therapie der COPD.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-22 Raucher sollen immer, wenn dies situativ angemessen erscheint, über die besonderen Risiken des Rauchens hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen sowie von Lungenerkrankungen aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Ihnen soll dringlich geraten werden, das Tabakrauchen aufzugeben, wenn nicht gewichtige Gründe wie beispielsweise instabile psychische Erkrankungen dagegen sprechen.	↑↑ (starker Konsens)
5-23 Änderungswillige Raucher sollen hinsichtlich möglicher Verfahren zur Tabakentwöhnung regelmäßig beraten werden.	↑↑ (starker Konsens)

Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Tabakentwöhnung wie z. B. ärztliche Beratung, Selbsthilfainterventionen, aber insbesondere auch verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege [136; 276; 277]. Für andere nichtmedikamentöse Verfahren wie Hypnose, Akupunktur oder reduziertes Rauchen liegen keine hinreichenden Wirksamkeitsnachweise vor [136].

Da auch die physische Abhängigkeit zu behandeln ist, bieten sich neben den nachweislich wirksamen nichtmedikamentösen Verfahren zusätzliche pharmakotherapeutische Maßnahmen an, die zu einer

Minderung der Entzugerscheinungen führen. Zur Tabakentwöhnung sind in Deutschland Nikotin in verschiedenen Darreichungsformen (Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten) sowie Bupropion und Vareniclin zugelassen. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse [278] wies aber auf eine Erhöhung der Rate kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit Vareniclin hin. Zudem sind unter Bupropion und Vareniclin erhöhte Suizidraten bekannt geworden.

Die Wirksamkeit von Nikotin und Bupropion hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen [136]. Die Sicherheit der Nikotinsubstitutionstherapie erscheint auch für die Anwendung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris hinreichend belegt. Im Vergleich zur Nikotinsubstitutionstherapie liegen zu Bupropion bislang nur begrenzte Langzeiterfahrungen vor.

Die deutsche S3-Leitlinie „Tabakentwöhnung bei COPD“ empfiehlt die Anwendung der folgenden Nikotinersatztherapie [279].

Für weiterführende Informationen zu weiteren medikamentösen Nikotinersatztherapien siehe die entsprechenden Leitlinien (z. B. DGP, 2008 [279]).

Motivationssteigernde Gespräche, in denen die Relevanz einer Tabakentwöhnung, die Risiken des Rauchens und die Vorteile und Hindernisse einer Tabakentwöhnung aktiv mit dem Betroffenen besprochen werden, können helfen, um die Motivation des Betroffenen zu steigern. Es ist sinnvoll die Angehörigen in die Beratung einzubeziehen, um bei Bedarf eine gemeinsame Tabakentwöhnung zu erreichen.

Es stehen Checklisten für Ärzte und Schulungskräfte zur Verfügung, in denen die wichtigsten Aspekte einer Raucherberatung kurz zusammengefasst sind (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20) [280].

Tabelle 19: Nikotinersatztherapien mit Angaben zur Dosierung und Nebenwirkungen

Anwendung	Dosierung
Kaugummi oder Tabletten • vorzugsweise bei Rauchern mit ungleich über den Tag verteilten Konsum • bei Unverträglichkeit von Nikotinplastern oder bei Vorliebe des Rauchers für Kaugummi Hinweis: Bei Patienten mit Zahnprothese sind Tabletten eine praktikable Alternative.	Kaugummi 2 mg, 4 mg • maximal 25 Stück (2 mg), bzw. 15 Stück (4 mg)/Tag Sublingualtablette 2 mg • maximal 30 Stück/Tag • rascher Wirkeintritt UAW: Mundreizung Lutschtablette 1 mg, 2 mg, 4 mg • maximal 30 Stück/Tag (2 mg Tbl.) • rascher Wirkeintritt UAW: Mundreizung
Nikotinpflaster • bei Konsum von wenigstens 10 Zigaretten/Tag • vorzugsweise bei Rauchern mit einem regelmäßig über den Tag verteilten Tabakkonsum	3 Stärken (unterschiedlich je nach Hersteller) • über 16 oder 24 Stunden anwendbar • Kombinationstherapie mit anderen Nikotinersatzpräparaten möglich Die Eindosierung sollte im Regelfall (Konsum von ca. 20 Zigaretten pro Tag) mit der höchsten Pflasterstärke erfolgen, nach 4 Wochen kann eine erste Reduktion, nach weiteren 2 Wochen die nächste Reduktion der Pflasterstärke erfolgen, nach weiteren 2 Wochen kann das Pflaster abgesetzt werden. UAW: Hautreaktion
Nikotinnasenspray • vorbehalten für die Behandlung stark abhängiger Raucher (FTND > 6, Tageszigarettenkonsum > 30 Zigaretten/Tag) aufgrund des raschen Wirkeintrittes • Aufklärungen über initiale Nebenwirkungen und Suchtpotential erforderlich!	Nasenspray 0,5 mg pro Hub • je Nasenloch 1 Hub • verschreibungspflichtig • maximal zweimal/Stunde • in Deutschland nur über internationale Apotheke beziehbar UAW: Schleimhautreizung, Abhängigkeitspotential
Kombinationsbehandlungen Insbesondere bei starker Tabakabhängigkeit (> 6 Punkte im FTND) und hohem Tageszigarettenkonsum (> 30 Zigaretten) die Kombination Nikotinpflaster mit Nikotinkaugummi, -tabletten und -sprays.	

Tabelle 20: Die „5 As“ zur Kurzberatung von Rauchern

(nach [281]), Tabelle A. 9 der Kurzfassung)

1) Abfragen des Raucherstatus (Ask)	
Ziel:	Feststellen der Rauchgewohnheiten bei allen Patienten und allen Konsultationen. Die Reaktion des Patienten sollte aufgezeichnet und aktualisiert werden.
Beispiel:	„Haben Sie versucht, mit dem Rauchen aufzuhören?“ „Wären Sie eventuell daran interessiert, jetzt mit dem Rauchen aufzuhören?“
2) Anraten des Rauchverzichts (Advice)	
Ziel:	Starke Empfehlung eines Rauchstopps.
Inhalt:	Alle Raucher sollten über den Vorteil, das Rauchen aufzugeben, und über die gesundheitlichen Risiken des Weiterrauchens beraten werden. Die Ratschläge sollten nachdrücklich und unmissverständlich sein und sich direkt auf die Person beziehen.
Beispiel:	„Mit dem Rauchen aufzuhören, ist die wichtigste Maßnahme, die Sie selbst für Ihre Gesundheit tun können!“
3) Ansprechen der Aufhörmotivation (Assess)	
Ziel:	Erkennen der Bereitschaft, unmittelbar einen Rauchstopp zu vereinbaren.
Inhalt:	Es sollte geklärt werden, ob der Raucher bei diesem Kontakt bereit ist, einen Termin für einen Rauchstopp zu vereinbaren. Wenn dies der Fall ist, sollte passende Hilfe angeboten werden (siehe 4 „Assist“). Wenn nicht, kommen die Strategien zur motivierenden Intervention zum Einsatz („5 Rs“, siehe Tabelle 21).
4) Assistieren beim Rauchverzicht (Assist)	
Ziel:	Aktive Unterstützung bei dem Rauchstoppversuch.
Inhalt:	Wenn der Patient das Rauchen aufgeben will, sollte aktiv Hilfe angeboten werden. Dazu gehören: • das Festlegen des Ausstiegsdatums (idealerweise innerhalb der nächsten zwei Wochen) • das Erstellen eines Ausstiegsplans • die Einbeziehung des sozialen Umfeldes (Familie, Freunde, Mitarbeiter) • Ausstiegshilfen wie Selbsthilfebroschüren, Selbsthilfeinterventionen, nichtmedikamentöse und medikamentöse Ausstiegsverfahren • Nikotinersatztherapien: Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten
5) Organisation der Nachbetreuung (Arrange)	
Ziel:	Vereinbarung von Nachfolgeterminen zur Rückfallprophylaxe.
Inhalt:	Bei der Mehrzahl der Raucher ist eine Klärung und Stärkung der Motivation notwendig bevor an einer Abstinenzvereinbarung gearbeitet werden kann. Insbesondere wenn der Raucher nicht bereit ist, bei einem bestimmten Kontakt einen Rauchstopp zu vereinbaren, soll eine motivierende Intervention – die sogenannten „5 Rs“ – zum Einsatz kommen.

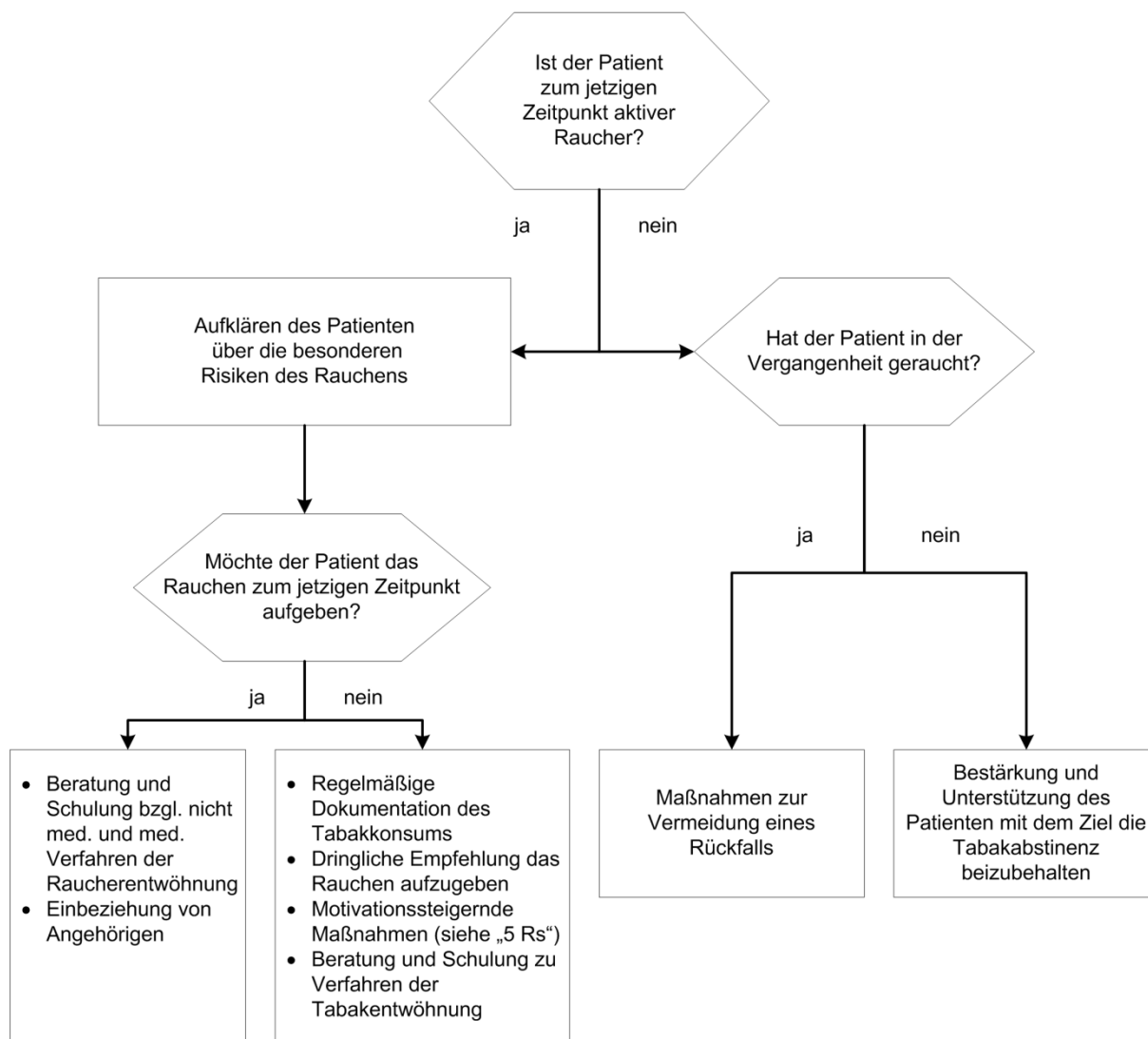
Wichtige Hinweise an den Patienten:

- Es gilt eine absolute Tabakabstinenz. Auch ein einziger Zug an der Zigarette kann schaden und behindert die Abstinenz.
- Alkoholkonsum ist stark mit Rauchen und damit mit einem möglichen Rückfall assoziiert.
- Der Erfolg der Tabakentwöhnung kann dadurch verringert werden, dass Andere in der Umgebung des Patienten rauchen. Daher sollte der Ausstiegswillige es möglichst nicht erlauben, dass andere in seinem Haushalt bzw. in seiner unmittelbaren Umgebung rauchen.

Tabelle 21: Die „5 Rs“ zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern

(nach [281], Tabelle A. 10 der Kurzfassung)

1) Relevanz aufzeigen	
	Knüpfen Sie die Motivation des Rauchers an den körperlichen Zustand, die familiäre und soziale Situation, an gesundheitliche Bedenken, Alter, Geschlecht und andere Merkmale wie frühere Ausstiegsversuche.
2) Risiken benennen	
	<i>Kurzfristig:</i> Kurzatmigkeit, Impotenz und Unfruchtbarkeit, erhöhte Kohlenmonoxid-Konzentration im Serum, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Blutdruckwerte
	<i>Langfristig:</i> erhöhte Infektanfälligkeit, chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis und Emphysem), Herzinfarkt und Schlaganfall, Lungenkrebs und andere Krebsarten etc.
3) Reize und Vorteile des Rauchstopps verdeutlichen	
	Fragen Sie den Patienten, welche Vorteile das Aufhören hat, und betonen Sie diejenigen, welche die höchste emotionale Bedeutsamkeit haben.
4) Riegel (Hindernisse und Schwierigkeiten) vor dem Rauchstopp ansprechen	
	Entzugssymptome, Angst zu scheitern, Gewichtszunahme, fehlende Unterstützung, Depression, Freude am Rauchen
5) Repetition	
	Raucher, die nicht ausstiegswillig waren, sollten bei jedem Folgekontakt erneut mit diesen motivationsfördernden Strategien angesprochen werden.



Algorithmus 4: Algorithmus zum Vorgehen bei einer Tabakentwöhnung

(mod. nach [281])

H 6. Pharmakotherapie

H 6.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl bei der Pharmakotherapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes

(nach NVL Diabetes mellitus Typ 2, 2002 [54])

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte;
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung;
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit;
- Patientenpräferenzen und
- Patientensicherheit.

Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation u. a.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Leider gibt es nicht für alle Substanzen ausreichende Evidenz bezogen auf klinische Endpunkte [282].

Langzeitinterventionsstudien, die Auskunft über die Wirksamkeit der Therapie mit Antidiabetika, aber auch der Behandlung von Begleiterkrankungen geben, besitzen daher eine besondere Bedeutung.

Auf der Grundlage kontrollierter klinischer Studien, deren Ergebnisse primär für die Studienbedingungen gelten, werden therapeutische Empfehlungen für den Regelfall ausgesprochen, die der Arzt in Kenntnis der besonderen Krankheitssituation seines Patienten in eine individuelle Therapie umsetzen muss.

Die vergleichende Bewertung verschiedener medikamentöser Therapien hinsichtlich der antihyperglykämischen Einstellung wird dadurch erschwert, dass die Senkung des HbA1c-Wertes von dessen Ausgangswert, der Charakteristik des untersuchten Patientenkollektivs (Alter, Krankheitsdauer etc.), dem Spektrum der Vorerkrankungen der untersuchten Patienten, den eingesetzten Wirkstoffen in den einzelnen Studien und der Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm abhängt.

Hinzu kommt, dass das Fehlen umfassender Daten zu relevanten klinischen Endpunkten oft nur einen Vergleich der Wirkstoffe bezüglich ihrer antihyperglykämischen Wirkung und ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils erlaubt [113; 283].

Auch ist zu bedenken, dass die unter den besonderen Bedingungen einer Studie erzielbaren Ergebnisse in der ärztlichen Praxis nicht immer erreicht werden können.

Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen und individuelle Faktoren des Patienten, wie eingefahrene Lebensgewohnheiten, Patientenpräferenzen, mangelndes Gesundheitsbewusstsein, eingeschränkte Therapieadhärenz und die Unfähigkeit zu einem geregelten Tagesablauf, spielen eine wesentliche Rolle für Wahl und Erfolg einer Therapie [284].

Unabhängig von evidenzbasierten Kriterien spielen gesundheitsökonomische Überlegungen, DMP-Vorgaben, Kriterien der regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen und kassenspezifische Regelungen eine Rolle bei der Therapieauswahl.

H 6.2 Therapiealgorithmen

Da nicht für alle Menschen mit Typ-2-Diabetes einheitliche Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können und angesichts der unterschiedlichen Angriffspunkte der Medikamente, sind vereinfachende Therapiestufenschemata problematisch.

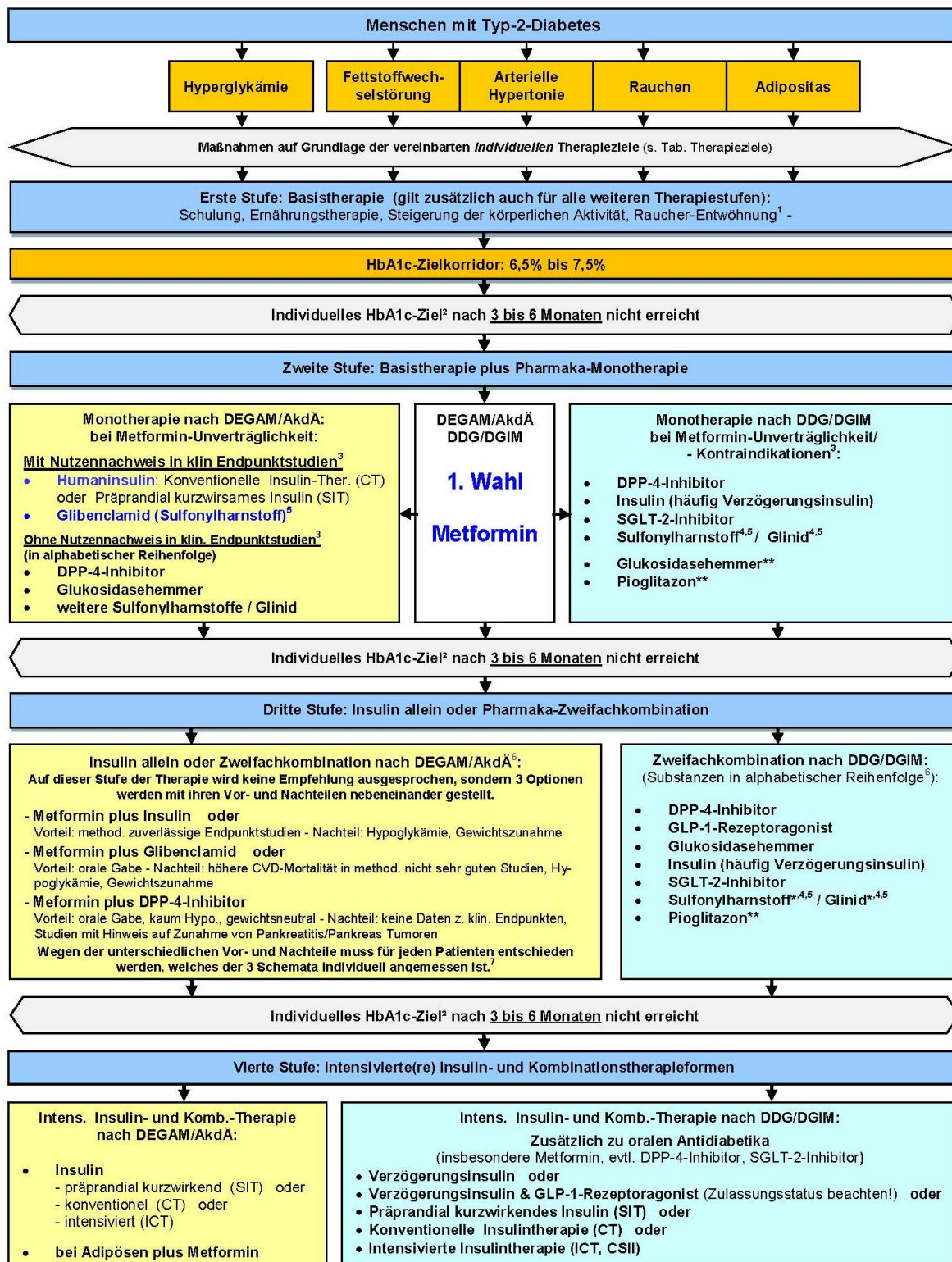
Eine Entscheidungshilfe für das Vorgehen sei aus didaktischen Gründen dennoch vorgeschlagen. Der behandelnde Arzt ist in jedem Einzelfall gehalten, in Kenntnis der Besonderheiten der Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen (siehe Kapitel H 6.4 bis H 6.6) die für den jeweiligen Patienten geeignete Therapie zu empfehlen und gemeinsam mit ihm einzuleiten.

In Deutschland nicht zugelassene Wirkstoffe werden in der vorliegenden NVL nicht diskutiert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-1 Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.	↑ (starker Konsens)

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

Der Dissens spiegelt die Komplexität einer noch unzureichend untersuchten Krankheit und deren Behandlung wider. Es besteht in diesem Sinne auch die gemeinsame Überzeugung, dass Nationale VersorgungsLeitlinien nicht nur Einigkeit, sondern auch Divergenzen begründet transparent formulieren sollten. Dies hilft auch im nationalen Interesse der Politik, der Ärzteschaft, Kostenträgern und den betroffenen Patienten Problemfelder und Forschungsbedarf aufzuzeigen.



Algorithmus 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

(Algorithmus A. 5 der Kurzfassung)

H 6.2.1 Therapiealgorithmus der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ

Der Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ – siehe **gelb unterlegter Teil des Algorithmus 5** – entspricht dem folgenden, in der Evidenzbasierten Medizin üblichen Vorgehen:

- Primär werden nur die Substanzen oder Vorgehensweisen empfohlen, für die es einen positiven Studienbeleg auf Basis von Studien mit klinischen Endpunkten und methodisch hoher Zuverlässigkeit gibt (je nach Fragestellung sind dies RCTs bzw. Kohortenstudien).
- Erst dann werden Substanzen/Vorgehensweisen vorgeschlagen, für die es Nutzen-Schadens-Belege nur auf Basis von sogenannten Surrogatparametern – wie hier HbA1c – gibt bzw. die eine geringere methodische Zuverlässigkeit aufweisen.
- Insbesondere bei Empfehlungen zu Substanzen/Vorgehensweisen, die auf einer weniger zuverlässigen Studienevidenz basieren, wird dann nochmals auf Basis weiterer Quellen (Studien noch niedrigerer methodischer Zuverlässigkeit) zu gewünschter und unerwünschter Wirkung entschieden, ob sich eine Reihenfolge in den Vorschlägen ergibt.
- In den Fällen, bei denen es auf Basis von Studien unterschiedlicher methodischer Qualität widersprüchliche Befunde in Bezug auf unterschiedliche klinisch relevante Endpunkte oder Surrogatparameter gibt, also ein Vorgehen aus der Studienlage nicht ableitbar ist, werden mittels der Benennung von Vor- und Nachteilen mehrere mögliche Wege (Therapieempfehlungen) angegeben – soweit sie überhaupt durch Endpunktstudien oder solche mit relevanten Surrogatparametern (z. B. Hypoglykämie) gerechtfertigt sind. Dabei wird für den Nutzer der Leitlinie transparent gemacht, welche Vor- und Nachteile bestehen – dies sowohl in Bezug auf klinische Aspekte als auch in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Studienbelege.
- Aufgabe des Arztes ist es dann, zusammen mit dem Patienten den für diesen „besten Weg“ im Sinne einer individualisierenden Beratung zu finden. Dieses Vorgehen hat dazu geführt, dass auf Stufe 3 der AkdÄ/DEGAM-Empfehlung drei alternative Wege aufgeführt sind. Diese wiederum sind mit einer unterschiedlichen Gewichtung in der Zielstellung einer Therapie angeordnet: Von einerseits der Orientierung am „klinische relevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität) mittels guter methodischer Studienlage (RCT)“ – über die „Pragmatik der Machbarkeit auf Basis langer Erfahrung mit der Substanz, aber bei widersprüchlichen Ergebnissen zur Morbidität/Mortalität“ (Kombination Metformin mit Glibenclamid) – bis hin zu einer Orientierung an „kurzfristiger Morbidität bei allerdings nur kurzer Erfahrung mit der Substanz und fehlenden Studien mit klinischen Endpunktdaten“ (DPP4-Hemmer).

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DEGAM und AkdÄ“ – gelb unterlegt im Algorithmus A. 5 - und allgemeine Hinweise:

*Blau Wirkstoffe, zu denen klinische Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vorliegen

- 1 Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen sind wichtig, oft aber allein nicht ausreichend. Wenn in Einzelfällen von vornherein klar absehbar ist, dass lebensstilmodifizierende Maßnahmen allein nicht ausreichen werden (Adhärenzprobleme, Schweregrad der Hyperglykämie, Multimorbidität), können diese Maßnahmen sofort mit Metformin kombiniert werden.
- 2 HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (vergleiche Tabelle A. 3). Ein HbA1c-Zielwert nahe 6,5 sollte nur mit Hilfe von Veränderungen des Lebensstils und/oder Metformin angestrebt werden.
- 3 Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Hintergrundinformationen in den entsprechenden Kapiteln unter H 6. Pharmakotherapie.
- 4 Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (siehe H 6.6.1 – A) Metformin).
- 5 Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (siehe H 6.6.1 – B) Sulfonylharnstoffe).

⁶ Bei unzureichendem Therapieerfolg mit Therapiestufe 2 sollte zunächst verstärkt eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, wird vorrangig die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Die Kombination von zwei oralen Antidiabetika ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar sein HbA1c senken will, hierfür aber kein Insulin zum aktuellen Zeitpunkt akzeptiert.

⁷ Warum GLP-1-Rezeptoragonisten und SGL-2-Inhibitoren hier nicht erwähnt werden, wird ausführlich im Text der Leitlinie auf den Seiten 52, 57, 144 und 167 ausgeführt

Die Kombination von Metformin mit DPP4-Hemmern wurde als dritte mögliche Option erwähnt. Diese Substanzgruppe führt selbst nicht zu Hypoglykämien, und sie ist gewichtsneutral. Kardiovaskuläre Endpunkte nehmen nicht zu. Sorge bereiten allerdings Studien, nach denen Pankreatitiden und auch Pankreastumore unter DPP4-Hemmern gehäuft vorkommen und Risikosignale auch für Pankreastumore gefunden wurden.

Bei über 70-Jährigen mit Diabetes können auch über 8 % liegende HbA1c-Werte toleriert werden, solange es nicht zu diabetesassoziierten Symptomen kommt. In dieser Situation ist das Risiko von Hypoglykämien geringer, und ein wesentliches Argument gegen die Kombination von Metformin mit Insulin entfällt.

Zu Dreifachkombinationen mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor, und das Sicherheitsprofil wird durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dreifachkombinationen werden daher nicht empfohlen.

Begründung zu Therapiestufe 1

siehe Kapitel H 5 Basistherapie

Begründung zu Therapiestufe 2

Zum Nutzen von Metformin hinsichtlich der Senkung von Sterblichkeit und Herzinfarktrate liegt Evidenz aus der UKPDS 34 [98] sowie mit eingeschränkter methodischer Aussagekraft aus der UKPDS-follow-up-Studie [285] vor.

Zum Nutzen der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Gliclazid zur Senkung mikrovaskulärer Endpunkte liegt Evidenz aus der UKPDS 33 [96] sowie aus ADVANCE [94] vor.

Begründung zu Therapiestufen 3 und 4

Zum **Nutzen von Insulin** zur Senkung mikrovaskulärer Endpunkte liegt Evidenz aus der UKPDS 33 [96] vor. Zur Kombination von Metformin mit Insulin liegt Evidenz aus der Arbeit von Kooy [286] vor.

Zur **oralen Kombinationstherapie** gibt es keine Evidenz aus methodisch guten Studien mit klinischen Endpunkten. Diese Kombinationen können darum auch nicht wirklich empfohlen werden. **Sie sollten nur in Sonderfällen – beispielsweise wenn die Patienten schwerste metabolische Entgleisungen haben und/oder auf keinen Fall Insulin anwenden wollen – zum Einsatz kommen.**

H 6.2.2 Therapiealgorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Therapiealgorithmus von DDG und DGIM

Das im Therapiealgorithmus von DDG und DGIM – **siehe türkis unterlegter Teil des Algorithmus 5** – vorgesehene stufenweise Vorgehen bezieht sich auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechselkompensation. Frisch diagnostizierte Patienten mit Stoffwechseldekomensation sollten simultan eine Basis- und Pharmakotherapie erhalten.

Die alphabetische Auflistung der oralen Antidiabetika wurde ganz bewusst gewählt, weil alle Medikamente Vor- und Nachteile besitzen und diese in Abhängigkeit von der Multimorbidität mit jedem Menschen mit Typ-2-Diabetes einzeln besprochen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollen. Vor- bzw. Nachrangigkeit würde jedem Patienten und Therapeuten die individuelle Entscheidung weitgehend abnehmen.

Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend (siehe unten). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen im Gegenteil signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen.

Wenngleich bei den Alternativen oraler Antidiabetika zu Sulfonylharnstoffen – bis auf Metformin – keine Daten bezüglich klinischer Endpunkte derzeit vorliegen, zeigen diese jedoch Risikoprofile, die deutlich geringer sind als die von Sulfonylharnstoffen.

Legende zum Algorithmus „Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes nach DDG und DGIM“ – türkis unterlegt im Algorithmus A. 5 - und allgemeine Hinweise:

- 1 Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen in jeder Phase der Erkrankung die Basistherapie dar, sind häufig jedoch allein nicht zielführend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen keine ausreichenden Erfolge abzusehen sind (aufgrund von Adhärenzproblemen, Schweregrad, Multimorbidität), können diese Maßnahmen sofort mit Metformin kombiniert werden.
- 2 HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (siehe Tabelle 7 „Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes“).
Ein HbA1c-Zielwert nahe 6,5 % soll nur dann angestrebt werden, wenn:
 - Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
 - der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
 - hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden,
 - eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen.
- 3 Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Langfassung in den entsprechenden Kapiteln.
- 4 Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität.
- 5 Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (H 6.4.2). Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht.

- ⁶ Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.

Zur Bewertung der einzelnen Insulintherapieformen siehe Kapitel H 6.

* siehe kritische Wertung der Evidenz für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen in Kapitel H 6.

** Diese beiden Substanzen spielen eine geringe Rolle in den Verordnungszahlen. Pioglitazon wird über die GKV nicht mehr erstattet.

Begründung zu Therapiestufe 1

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung und Training des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums).

Begründung zu Therapiestufe 2

Die Basistherapie spielt bei jeder weiteren Stufe der Therapie-Modifikation eine wichtige Rolle. Falls diese vom Menschen mit Diabetes nicht oder unzureichend umsetzbaren lebensstilmodifizierenden Massnahmen nicht erfolgreich sind oder nicht sinnvoll sind, ist eine frühe Pharmakotherapie zur Erreichung des individuellen Therapiezieles angezeigt. Wenn immer möglich, sollte wegen der guten Evidenz für dessen patientenrelevanten Nutzen mit Metformin in langsam aufsteigender Dosierung begonnen werden. Bei Kontraindikationen oder schlechter Verträglichkeit von Metformin stehen andere Optionen zur Monotherapie zur Verfügung, deren Einsatz nach patientenrelevanten Nutzen, (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinischen Endpunkten) und entsprechender vollständiger Aufklärung des Patienten bezüglich Nutzen und Schaden im Einvernehmen mit dem Patienten erfolgen soll. Bezüglich klinisch relevanter Endpunkte ist dies für Insulin und weniger gut für Sulfonylharnstoffe belegt.

Begründung zu Therapiestufe 3

Eine Zweifach-Kombination ist für viele Patienten aus metabolischen Gründen notwendig und günstiger in Hinblick auf Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, da in der Kombination häufig niedriger dosiert werden kann. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es wenig eindeutige Evidenz. Hier spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, eventuelle Kontraindikationen und die in Stufe 2 genannten Überlegungen eine wichtige Rolle. Falls auf Grund der Komplexität der Therapie der vaskulären Risikofaktoren oder von Komorbiditäten (u. a. COPD, Depression, chronische Schmerzzustände etc.) die Anzahl oraler Antidiabetika zu komplex wird, können injizierbare blutglukossenkende Prinzipien sinnvoll und für den Patienten hilfreich sein. Je höher das HbA1c umso wahrscheinlicher ist ein früher Einsatz von Insulin notwendig.

Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.

Bei Nichtansprechen einer Therapie (sogenannter Non-Response) ist immer die Therapietreue mit dem Patienten zu besprechen, bevor eine Eskalation der laufenden Behandlung erfolgt. Der Beginn einer Insulintherapie ist bei akzeptabler Therapieadhärenz dann sicherlich indiziert.

Die Kombination eines oralen Antidiabetikums (vorzugsweise Metformin) mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten/SGLT2-Inhibitor ist vorzugsweise bei Patienten mit erheblichen Gewichtsproblemen, Neigung zu Hypoglykämien und Komorbiditäten (klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen), die den Einsatz von z. B. Sulfonylharnstoffen eher verbieten, günstig.

Begründung zu Therapiestufe 4

Eine Insulintherapie ist in jeder Stufe der Therapie zumindest initial angezeigt, wenn das HbA1c hoch ist und eine rasche Stoffwechselverbesserung angestrebt werden soll. Sobald eine Stoffwechselkompensation (Reduktion der Glukose-Toxizität) erreicht ist, kann nicht selten insbesondere bei kürzerer Diabetesdauer auf Insulin verzichtet werden. Flexibilität der Therapieentscheidungen aufgrund der Heterogenität des Typ-2-Diabetes und der individuellen Therapieziele ist in jeder Stufe der Behandlung notwendig. Meist ist Überzeugungsarbeit zur Akzeptanz einer Injektionsbehandlung und eine ausführliche Schulung/Training des Patienten notwendig.

Welche Form der Insulintherapie gewählt wird, richtet sich nach den Wünschen und Bedürfnissen des Patienten und den Plasmaglukoseprofilen im Alltag. Oberstes Gebot jeder Insulintherapie ist die Vermeidung von schweren Unterzuckerungen und einer signifikanten Gewichtszunahme. Dies bedeutet eine Strategie nach dem Motto „start low“ (z. B. mit einer Insulindosierung von 0,1-0,2 Einheiten/kgKörpergewicht/Tag; Ausnahme erhebliche Stoffwechseldekompensation). Detaillierte Dosierungs-Empfehlungen würden den Rahmen dieser NVL sprengen. In Abhängigkeit von der mit dem Patienten vereinbarten Therapieform sollte ein relativ starres (CT) oder flexibles Insulinregime (BOT, ICT) gewählt werden, wobei beim flexiblen Insulinregime der Patient gelernt haben sollte, die Dosierung selbst an die Plasmaglukosewerte und die täglichen Notwendigkeiten anzupassen.

Kritische Wertung der DDG/DGIM zur Evidenz für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen:

Die Evidenz für Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der UKPD-Studie [85; 96; 98; 281]. Diese Studie hat jedoch eine Reihe methodischer Limitationen:

- In der UKPDS wurde der Effekt einer „intensivierten“ im Vergleich zu einer „konventionellen“ Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus untersucht [281]. Die Patienten wurden in eine der beiden Untersuchungsgruppen, aber nicht in verschiedene Medikamentengruppen randomisiert.
- Die Studie wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt [281]. Eine Verzerrung der Studienergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden.
- Die Daten beruhen auf retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalysen und können daher nur als Daten zur Thesengenerierung herangezogen werden. Eine Therapieempfehlung aufgrund dieser nichtrandomisierten, statistisch nicht gepowerten, retrospektiven Subgruppenanalysen ist nach heutigen Kriterien evidenzbasierter Medizin nicht vertretbar.
- Vom ursprünglichen Randomisierungsprotokoll wurde eine abweichende Auswertung der Metformingruppe durchgeführt. Den sich hieraus ergebenden statistischen Mängeln wurde in keiner Weise Rechnung getragen. Bei der Vielzahl an Analysen können zufällig aufgetretene Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.
- Die Validität der Ergebnisse der UKPD-Studie wird kontrovers diskutiert [287; 288]. Auch das IQWiG kommt in seinem aktuellen Rapid Report „Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Plasmaglukosesenkung bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2“ zum folgenden Schluss: „Bei der UKPDS wurde vor allem aufgrund der wiederholt angepassten Fallzahlplanung und Änderungen der Endpunkte das Potenzial für Verzerrung als hoch erachtet. So wurde während der Studie die Fallzahlplanung wiederholt geändert mit wechselnden Endpunkten, die in ihrer Kombination zugenommen und in ihrer klinischen Relevanz abgenommen haben. Somit ist zwar die Berichterstattung im engeren Sinne nicht als ergebnisgesteuert zu betrachten, es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung zur Erweiterung völlig unabhängig von den beobachteten Ergebnissen war, denn zumindest Teilergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Studierweiterung bereits vor.“ [289].
- Die Daten der UKPDS erlauben aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nur Rückschlüsse auf eine sehr begrenzte Gruppe von Menschen mit einem Typ-2-Diabetes. So wurden in der UKPDS lediglich frisch manifeste Patienten unter 65 Jahren und ohne wesentliche kardiovaskuläre Komplikationen eingeschlossen. Die Ergebnisse sind damit lediglich für einen Bruchteil der Menschen mit einem Typ-2-Diabetes übertragbar und können auf ältere Patienten, auf Patienten mit längerer Diabetesdauer und/oder Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen keine wesentlichen Informationen liefern.
- Die UKPDS wurde auf dem Boden einer „Intention to Treat“ Analyse ausgewertet. Hierbei werden die Daten aufgrund der zu Beginn der Studie durchgeführten Gruppeneinteilung ausgewertet, unabhängig davon inwieweit der Patient im Verlauf der zehnjährigen

Beobachtungsdauer möglicherweise zu einer anderen Therapiegruppe gewechselt hat. Dies kann zu erheblichen Verzerrungen der Studienergebnisse führen. So wurden z. B. in der intensivierten, insulinbehandelten Gruppe nur in 74 % der Studienpatientenjahre eine Insulintherapie tatsächlich durchgeführt, während in der übrigen Zeit eine anderweitige antidiabetische Therapie erfolgte. Inwieweit die Ergebnisse durch derartige massive Überlappungen in der Therapie zwischen den Gruppen verfälscht wurden, ist nicht abzuschätzen.

- Ein weiteres Problem in der Interpretation der UKPDS-Daten stellt eine unzureichend erfasste Begleittherapie dar. Zwar zeigte sich zu Studienbeginn kein signifikanter Unterschied in der Begleittherapie zwischen den Gruppen. Inwieweit jedoch innerhalb der zehnjährigen Beobachtungsdauer eine Veränderung der Begleittherapie in den verschiedenen Gruppen erfolgte, ist anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar.
- Die Ergebnisse der UKPDS belegen einzig die klinische Bedeutung einer Plasmaglukoseoptimierung im Hinblick auf die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen, wobei dies insbesondere auf die Entwicklung und den Verlauf der diabetischen Retinopathie zurückzuführen war. Aus den bereits zitierten Subgruppenanalysen lassen sich Hinweise auf einen plasmaglukoseunabhängigen, positiven Effekt von Metformin auf die Entwicklung diabetischer Komplikationen ableiten [85]. Für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin wurden derartige positive Effekte in der UKPDS allerdings nicht beobachtet. Für die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin wurden im Gegensatz Hinweise für eine therapie-assoziierte Steigerung der Mortalität beobachtet.
- Das Studiendesign lässt keine Aussage zum Effekt einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu den anderen Therapien zu.
 - Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen wurde auch in der Gruppe mit konventioneller Therapie bei mindestens einem Drittel der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eingeleitet; in der Gruppe mit intensivierter Therapie blieben von ursprünglich 1 573 mit einem Sulfonylharnstoff behandelten Patienten nur noch 966 auf Monotherapie, die restlichen Patienten erhielten Insulin oder zusätzlich Metformin. Daher war das Studiendesign eher dafür geeignet, Unterschiede zwischen einer gezielten und einer weniger gezielten Therapie mit Sulfonylharnstoffen plus Insulin aufzuzeigen.
- Der Nachweis eines Langzeitnutzens von Sulfonylharnstoffen basiert lediglich auf den unterschiedlichen Raten photokoagulationspflichtiger Retinopathien in der Sulfonylharnstoff-Gruppe und der Gruppe mit konventioneller Therapie (Diät, Bewegung) in der UKPDS. In Bezug auf andere Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.
- Die Häufigkeit der Retinopathie in der Glibenclamid-Gruppe zu Beginn der Studie betrug 30 %, wobei diese für die Gesamtpopulation der Studie bei 38 % lagen. Dies könnte auch eine Verzerrung der Ergebnisse hervorrufen [290].
- In der UKPDS wurden die Ergebnisse bzgl. photokoagulationspflichtiger Retinopathien für zwei Sulfonylharnstoffe berichtet: Chlorpropamid (nicht mehr verfügbar in Deutschland) und Glibenclamid. Die Dosierung von Glibenclamid betrug in der Studie 2,5-20 mg [291], wobei die in Deutschland zugelassene maximale Dosierung von Glibenclamid 10,5 mg täglich beträgt. Es liegen keine Daten vor, wie viele Patienten mit welcher Glibenclamid-Dosierung behandelt wurden.

Zusätzliche Argumente gegen Sulfonylharnstoffe finden sich in folgender Literatur:

- Gewichtszunahme [98]
- Hypoglykämiegefahr insbesondere bei älteren Patienten, Polypharmazie und Einschränkung der GFR: [284; 292-302]
- Sekundärversagen bei Langzeitmonotherapie: [55; 303; 304]
- höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität unter Sulfonylharnstoffen: [305-315]
- höheres vaskuläres Risiko in der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen [316; 317]

H 6.3 Zusammenfassung der Studienlage zur Pharmakotherapie eines Typ-2-Diabetes mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin

Wirksamkeitsnachweis

Bei der Wahl der Pharmakotherapie ist aufgrund der Studienlage von den im folgenden Text beschriebenen Ergebnissen auszugehen.

Endpunkt HbA1c: Das Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist stark mit einer Hyperglykämie – gemessen mittels HbA1c – assoziiert (siehe UKPDS, Stratton et al. 2000 [85]). Die Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin kann den HbA1c-Wert bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit vom Ausgangswert senken [96; 98; 318; 319]. Ein genauer **Schwellenwert des HbA1c**, ab welchem das Risiko einzelner mikro- und makrovaskulärer Komplikationen nicht mehr ansteigt bzw. nicht mehr gesenkt werden kann, wird weder für Menschen mit Typ-1- noch mit Typ-2-Diabetes beschrieben. Aus pathophysiologischer Sicht ist auch nicht zu erwarten, dass es einen biologischen Schwellenwert gibt, sondern dass ein Kontinuum besteht zwischen Höhe des HbA1c und der Entwicklung vaskulärer Komplikationen.

Endpunkt mikrovaskuläre Ereignisse: Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass durch eine antihyperglykämische Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid und Gliclazid) und/oder Insulin eine Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse zu erzielen ist [93-96].

In der UKPD-Studie wurde die Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse vor allem über den Rückgang an Retinopathien erreicht, in der Kumamoto-Studie vor allem über den Rückgang von Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien [318], und in der ADVANCE-Studie über die Reduktion der Nephropathien [94].

Hinsichtlich der antihyperglykämischen Therapie mit Sulfonylharnstoffen muss einschränkend gesagt werden, dass die UKPD-Studie fast ausschließlich Chlorpropamid oder Glibenclamid untersucht hat – mit ungünstigem Resultat für Chlorpropamid. Die Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch eine antihyperglykämische Therapie muss insbesondere bei den Sulfonylharnstoffen und bei Insulin gegen die möglichen Nachteile einer Gewichtszunahme und schwerer Hypoglykämien abgewogen werden [94-96]. Das Ausmaß der Gewichtszunahme wird meist überschätzt. Es war in der UKPDS über 10 Jahre unter Glibenclamid 1,7 kg höher als unter Placebo. In der gleichen Studie verursachte Glibenclamid 0,4 % (Placebo 0,1 %) schwere Hypoglykämien und 17,7 % (Placebo 1,2 %) Gesamthypoglykämien in der Per-Protokoll-Analyse.

Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen sind niedrige HbA1c-Werte und eine Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muß überprüft werden, ob die Gabe eines insulinotropen oralen Antidiabetikums überhaupt noch erforderlich ist.

Die Assoziation von niedrigem HbA1c und Kreatininerhöhung wurde mehrfach publiziert [94; 292; 299; 320].

Endpunkt makrovaskuläre Ereignisse: Die Ergebnisse klinischer Einzelstudien zum Einfluss einer antihyperglykämischen Behandlung auf die Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen erbrachten in der Regel keinen Nachweis einer Risikoreduktion makrovaskulärer Ereignisse [94; 96; 99]. Untersucht wurden die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Gliclazid und/oder Insulin.

In einer Teilstudie der UKPDS konnte jedoch bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes durch eine Metformintherapie die Inzidenz makroangiopathischer Komplikationen sowie die Mortalität gesenkt werden [98]. Des Weiteren ergab ein Follow-Up der UKPD-Studie für Glibenclamid und Insulin und für Metformin eine Reduktion makrovaskulärer Komplikationen [285].

Eine Metaanalyse, die fünf prospektive randomisierte klinische Studien, darunter auch die ACCORD-, ADVANCE- und VADT-Studie, berücksichtigt, kommt zu dem Ergebnis, dass eine deutliche Senkung der Plasmaglukose mit einem erreichten HbA1c-Zielwert unter 7 % die Häufigkeit kardialer Ereignisse reduziert, ohne jedoch die Schlaganfallrate oder 10-Jahresgesamtmortalität zu verringern [101].

Boussageon et al. [104] untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse den Effekt einer intensiven glucosesenkenden Therapie versus Standardtherapie in Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Sekundäre Endpunkte waren schwere Hypoglykämien, mikro- und makrovaskuläre Ereignisse. 13 RCTs wurden eingeschlossen (sieben davon finden sich in Einzeldarstellung in den Evidenztabelle zu dieser Leitlinie: Kumamoto, UKPDS 33 und 34, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT). Es zeigte sich, dass die intensive Therapie weder die Gesamtmortalität (RR 1.04, 99 %-CI 0.91 bis 1.19) noch die kardiovaskuläre Mortalität (RR 1.11, 99 %-CI 0.86 bis 1.43) signifikant senken konnte. Bezüglich der sekundären Endpunkte war die intensive Therapie mit einer Reduktion von Herzinfarktrate und Mikroalbuminurie, jedoch auch mit doppelt so häufig auftretenden, schweren Hypoglykämien verbunden. Als Limitation für die Ableitung von Schlussfolgerungen ist die Heterogenität der in den einzelnen Studien verwendeten Therapieerregime und Zielparameter zu bemerken.

Eine 2011 publizierte Metaanalyse von 14 randomisierten klinischen Studien und 28 614 Menschen mit Typ-2-Diabetes (von Hemmingsen et al. [105]) zeigte, dass eine deutliche Senkung der Plasmaglukose die Gesamtmortalität nicht reduziert, und dass die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, um zu zeigen, dass darunter das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, nichttödliche Herzinfarkte, zusammengefasste mikrovaskuläre Komplikationen oder Retinopathie erhöht oder reduziert wird.

Der Nutzen der HbA1c-Senkung unter 7,0 % zur Verhinderung/Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen ist nicht sicher belegt [104; 106].

Therapieverlauf

- Im Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes mellitus kommt es meist unter Ernährungstherapie und unter pharmakologischer Monotherapie nach wenigen Jahren zu einem Nachlassen der Insulinsekretion und zu einem kontinuierlichen Anstieg des HbA1c-Wertes [96; 98], sodass zur Erreichung der Therapieziele eine Kombinationstherapie erforderlich werden kann [194].

In der ADOPT-Studie konnte nach 5 Jahren Therapiedauer ein Sekundärversagen einer Monotherapie mit Rosiglitazon von 15 %, von Metformin 21 % und Glibenclamid von 34 % nachgewiesen werden [55].

Besondere Patientengruppen

In Anbetracht der relativ kargen Datenlage, insbesondere auch für geriatrische Patienten, zu bedeutsamen klinischen Endpunkten auch für bereits seit langem eingeführte Antidiabetika und der Bedeutung derartiger Ereignisse für die Einschätzung des klinischen Stellenwertes, wäre eine Bestätigung der vorliegenden Studienergebnisse ebenso wünschenswert wie weitere Vergleichsstudien mit neueren Antidiabetika zu patientenrelevanten Endpunkten.

H 6.4 Orale Antidiabetika und weitere parenterale Antidiabetika

H 6.4.1 Metforminmonotherapie (Therapiestufe 2)

Metformin

Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes aufgrund seines positiven Effektes auf vaskuläre Komplikationen und die Mortalität als Therapie der ersten Wahl angesehen. Metformin führt zu einer günstigen Beeinflussung der Plasmaglukoseeinstellung und des Gewichts sowie der Lipidwerte, der Insulinämie und des diastolischen Blutdruckes. Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glukosidasehemmer, Glinide, Insulin und Diät zeigten in den ausgewerteten Studien keine Überlegenheit in der Wirksamkeit im Vergleich zu Metformin [321]. Zwei retrospektive Beobachtungen erbrachten eine vergleichbar gute Effektivität hinsichtlich der HbA1c-Senkung für normal-, übergewichtige und adipöse Menschen mit Typ-2-Diabetes, qualitative Limitationen des Studiendesigns schränken jedoch die Verallgemeinerung der Aussage ein [322; 323]. Hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte bei der Behandlung normgewichtiger Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Metformin liegen keine Untersuchungen vor.

- Darum wird **Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes** nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglukosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als **Therapie der ersten Wahl** empfohlen.

Wichtige Hinweise:

Metformin bei Nierenfunktionseinschränkungen: Expertenmeinungen aus 2013 sprechen für einen differenzierten Einsatz von Metformin bei Menschen mit Diabetes und Nierenfunktionseinschränkungen. Nierenfunktionseinschränkungen können bei Metformingabe zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie z. B. einer Laktatazidose führen [324].

Laut Fachinformation ist Metformin bei einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kontraindiziert [325]. Bei einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kann eine Metformintherapie unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen fortgeführt werden (Expertenmeinung). Es wird geraten die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen (alle drei bis sechs Monate). Im Ausland existieren niedrigere $eGFR$ Grenzen [NICE].

Die Autorengruppe der vorliegenden NVL sieht den vorsichtigen Einsatz von Metformin bei mäßiger Niereninsuffizienz und ggf. reduzierter Dosierung für gerechtfertigt an; hierbei würde es sich um einen Off-Label-Gebrauch handeln. Dabei sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risikoprofil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten [326].

Unterhalb einer $eGFR$ von $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist die Metformingabe absolut kontraindiziert [324].

H 6.4.2 Alternative Therapieoptionen bei Unverträglichkeit von Metformin bzw. und Kontraindikationen gegen Metformin

Sulfonylharnstoffe (SH)

Wirkstoffe: Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon

Der Nutzen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen Endpunkte, plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS für Glibenclamid nachgewiesen werden. Für Gliclazide zeigte sich eine verminderte Inzidenz einer Nephropathie in der ADVANCE Studie. Für alle anderen Sulfonylharnstoffe (z. B. Glimepirid, Gliquidon) liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte vor.

Wenn Metformin nicht vertragen wird oder bei Kontraindikationen gegen Metformin werden die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Gliclazid empfohlen.

Wichtige Hinweise:

- Sulfonylharnstoffe erscheinen für die Therapie übergewichtiger Menschen mit Typ-2-Diabetes als Langzeitmonotherapie weniger geeignet (Position der DEGAM);
- Sulfonylharnstoffe sind aufgrund des in mehreren (UKPDS, ADOPT) Studien gezeigten Therapieversagens für eine langfristige Therapie weniger geeignet (Position von DDG und DGIM);
- Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität. Die Kombination bestehend aus Glibenclamid und Metformin kann deshalb nicht generell und nur unter Aufklärung über ihr kardiovaskuläres Schadenspotenzial empfohlen werden.

Alpha-Glukosidasehemmer

Wirkstoffe: Acarbose, Miglitol

Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung der Surrogatparameter Plasmaglukose und HbA1c ausreichend belegt. Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Plasmaglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen/Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden.

Für Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.

Wichtige Hinweise:

- Bei Monotherapie mit Alpha-Glukosidasehemmern existiert kein Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme, jedoch kann es bei Kombinationstherapien mit anderen antihyperglykämischen Substanzen zu Hypoglykämien kommen. Diese reagieren wegen des Wirkmechanismus der Alpha-Glukosidasehemmer nicht auf Disaccharide wie Haushaltszucker.
- Die Wirkung der Alpha-Glukosidasehemmer bleibt im Behandlungsverlauf erhalten.
- Alpha-Glukosidasehemmer sind kombinierbar mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Glitazonen, Gliniden und Insulin.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig.

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Wirkstoffe: Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin

Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Wichtige Hinweise:

- Bei Monotherapie mit DPP-4-Inhibitoren existiert kein Risiko für eine Gewichtszunahme und ein nur sehr geringes für Hypoglykämien.
- Vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen werden gehäuft und Infektionen gelegentlich unter einer Therapie mit DPP-4-Inhibitoren berichtet.
- Abhängig von der Substanz bestehen Zulassungen als Monotherapie (Linagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin, bei Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Metformin) wie auch als Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder TZD (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin). Zur Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin sind Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin zugelassen.
- Aufgrund von zwei Fall-Kontrollstudien [327; 328] sowie einer Sektionsstudie [329] besteht der Verdacht der Zunahme von Pankreatitis und Pankreastumoren.

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Wirkstoff: Dapagliflozin

Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für SGLT2-Inhibitoren nicht vor.

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der

Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden.

Im Vergleich zu Placebo behandelten Patienten war die Rate an Harnwegsinfektionen um 0,6 % erhöht (Placebo 3,7 %, Dapagliflozin 4,3 %), die Rate an Genitalinfektionen um 3,9 % (Placebo 0,9 %, Dapagliflozin 4,8 %).

Literatur: [330]

Wichtige Hinweise:

- Dapagliflozin sollte nicht eingesetzt werden bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben (s. o.). Bei auftretendem Volumenmangel wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blut-drucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen.
- Bei Patienten mit Volumenmangel sollte Dapagliflozin bis zur Korrektur des Volumenmangels abgesetzt werden.
- Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein dapagliflozininduzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte oder ältere Patienten.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Dapagliflozin einnehmen, positiv aus. Eine Stoffwechselsebstkontrolle mittels Harnzuckermessung ist nicht möglich.

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten wird nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

Bei Karzinomraten einzelner Organsysteme zeigten sich numerische Imbalancen: Karzinome der Harnblase, der Mamma und der Prostata traten numerisch häufiger auf.

Literatur: [331]

Glinide

Wirkstoffe: Repaglinid, Nateglinid

Die Wirkung der Glinide auf die Surrogatparameter Plasmaglukose und HbA1c ist ausreichend belegt. Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Letalität ist nicht ausreichend untersucht.

Wichtige Hinweise:

- Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffen (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich.
- Ein Vorteil zur Verminderung schwerer oder nichtschwerer Hypoglykämien im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ist nicht belegt.

Glitazone (Thiazolidendione)

Wirkstoff: Pioglitazon, Rosiglitazon

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. Bei der Kombination von Glitazonen mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Plasmaglukose und HbA1c als unter Monotherapie. Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Pioglitazon können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.

Wichtige Hinweise:

- Die Gabe von Pioglitazon ist in Deutschland in der Kombination mit Metformin zugelassen sowie, bei Metforminunverträglichkeit, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen.
- Pioglitazon kann auch bei unzureichender Insulintherapie ergänzt werden, wenn Unverträglichkeiten von Metformin bestehen.
- Pioglitazon ist bei jedem Grad einer Herzinsuffizienz kontraindiziert. In der Summe überwiegt die Rate kardialer Dekompensationen die Abnahme ischämischer Herzerkrankungen.
- Wegen möglichen hepatotoxischen Effektes werden regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.
- Das Risiko für Blasenkarzinome unter Pioglitazon scheint erhöht zu sein.
- Eine Glitazontherapie mindert die Knochendichte. Dadurch wird das Risiko für Knochenfrakturen erhöht.

H 6.4.3 Kombinationstherapie oraler Antidiabetika bzw. Insulintherapie (Therapiestufe 3)

In einer großen Network-Metaanalyse gingen McIntosh et al. im Auftrag einer unabhängigen staatlichen kanadischen Institution der Frage nach, welche Zweitlinientherapie bei Therapieversagen unter Metforminmonotherapie am wirksamsten sei [332]. Sie berücksichtigten die Substanzklassen Sulfonylharnstoffe, Glitazone (Thiazolidendione), Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten, Alpha-Glucosidasehemmer und Insulin. Hinsichtlich des Endpunktes HbA1c-Senkung zeigte sich, dass alle Substanzklassen eine signifikante Reduktion erzielten (0,6 bis 1,0 %), jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Substanzgruppen. Das Risiko einer milden Hypoglykämie war bei Kombination mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Gliniden signifikant erhöht. In Bezug auf die Endpunkte Mortalität und diabetesassoziierte Langzeitkomplikationen konnten auf Grund der ungenügenden Dauer und Größe der eingeschlossenen Studien keine suffizienten Aussagen getroffen werden.

In einer weiteren Network-Metaanalyse von Gross JL et al. werteten die Autoren 18 RCTs mit insgesamt 4 535 unzureichend eingestellten Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit einer dualen antidiabetischen Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen in Kombination mit einem dritten Antidiabetikum aus [333]. Alle Substanzen führten zu einer Reduktion des HbA1c-Werts (-0.96; 95 %-CI -1.11 bis 0.81). Es ließ sich wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzklassen nachweisen. Insulin verursachte doppelt so viele schwere Hypoglykämien und Gewichtszunahmen im Vergleich zu allen anderen Substanzklassen. Auch hier sind die kurze Dauer der meisten Studien und die heterogene Qualität der eingeschlossenen Studien als Limitation der Analyse zu verzeichnen.

Für die Kombination von Metformin mit Insulin liegt eine Studie mit diabetesrelevanter klinischer Endpunktauswertung vor [286], jedoch konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Metformin im Vergleich zu Placebo bei bestehender Insulintherapie nur hinsichtlich des sekundären makrovaskulären Endpunktes, nicht hinsichtlich des primären Outcomes, eines Sammelendpunktes aus mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität, gezeigt werden.

Im Vergleich zur primären Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin besitzt die primäre Monotherapie mit Insulin keine Vorteile hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes oder der Prognose diabetesbedingter Komplikationen [96].

Wenn eine Monotherapie mit Metformin oder den Metforminalternativen (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, Glinide, Sulfonylharnstoffe) nicht ausreicht, um die individuellen HbA1c-Ziele zu erreichen, empfehlen **DDG und DGIM** eine Kombination mit einem zweiten oralen Antidiabetikum oder mit Insulin. Begleitend sollen, wie in jeder Phase der Erkrankung, mögliche Optionen zu Änderungen des Lebensstils gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden.

Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten. Bei Nichtansprechen einer Therapie (sogenannter Non-Response) ist immer die Therapietreue mit dem Patienten zu besprechen, bevor eine Eskalation der laufenden Behandlung erfolgt. Der Beginn einer Insulintherapie ist bei akzeptabler Therapieadhärenz dann sicherlich indiziert.

Die **DEGAM** und die **AkdÄ** dagegen empfehlen, vorrangig Veränderungen des Lebensstils mit dem Patienten zu besprechen, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreicht. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, werden drei Therapieoptionen mit ihren Vor- und Nachteilen nebeneinander aufgezeigt.

1. Kombination mit Insulin

- Vorteil: belegt durch methodisch zuverlässige Endpunktstudie
- Nachteile: Hypoglykämien, Gewichtszunahme

2. Kombination mit Glibenclamid

- Vorteil: orale Gabe
- Nachteile: höhere kardiovaskuläre Mortalität in methodisch nicht sehr guten Studien, Hypoglykämien, Gewichtszunahme

3. Kombination mit DPP4-Inhibitoren

- Vorteile: orale Gabe, kaum Hypoglykämien, gewichtsneutral
- Nachteile: keine Daten zu klinischen Endpunkten, kleine Studien mit Hinweis auf Zunahme von Pankreatitis/Pankreastumoren. bei über 70-Jährigen mit Diabetes können auch über 8 % liegende HbA1c-Werte toleriert werden, solange es nicht zu diabetesassoziierten Symptomen kommt. In dieser Situation ist das Risiko von Hypoglykämien geringer und bei nicht ausreichender medikamentöser Monotherapie mit Metformin sollte Metformin bevorzugt mit Humaninsulin kombiniert werden.

4. Dreifachkombinationen mit oralen Antidiabetika

- Zu Dreifachkombinationen mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor, und das Sicherheitsprofil kann durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt sein.
- Daher werden prinzipiell **keine Kombination von mehreren (mehr als zwei) oralen Antidiabetika empfohlen** (von begründeten Einzelfällen abgesehen), sondern eine Umstellung auf eine Insulintherapie.
- Eine Dreifachkombination ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar sein HbA1c senken will, hierfür aber kein Insulin zum aktuellen Zeitpunkt akzeptiert [78].

H 6.5 Insulintherapie

H 6.5.1 Indikation für eine Insulintherapie

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei einer Sulfonylharnstofftherapie ist bei 5 bis 8 % pro Jahr mit einem Versagen zu rechnen [334-338].

Bei initialer Stoffwechseldekomensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung

- ein **verkannter Autoimmundiabetes** [339-342] besteht, der die bei Typ-1-Diabetes indizierte Insulintherapie erfordert;
- eine vorübergehende Ursache des Versagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, Operationen, andere Begleiterkrankungen, Therapieadhärenzprobleme) oder
- ein echtes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika vorliegt.
- Darüber hinaus fällt bei schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes sowie bei Frauen mit Gestationsdiabetes, die durch eine alleinige Ernährungsumstellung keine optimale Stoffwechseleinstellung erreichen, die Entscheidung auf eine Insulintherapie.

Von den oben beschriebenen Ursachen hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden soll. Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird [343]. Insulin kann dabei eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden, wenn Insulin mit Metformin kombiniert wird [98; 344-346].

H 6.5.2 Insulintherapie

Obwohl bei der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes mellitus in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, weil durch Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Insulinresistenz überwunden werden kann. Allerdings sind häufig hohe Insulindosen erforderlich [347; 348]. Wenn durch Insulintherapie eine anhaltende Hyperglykämie beseitigt wird, kann es zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen (Eliminierung der Glukosetoxizität) [349; 350]. Ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein.

Eine Insulintherapie birgt das Risiko von **Hypoglykämien** und unerwünschter **Gewichtszunahme** [345; 351]. Letztere kann durch Kombinationstherapie mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten/SGLT2-Inhibitoren vermindert werden. [98; 344-346]. Auch eine Ernährungsberatung kann hier hilfreich sein. Schwere Hypoglykämien (d. h. Hilfe anderer Personen erforderlich) kamen in der UKPD-Studie unter einer Absenkung des HbA1c auf 7.1 % durch Insulin 1,8-mal pro 100 Personenjahre vor und damit 2,6-mal häufiger als unter konventioneller Therapie mit oralen Antidiabetika [351]. In einem anderen Setting (andere Patienten und Therapieziele, anderes Jahrzehnt) zeigten sich Hypoglykämien z. B. in der ORIGIN-Studie mit Insulin glargin eine Rate schwerer Hypoglykämien von einem Ereignis pro 100 Patientenjahren bei einer Absenkung des HbA1c auf 6,2 % [100].

Menschen mit Diabetes haben ein erhöhtes Malignomrisiko. Retrospektive Studien weisen auf ein erniedrigtes Malignomrisiko bei metforminbehandelten Menschen mit Diabetes gegenüber solchen Patienten hin, die mit Insulin oder anderen glukosesenkenden oralen Antidiabetika behandelt wurden [352]. In den großen randomisiert-kontrollierten Studien RECORD, VADT, ACCORD; ADVANCE und ORIGIN [100] fanden sich keine erhöhten Mortalitätsraten im Vergleich von oralen Antidiabetika

versus Insulin bei vergleichbarer Plasmaglukosekontrolle [353]. Die Studienlage zum Krebsrisiko unter Therapie mit Insulin glargin ist widersprüchlich [354].

Insulin kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Alpha-Glukosidasehemmern, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten, Repaglinid oder Pioglitazon gegeben werden.

Durch Insulintherapie kann eine dosisabhängige Senkung des HbA1c-Wertes erreicht werden [96].

Eine spezifisch durch Insulintherapie hervorgerufene Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte bislang nicht nachgewiesen werden [96]. Im Follow-up der UKPD-Studie konnte eine Verminderung von KHK und Mortalität beobachtet werden; allerdings handelte es sich hierbei nicht mehr um einen randomisierten Vergleich [85; 101].

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl (siehe Tabelle A. 11).

- **BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;**
- **CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;**
- **SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;**
- **ICT: Intensivierte Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);**
- **BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.**

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen. Sie ist eine Sonderoption, wenn unter einer ICT das Therapieziel nicht erreicht wird.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Plasmaglukoseselbstkontrolle praktiziert und dokumentiert werden. Die Insulintherapie ist heute durch Injektionshilfen wesentlich einfacher geworden. Des Weiteren sind die Patienten auf eine vorübergehende Sehschärfenverschlechterung hinzuweisen, falls vor Initiierung der Insulintherapie eine Stoffwechseldekompensation vorlag.

Die einfachste Insulintherapie ist die Basalinsulin unterstützte orale Therapie mit einer Injektion von Basalinsulin vor dem Abendessen oder vor dem Schlafengehen und Fortführung der oralen Diabetestherapie. Alle Insulintherapien haben Vor- und Nachteile in Bezug u. a. auf Komplexität, Akzeptanz, Hypoglykämiegefahr, Gewichtsverlauf etc. Keine der Therapien ist eindeutig überlegen, so dass für den konkreten Patienten die passende und für ihn akzeptable und durchführbare Therapie gewählt werden muss.

Der therapeutische Mehrwert von Insulinaloga gegenüber humanem Insulin ist umstritten [355-359].

In einer Metaanalyse von Studien, die langwirkende Insulinaloga (Insulin detemir, Insulin glargin) mit Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) verglichen, konnte eine signifikante absolute Risikoreduktion symptomatischer Hypoglykämien um 9,9 % (Insulin glargin) bzw. 15,4 % (Insulin detemir) sowie nächtlicher Hypoglykämien um 12,7 % (Insulin glargin) bzw. 16,8 % (Insulin detemir) nachgewiesen werden [360]. Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf.

Dies ist jedoch nur von Relevanz, wenn – wie in diesen Studien realisiert – eine Nüchtern-Plasmaglukose im Normbereich angestrebt wird. Dies ist bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht das Therapieziel. Konsistente Unterschiede im Auftreten von schweren Hypoglykämien ließen sich anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht sichern [360; 361]. In einer neueren Metaanalyse bei Typ-2-Diabetes (Monami et al. [362]) fand sich kein metabolischer Vorteil langwirkender Insulinaloga gegenüber NPH Insulin. Das Risiko nächtlicher und symptomatischer Hypoglykämien

war auch hier unter den Analoga signifikant geringer; die Gewichtszunahme war unter Insulin detemir geringer als unter NPH und Insulin glargin.

Tabelle 22: Anwendung/Regime einer Insulintherapie (Empfehlungen)

(mod. nach Leitliniengruppe Hessen, 2007 [29], Tabelle A. 11 der Kurzfassung)

Art der Insulintherapie	Erklärung	Zielgruppe
BOT (= Basal unterstützte orale Therapie)	Basalinsulin vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika) nicht zu erreichen sind
Konventionelle Insulintherapie (CT)	In der Regel Gabe von 2 Injektionen Mischinsulin (schnell wirkendes und NPH-Insulin) pro Tag; z. B. früh und abends Mischinsulin Potentielle Nachteile einer CT, wie verminderte Flexibilität bei der Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko, sollten mit dem Patienten besprochen werden.	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und Insulin als BOT) nicht zu erreichen sind Patienten, die keine Hauptmahlzeiten weglassen Patienten ohne stark wechselnde körperliche Aktivität
Supplementäre Insulintherapie (SIT)	Kurzwirkende Insuline zu den Hauptmahlzeiten (ohne Basalinsulin); ggf. mit Metformin kombiniert	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika) nicht zu erreichen sind Wenn Nüchtern glukosewerte im Zielbereich vorliegen und die Werte insbesondere postprandial erhöht sind
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Trennung von mahlzeitenabhängigem Bolus- und mahlzeitenunabhängigem Basalinsulin Durch Gabe von Basalinsulin wird die basale Insulinsekretion und durch Gabe von schnellwirkendem Mahlzeiteninsulin die prandiale Insulinsekretion imitiert. Die ICT ermöglicht eine flexiblere Anpassung an unregelmäßige Nahrungsaufnahme und Bewegung. Eine ICT geht mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien unter allen Insulinregimen einher. Dies sollte mit den Patienten besprochen werden.	Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und Insulin als BOT) nicht zu erreichen sind
BOT mit GLP-1-Rezeptoragonist	Kombinationstherapie von Verzögerungsinsulin, evtl. orale Antidiabetika (insbesondere Metformin, evtl. SGLT2-Inhibitoren) und GLP-1-Rezeptoragonisten (Zulassungsstatus beachten)	Patienten, bei denen das individuelle Therapieziel mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika und/oder GLP-1-Rezeptoragonisten) nicht zu erreichen ist

Tabelle 23: Orientierung zu Wirkkinetik von Insulinen und Insulinanaloga

(Eigene Darstellung, Tabelle A. 12 der Kurzfassung)

Substanz/-gruppe	Wirkung*		
	Eintritt nach (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
Normal- und Verzögerungsinsuline			
Normalinsulin	30	2	5-7
Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin)	60-120	4-6	12-16
Insulinanaloga			
kurzwirksame Insulinanaloga			
Insulin lispro	10-20	1	2-5
Insulin aspart	10-20	1	2-5
Insulin glulisin	10-20	1	2-5
langwirksame Insulinanaloga			
Insulin glargin	60-120	-	20-30
Insulin detemir	60-120	-	bis zu 24 Std.
Mischinsuline			
Mischinsuline Normal/NPH	30-60	4-6	12-16
Mischinsuline: Kurzwirksame Analoga/NPH	10-20	4-6	12-16
*Anmerkungen: - Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. - Die angegebenen Zeiten gelten für mittlere Insulindosen. Insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums und die Wirkdauer sind bei großen Insulindosen länger, bei kleinen Dosen kürzer. - Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen.			

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-2 Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔ (starker Konsens)

Wenn durch eine Insulintherapie eine anhaltende Hyperglykämie beseitigt wird, kann es zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen [349; 350]. Ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein, es sei denn der Patient entwickelt eine zunehmende Insulinresistenz (z. B. Gewichtszunahme).

Bei Anwendung von Insulin und Insulinanaloga ist eine erhöhte Malignominzidenz nicht sicher auszuschließen (siehe H 6.6.2 Insuline).

Dosierung von Insulin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-3 Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. [AKdÄ, 2009 [16] (EK IV)]	↑ (starker Konsens)

H 6.5.3 Konventionelle Insulintherapie (CT)

Die Insulintherapie des Typ-2-Diabetes mellitus kann als konventionelle Therapie (CT) begonnen werden.

Unter einer konventionellen Therapie versteht man eine **Behandlung mit Mischinsulinen, die individuell angepasst werden muss**. Diese Therapie erfordert in der Regel eine ein- bis zweimalige Plasmaglukoseselbstmessung pro Tag. Der Arzt legt gemeinsam mit den Patienten die Insulindosis und den Zeitpunkt der Insulininjektion sowie Zeit und Menge der Nahrung (feste Kohlenhydratportionen) als auch den Tagesablauf fest. Im Schulungsprogramm erlernen die Patienten Anpassungen der Insulindosis u. a. bei erhöhten Plasmaglukosewerten, bei geplanter längerer, körperlicher Belastung und bei Hypoglykämien.

In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die soweit möglich an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Mischinsulin besteht zu 15 bis 50 % aus Normal- und 85 % bis 50 % aus NPH-Insulin. Verschiedene Varianten der konventionellen Insulintherapie sind möglich. Dazu zählt auch die Gabe einer festen Dosis kurzwirksamen Insulins vor dem Frühstück und Mittagessen und Kombinationsinsulin vor dem Abendbrot. Mischinsuline gibt es mit Normalinsulin und mit kurzwirksamen Insulinanaloga.

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen über die Pharmakokinetik hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstandes bei Human- und Analoginsulinen aufgeklärt werden. Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten [363-367] (siehe auch H 6.5.5).

Aufgrund der fixen Insulindosis dürfen bei dieser Therapie keine Mahlzeiten weggelassen werden.

H 6.5.4 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) richtet sich die Dosierung des kurzwirksamen Mahlzeiteninsulins nach der gewünschten Kohlenhydrataufnahme, der geplanten körperlichen Aktivität und der aktuellen Plasmaglukose.

Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) mit getrennter Substitution des basalen (mahlzeitenunabhängigen) und des mahlzeitenabhängigen basalen Insulinbedarfs (Basis-Bolus-Konzept) ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit absolutem Insulinmangel. Die Anpassung des kurzwirksamen Mahlzeiteninsulins nach der gewünschten Kohlenhydrataufnahme, der geplanten körperlichen Aktivität und der aktuellen Plasmaglukose setzt gut geschulte und motivierte Patienten voraus, die zur Übernahme der Insulindosisanpassung und zu regelmäßigen Selbstkontrollen der Plasmaglukose bereit und fähig sind.

Da bei den meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes kein absoluter Insulinmangel vorliegt, sind verschiedene Formen der intensivierten Insulintherapie (ICT) möglich. Bei ausreichender basaler Eigensekretion reichen initial präprandiale Injektionen von kurzwirksamen Insulin aus. Bei längerer Krankheitsdauer benötigen einige Patienten auch Basalinsulin für die Nacht. Dafür stehen NPH-Insulin und langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) zur Verfügung [24]. In Anlehnung an die Therapie des Typ-1-Diabetes erhalten die Patienten eine Orientierung für die Dosis des Mahlzeiteninsulins (Kohlenhydratfaktor) und des Korrekturinsulins.

Eine stärkere HbA1c-Senkung kann durch die intensivierte Insulintherapie gegenüber der konventionellen Insulintherapie erreicht werden (GINGER-Studie) [368]. Allerdings ergibt sich in der Zusammenfassung der verfügbaren Literatur eine deutlich höhere Hypoglykämierate in der Gruppe der mit einer intensivierten Insulintherapie Behandelten. In der 4-T-Studie waren CT und ICT der BOT in Bezug auf die HbA1c-Senkung überlegen, BOT und CT führten aber zu weniger Gewichtszunahme und Hypoglykämien [369].

H 6.5.5 Spritz-Ess-Abstand

Für einen verbindlichen Abstand zwischen Insulininjektion und Mahlzeit gibt es keine wissenschaftliche Begründung [370]. Die Studien zum Typ-1-Diabetes stammen aus der Zeit zwischen 1980 und 1995, wurden vorwiegend mit tierischen Insulin durchgeführt und ohne regelmäßige Stoffwechselselbstkontrollen [371-374]. Das HbA1c der Studienpatienten lag, falls berichtet, zwischen 9 und 11 %. Der postprandiale Plasmaglukosewert war 3,5 mmol/l niedriger bei Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes. Keine der Untersuchungen war lang genug um einen HbA1c-Unterschied nachzuweisen. Eine jüngere Untersuchung [375] bei Typ-1-Diabetes fand keinen HbA1c-Unterschied in Abhängigkeit vom Spritz-Ess-Abstand. Die randomisierten Studien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [376] zeigten keine Unterlegenheit hinsichtlich HbA1c, postprandialer Plasmaglukose und nicht schweren Hypoglykämien der Therapie präprandialer Therapie mit Normalinsulin mit Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit im Vergleich zu einem Spritz-Ess-Abstand von 20 Minuten [367; 376]. Die Behandlungszufriedenheit war ohne Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes signifikant besser.

Die Hausärztliche Leitlinie Hessen 2007 weist darauf hin, dass bei Menschen mit Diabetes in Alten- und Pflegeheimen, die mit Fremdhilfe ernährt werden, aus Sicherheitsgründen das Insulin erst nach dem Essen gespritzt werden kann, wenn die aufgenommene Kohlenhydratmenge bekannt ist [29].

H 6.5.6 Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika

Bei einer Insulintherapie kann auch eine Kombination mit einem oralen Antidiabetikum erfolgen.

Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des

individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen [282; 333; 377-380].

Hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte – ausgenommen Mortalität – wurde nur die Kombination von **Metformin** mit Basalinsulin untersucht [381]. Es liegen sowohl randomisierte kontrollierte Studien als auch Anwendungsbeobachtungen für die Kombination von langwirksamen Insulinpräparaten mit Sulfonylharnstoffen und Metformin vor [343; 382-387].

In einer Open-label-Studie über drei Jahre zeigte sich für eine Kombination bestehend aus oralen Antidiabetika (Metformin/Sulfonylharnstoffe) und einer Basalinsulintherapie (Insulin detemir) oder einer prandialen Insulintherapie (Insulin aspart) eine bessere Plasmaglukosekontrolle im Vergleich zu der Kombination mit einem Mischinsulin (Insulin aspart). Die wenigsten Hypoglykämien und die geringste Gewichtszunahme wurde unter einer Kombination mit Basalinsulin beobachtet [369; 388; 389].

In der Metaanalyse von Lerch et al., 2010 [381] wurde festgestellt, dass in keiner Studie die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität und Mortalität untersucht wurden und nur in einer Studie von Douek et al., 2005 [390] die Lebensqualität einer Kombination Metformin plus Insulin vs. Placebo plus Insulin untersucht wurde. Die in diese Metaanalyse eingeschlossenen Studien befassen sich nahezu ausschließlich mit Humaninsulinen in der Kombinationstherapie bis auf die Arbeit von Janka et al., 2005 [387], in der humanes Mischinsulin mit einer BOT mit Insulin glargin verglichen wurde.

Die **zusätzliche Gabe von Insulin** kann bei Versagen einer Metforminbehandlung bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes sinnvoll sein [344; 391; 392]. In einer randomisiert-kontrollierten Studie [286] an 360 insulinbehandelten Menschen mit Typ-2-Diabetes führte die zusätzliche Gabe von Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Plasmaglukosekontrolle (durchschnittliche Reduktion des HbA1c um 0,4 % Prozentpunkte; 95 %-CI: 0,25 bis 0,55) bei gleichzeitiger Verbesserung des Gewichts. Eine signifikante Veränderung im primären Endpunkt – ein Aggregat aus mikrovaskulären und makrovaskulären Endpunkten – wurden in der Studie durch Metformin jedoch nicht erreicht. Die sekundären Endpunkte aus makrovaskulären Endpunkten, konnten unter Metformin statistisch signifikant verbessert werden, was auf die günstigere Gewichtsentwicklung unter Metformin zurückgeführt wurde [286]. Weitere klinische Endpunktstudien liegen nicht vor.

Bei Ergänzung einer bestehenden, aber unzureichenden **Insulintherapie** mit einem **Gliptin** wurde eine Verbesserung der Plasmaglukosekontrolle nachgewiesen, jedoch bislang kein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter klinischer Endpunkte.

Des Weiteren liegen Hinweise aus Studien mit kleiner Fallzahl vor, die für einen zusätzlichen plasmaglukosesenkenden Effekt einer Kombination von **Insulin detemir** mit dem **GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid** sprechen [393] (N = 33), [394] (N = 162). In der Kombinationstherapie von **Insulin glargin** mit **Exenatide** (zweimal täglich) wurde zusätzlich das Körpergewicht günstig beeinflusst (Reduktion um 2 bis 3 kg) [395] (N = 261).

Wenn **postprandiale Hyperglykämien** ein führendes klinisches Problem darstellen, kann die morgendliche Gabe von oralen Antidiabetika durch Insulin ersetzt werden, wobei sowohl die Gabe von Mischinsulinen als auch von Normalinsulin möglich ist [396].

Bei **Nüchternhyperglykämie** werden Verzögerungsinsuline (NPH-Insulin) oder langwirkende Insulinanaloga zum Abendessen oder vor dem Schlafengehen empfohlen, wobei die oralen Antidiabetika am Tage weiter eingenommen werden sollten [397-403].

Es zeigte sich, dass in der Hand des Erfahrenen mit allen erwähnten Kombinationen einschließlich der ICT eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann [402; 404-407]. Die ICT ist allerdings mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien verbunden. Bei Vergleichsuntersuchungen [408-411] waren die HbA1c-Senkung und die Senkung postprandialer Plasmaglukosespitzen ähnlich.

H 6.6 Ausgewählte Kommentare zu einzelnen Therapeutika

H 6.6.1 Orale Therapeutika mit gesicherter, günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

A) Metformin

Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselfparameter **Nüchternplasmaglukose** und **HbA1c** bei Typ-2-Diabetes mellitus ist durch mehrere Studien belegt [98; 412-416].

Die Senkung des HbA1c-Wertes erfolgt **ohne Steigerung der Insulinsekretion**, sodass es bei Monotherapie **nicht zu Hypoglykämien** und im Gegensatz zur Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin **nicht oder nur extrem selten zur Gewichtszunahme** kommt [98], vielmehr in einem Teil der Fälle zur **Gewichtsabnahme** [321; 417-419]. Metformin verliert auch bei Langzeittherapie seine Wirksamkeit nicht. Die durchschnittliche Senkung des HbA1c-Wertes betrug in der UKPD-Studie 1,1 % [98; 420].

Bezogen auf klinisch relevante Endpunkte gibt es einige Studien, die den Nutzen einer Therapie mit Metformin belegen: In der UKPDS 34 (mittleres Follow-Up 10,7 Jahre) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine geringere Häufigkeit von **diabetesbedingten Endpunkten** und der **Gesamtsterblichkeit** als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin [98]. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von **diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit** und von **Myokardinfarkten** [98; 115; 321].

Eine Metaanalyse, welche Daten aus Nicht-UKPD-Studien berücksichtigte, errechnete nach Aggregation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Metformintherapie und den Vergleichsgruppen für die diabetesbedingten Endpunkte Gesamtsterblichkeit und ischämische Herzerkrankung (SAENZ et al. 2005 [321]).

Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glukosidasehemmer, Glinide, Insulin und Diät zeigten in in der gleichen Metanalyse keine Überlegenheit in der Wirksamkeit im Vergleich zu Metformin [321].

Aufgrund seiner günstigen Eigenschaften, insbesondere der guten antihyperglykämischen Wirkung, einer belegten Verminderung klinisch relevanter Endpunkte, der weitgehenden Gewichtsneutralität und einer fehlenden Hypoglykämieeigung wird Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl angesehen, wobei der Nachweis hauptsächlich an übergewichtigen/adipösen Patienten geführt wurde [98; 113; 116; 283; 321; 416]. Beobachtungsstudien mit Metformin erbringen einen Hinweis zur Wirksamkeit auch bei Normgewichtigen, sind jedoch nicht zum Nachweis auch eines klinischen Nutzens geeignet [322; 421].

Metformin kann prinzipiell mit anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden und besitzt in der **Kombination** eine ähnlich große HbA1c-senkende Wirkung wie bei Monotherapie.

Eine Metformintherapie kann in Kombination mit Insulin durchgeführt werden. Diese Kombination führt zu einer geringeren Gewichtszunahme als eine Insulinmonotherapie. Daneben sinkt unter einer solchen Kombinationstherapie auch der Insulintagesbedarf um ca. 30 % [344]. Aufgrund dieser günstigen Effekte kann bei adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Insulinmonotherapie die zusätzliche Kombination mit Metformin erwogen werden.

Die zusätzliche Gabe von **Metformin** bei mit **Glibenclamid** oder Chlorpropamid behandelten Patienten führte in einer Substudie der UKPDS zu einer weiteren Senkung des HbA1c, jedoch auch zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko [98].

Dabei wurde diese Kombination – anders als andere Kombinationen von oralen Antidiabetika und Insulin – häufig an Surrogatparametern untersucht [381]. Eine Vergleichsstudie hat gezeigt, dass in der Kombination zwar ein niedrigeres HbA1c erreicht werden konnte, dass jedoch mehr UAW bei der Kombination im Vergleich zu einer reinen Insulintherapie auftraten [422].

Zur Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen liegen keine weiteren Daten aus kontrollierten Studien vor, jedoch gibt es mehrere epidemiologische Studien, deren Ergebnis jeweils eine erhöhte [305; 423; 424], unveränderte [425; 426] oder verminderte Mortalität, [427; 428] einer Metformin/Sulfonylharnstoffkombination war. Rao und Kollegen fassten sieben Beobachtungsstudien, welche den Einfluss einer Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoffen auf das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamtmortalität untersuchten, metaanalytisch zusammen. Das errechnete Relative Risiko lag für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei 1,19 (95 %-CI: 0,88 bis 1,62) für die Gesamtmortalität bei 1,29 (95 %-CI: 0,73 bis 2,27) für die kardiovaskuläre Mortalität. Beide Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (fatal und nichtfatal) wurde ein statistisch signifikantes RR von 1,43 (95 %-CI: 1,10 bis 1,85) errechnet. Das heißt, Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoffen zeigten in den Beobachtungsstudien ein um 43 % erhöhtes Risiko aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ins Krankenhaus eingewiesen zu werden oder zu versterben, als die Referenzgruppe mit Typ-2-Diabetes. Methodisch muss auf die Heterogenität der Studien hingewiesen werden [316]. Das heißt hier muss man – zumindest in Bezug auf das Ausmaß der negativen Effekte – von nicht wirklich gesicherten Befunden ausgehen.

Es kann jedoch nach der aktuellen Datenlage auch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Ob eine derartige Risikoerhöhung auch für andere SH/Metformin- bzw. SH-Analoga/Metforminkombinationstherapien in Betracht gezogen werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar [24].

Die wichtigste **unerwünschte Wirkung** von Metformin besteht in der Entwicklung von **Laktatazidosen**, die selten auftreten [283; 429], aber in einem hohen Prozentsatz letal verlaufen. Eine Metaanalyse erbrachte keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Laktatazidosen unter Metformintherapie [430]. Bei dieser Auswertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine stark selektionierte Patientengruppe handelte, bei der bereits vor Beginn der Studie streng auf Kontraindikationen für eine Metformintherapie geachtet wurde. In der klinischen Praxis sollte auf die Gefahr von Laktatazidosen unter Metformin bei Missachtung der Kontraindikationen hingewiesen werden.

Laktatazidosen treten fast nur bei Missachtung der Kontraindikationen, insbesondere der Kontraindikation Niereninsuffizienz, auf. Diese sind deshalb besonders streng zu beachten. Metformin besitzt zudem häufig reversible gastrointestinale Wirkungen, die durch den Einnahmemodus beeinflussbar sind (Anorexie, Nausea, Diarrhoe). Die Therapie soll mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Sie kann dann langsam gesteigert werden; was die gastrointestinalen UAW in ihrer Häufigkeit vermindert.

Metformin soll während oder nach der Mahlzeit eingenommen werden. Die maximale Wirkung tritt erst im Laufe einiger Tage ein. Dosissteigerungen sind langsam und nur bei guter Verträglichkeit durchzuführen. Die Kreatininclearance sollte **mindestens** einmal jährlich bestimmt werden. Auf Wechselwirkungen ist zu achten.

Zusammenfassung

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, einer potenziellen **makrovaskulären Risikoreduktion** sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als **Antidiabetikum der ersten Wahl** angesehen.

Bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle sollte entweder auf Insulin umgesetzt bzw. mit Insulin kombiniert werden. Oder es kann nach dem Vorschlag der DDG/DGIM mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden, wenngleich es hierfür keine Endpunktstudien gibt bzw. bei Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin Hinweise, dass die kardiovaskuläre Mortalität darunter ansteigen könnte. **Kontraindikationen** sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

Zu Dosierung, wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (AI) und Kontraindikationen (KI): siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ.

B) Sulfonylharnstoffe (SH)

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion („betazytotrope Wirkung“) durch Blockade der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der B-Zellen.

Dieser Wirkungsmechanismus birgt das Risiko von Hypoglykämien und kann zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen. Das Ausmaß der Gewichtszunahme in der UKPDS über zehn Jahre war unter Glibenclamid mit 1,7 kg – verglichen mit Placebo – aber relativ gering.

Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen SH, die z. B. auch durch die Nieren- und Leberfunktion beeinflusst werden können, sind gut bekannt, doch besteht keine klare Beziehung zwischen der Pharmakokinetik und der Wirkungsdauer.

Die **plasmaglukosesenkende Wirkung** der Sulfonylharnstoffe ist gut belegt. Bei Patienten unter Basistherapie kann durch Behandlung mit Glibenclamid eine zusätzliche Senkung des HbA1c-Wertes bis zu 1 % erreicht werden [96; 431].

Zur Reduktion **mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen** liegen zwei wesentliche Studien vor [94; 96]. Beide Studien untersuchten nicht nur die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe, sondern den Effekt einer intensivierten Therapie, d. h. einer möglichst normnahen HbA1c-Einstellung, im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die UKPDS 33 ergab bei intensivierter Behandlung (erreichter HbA1c von 7,0 %) mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Chlorpropamid (in Deutschland nicht im Handel) im Vergleich zur konventionellen Therapie (erreichter HbA1c 7,9 %) eine Reduktion von einer photokoagulationspflichtigen Retinopathie [96].

In der ADVANCE-Studie, die ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersuchte, wurde eine intensivierte Behandlung primär mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid (und bei Bedarf weiterer Antidiabetika sowie Insulin) mit einer Standardtherapie verglichen. In der Gruppe mit intensivierter Therapie (erreichter HbA1c von 6,5 %) wurde eine stärkere Verminderung einer Mikroalbuminurie, nicht aber einer Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. Dialysenotwendigkeit erreicht. Die Retinopathien veränderten sich in der Häufigkeit nicht. [94].

In beiden Studien kam es unter dieser Therapie auch zu einer Gewichtszunahme und zu Hypoglykämien. In der UKPDS verursachte Glibenclamid in 0,4 % (Placebo 0,1 %) schwere Hypoglykämien und 17,7 % (Placebo 1,2 %) Gesamthypoglykämien in der per-Protokoll-Analyse.

Zu anderen Sulfonylharnstoffen als Gliclazid und Glibenclamid gibt es keine positiven Belege aus klinischen Endpunktstudien.

Die Verminderung **makroangiopathischer Komplikationen** durch die intensivierte Behandlung mit Sulfonylharnstoffen lag in der UKPDS knapp unter dem Signifikanzniveau ($p = 0,052$) [96]. Auch in den ADVANCE-, ACCORD- und VADT-Studien ließ sich keine Verminderung makrovaskulärer Morbidität und Mortalität statistisch sichern [94; 99; 120].

Nur in der Follow-up-Phase der UKPD-Studie konnte eine statistisch signifikante Verminderung von KHK und Mortalität beobachtet werden [285].

Im Behandlungsverlauf stellt sich nach einigen Jahren ein Wirkverlust bei den meisten Patienten ein (Sekundärversagen der SH-Therapie, siehe Kapitel „Insulin“).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind **prolongierte Hypoglykämien** [432] und Gewichtszunahmen, selten sind Hautreaktionen und Magen-Darm-Beschwerden. Hypoglykämien können sehr protrahiert verlaufen. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien liegt bei intensiver SH-Therapie < 1 pro 100 Behandlungsjahren [345]. Hypoglykämien sind meist auf Therapiefehler (Auslassen einer Mahlzeit, fälschliche Überdosierung, Alkoholgenuss u. a.), körperliche Aktivität und eine eingeschränkte Nierenfunktion zurückzuführen. Sie beginnen oft schleichend und die Symptome können insbesondere bei älteren Menschen verkannt werden. Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen sind ein HbA1c im Normbereich und Niereninsuffizienz. Sie lassen sich weitgehend vermeiden, wenn bei permanenter postprandialer Harnzuckerfreiheit oder postprandialer Plasmaglukose unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Sulfonylharnstoffen pausiert werden.

Aus den bisherigen Studien, insbesondere auch aus den Ergebnissen der großen UKPD-Studie kann nicht geschlossen werden, dass bei Glibenclamidtherapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht [96].

In Studien kleiner Fallzahl wurde darauf hingewiesen, dass Sulfonylharnstoffe einerseits bei Diabetespatienten mit direkter Koronarangioplastie nach akutem Herzinfarkt zu einem erhöhten stationären Mortalitätsrisiko beitragen könnten [433], und andererseits bei Patienten mit KHK eine durch Dipyridamolinfusion induzierte, ischämische Herzinsuffizienz unter der Sulfonylharnstofftherapie mit Glibenclamid schwerer verläuft als unter Insulin [434]. Es ist jedoch notwendig, dass diese Effekte in größeren Studien repliziert werden.

In einer Registerstudie zeigte sich hingegen, dass die Verordnung von Sulfonylharnstoffen keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Vorliegen eines koronaren Ereignisses zur Folge hat [435].

In einer retrospektiven Erhebung konnte beobachtet werden, dass eine Sulfonylharnstofftherapie die Größe der ST-Hebung während eines akuten Myokardinfarktes scheinbar dämpft, so dass die Indikation für eine Thrombolyse verkannt wird. Bei dieser Patientengruppe könnte man aus den geschilderten Gründen unangemessen zurückhaltend mit einer adäquaten Therapie sein [436]. Auch diese Beobachtungen müssen in weiteren Studien verifiziert werden.

In Vergleichstudien anhand von Registerdaten – methodisch nicht sehr zuverlässig – stellt es sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes so dar, dass eine bestehende Verordnung von Gliclazid und Glimipiride mit einer nur gering erhöhten koronaren Mortalität (teilweise auch Herzinsuffizienz) im Verlauf der Folgejahre assoziiert ist. Glibenclamid hingegen weist dann eine deutliche erhöhte koronare Mortalität auf. Metformin hat keinerlei Auswirkungen auf die koronare Mortalität im Falle des Eintritts eines koronaren Ereignisses auf die Mortalität und insbesondere kardiovaskuläre Mortalität [306; 437; 438]. Hingegen fanden – ebenfalls in einer Registerstudie – Pantalone et al., 2010 keinen signifikanten Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität in Abhängigkeit vom verordneten Sulfonylharnstoff, allerdings schien in der Tendenz Glimipiride dann, wenn eine koronare Erkrankung schon vorlag, am günstigsten zu sein [314]. Retrospektive Studien weisen auf ein erhöhtes Malignomrisiko bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetespatienten gegenüber solchen Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, hin [352].

Zusammenfassung

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. **Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.** Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach Jahren nach [55]. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.

Die Wirksamkeit auf die makrovaskuläre Morbidität und Mortalität ließ sich anhand von Studien nicht sichern.

Da der Nutzen auf klinisch relevante Endpunkte nur auf einen Teil dieser belegt ist und da die UAW Hypoglykämie und Gewichtszunahme unter SH häufig sind, empfehlen beide Algorithmen – AkdÄ/DEGAM und DDG/DGIM – dass SH nur eingesetzt werden sollen, wenn Metformin nicht vertragen wird oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff vorliegen.

Zu **Dosierung**, **wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)**, **Arzneimittelinteraktionen (AI)** und **Kontraindikationen (KI)**: siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ

H 6.6.2 Insuline

Heute werden fast nur noch **Humaninsuline** und daraus entwickelte **Insulinanaloga** angewandt. Sie lassen sich in Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer **Wirkungskinetik** unterscheiden.

Zur Gruppe der **Humaninsuline** gehören die so genannten **Normalinsuline** und die **Verzögerungsinsuline (NPH)**.

Zur Gruppe der **Insulinanaloga** zählen die **kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin** sowie die **langwirksamen Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir**. Weiterhin stehen **Mischinsuline** zur Verfügung.

Tabelle 24: Wirkkinetik von Normal- und Verzögerungsinsulin

(zitiert nach DDG, 2011 [370])

Substanz/-gruppe	Wirkung*		
	Eintritt nach (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
Normalinsulin	30	2	5-7
Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin)	60-120	4-6	12-16

Hinweis: Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen.

* Die angegebenen Zeiten gelten für mittlere Insulindosen. Insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums und die Wirkdauer sind bei großen Insulindosen länger, bei kleinen Dosen kürzer.

Tabelle 25: Wirkkinetik der Insulinanaloga

(zitiert nach DDG, 2011 [370])

Substanz/-gruppe	Wirkung		
	Eintritt nach (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
kurzwirksame Insulinanaloga			
Insulin lispro	10-20	1	2-5
Insulin aspart	10-20	1	2-5
Insulin glulisin	10-20	1	2-5
langwirksame Insulinanaloga			
Insulin glargin	60-120	-	20-30
Insulin detemir	60-120	-	bis zu 24 Std.

Hinweis: Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen.

Tabelle 26: Wirkkinetik der Mischinsuline

(zitiert nach DDG, 2011 [370])

Substanz/-gruppe	Wirkung		
	Eintritt nach (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
Mischinsuline Normal/NPH	30-60	4-6	12-16
Mischinsuline: Kurzwirksame Analoga/NPH	10-20	4-6	12-16

Hinweis: Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen.

Zu Dosierung, wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (AI) und Kontraindikationen (KI): siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ

Normalinsulin im Vergleich zu kurzwirksamen Insulinanaloga

Wirksamkeit: Es gibt zahlreiche praktisch gleichwertige Präparate von **humanem Normalinsulin**. Insulin mit einer Wirkdauer (bei subkutaner Injektion) von etwa fünf bis sieben Stunden, Verzögerungsinsulin (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH) mit einer Wirkdauer von etwa zwölf bis sechzehn Stunden und die Kombination dieser Insuline. Heute werden nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt.

Die Kinetik des subkutan injizierten Normalinsulins unterscheidet sich deutlich von der physiologischen Insulinsekretion. Seine Wirkung setzt wesentlich langsamer ein als die physiologische Frühsekretion nach Nahrungsreiz und hält um Stunden länger an.

Kurzwirksames Normalinsulin [367] und Insulinanaloga können in den meisten Fällen ohne Spritz-Ess-Abstand oder auch nach Beginn der Mahlzeit gegeben werden (siehe auch Kapitel H 6.5.5)

Es gibt allerdings bislang nur widersprüchliche Studiendaten aus systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen randomisiert-kontrollierter Studien, ob kurzwirksame Insulin-Analoga gegenüber Humaninsulinen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Wirksamkeit, Nebenwirkungsrate, Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus überlegen sind.

Die kurzwirkenden Insulinanaloga verfügen über eine dem Normalinsulin ähnliche Wirkung auf die Plasmaglukosekontrolle und HbA1c [355-359].

Eine Metanalyse von Siebenhofer et al. [439] zeigt keinen Unterschied bezüglich einer statistisch signifikanten Verbesserung des Surrogatparameters HbA1c durch kurzwirkende Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (gewichtete mittlere Differenz = 0,00 %, 95 %-CI: -0,1 bis 0,0).

Ob durch Therapie mit kurzwirkenden Insulinanaloga die Langzeitprognose klinischer Endpunkte günstig beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Kontrollierte klinische Studien zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten chronischen Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen nicht vor.

Unerwünschte Nebenwirkungen: Die Häufigkeit von Hypoglykämien und das Ausmaß der Gewichtszunahme sind unter kurzwirkenden Insulinanaloga und Normalinsulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ähnlich [355-357; 359; 440; 441].

Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline) im Vergleich zu langwirksamen Insulinanaloga

Wirksamkeit: Verzögerungsinsuline sollten in der Lage sein, die Insulinbasalsekretion zu imitieren. NPH-Insulin ist dafür grundsätzlich geeignet, wobei es ein eindeutiges Wirkungsmaximum mehrere Stunden nach der Injektion aufweist. Diese Eigenschaft bedingt bei gleicher Stoffwechselkontrolle ein um etwa 13 bis 17 % erhöhtes absolutes Risiko für nächtliche Hypoglykämien sowie ein 10 bis 15 % erhöhtes absolutes Risiko für **symptomatische** Hypoglykämien im Vergleich zu langwirkenden Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir [360].

Die Relevanz dieses Ergebnisses ist aus drei Gründen strittig:

1. Die Interpretation ist dadurch erschwert, dass in den meisten in einem Cochrane-Review eingeschlossenen Studien eine Kombination mit ebenfalls zu Hypoglykämien führenden Sulfonylharnstoffen verwendet wurde.
2. Hinsichtlich **schwerer** Hypoglykämien fand sich kein signifikanter Unterschied.
3. Die Relevanz symptomatischer und nächtlicher **nicht schwerer** Hypoglykämien bleibt umstritten.

Klinische Studien zum Typ-2-Diabetes belegen eine vergleichbare Senkung der Plasmaglukose bzw. des HbA1c durch NPH-Insulin und die Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir [343; 442-447].

Eine meta-analytische Auswertung von 14 randomisiert-kontrollierten Studien ergab keinen Hinweis auf eine bessere Senkung der Plasmaglukose bei Menschen mit Typ-2-Diabetes durch langwirksame Insulinanaloga im Vergleich zu Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin). Jedoch zeigte sich auch hier unter den langwirksamen Insulinanaloga eine geringere Rate an nächtlichen und symptomatischen Hypoglykämien [362].

Es gibt keine gesicherten Hinweise aus kontrollierten klinischen Studien, dass langwirkende Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter klinischer Endpunkte NPH-Insulin überlegen sind.

Mischinsuline

Mischinsuline sind Kombinationen von NPH-Insulin und Normalinsulin im Mischungsverhältnis von 85 bis 15 % NPH-Insulin und 15 bis 85 % Normalinsulin. Weiterhin werden anstelle von Normalinsulin auch kurzwirksame Insulinanaloga mit NPH-Insulin gemischt. Ein Vorteil dieser Insuline ist gegenüber herkömmlichen Mischinsulinen nicht belegt. Mischinsuline werden fast ausschließlich bei der konventionellen Insulintherapie (siehe Tabelle 22) angewandt.

Zur Frage des Malignomrisikos unter Insulin bzw. Insulinanaloga

Diabetes und Krebs (nach Giovannucci et al., 2010 [448])

Typ-2-Diabetes ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebserkrankungen (Leber, Pankreas, Endometrium, Colon, Rectum, Mamma, Harnblase) und einem verminderten Risiko für Prostatakrebs.

- Die Assoziation zwischen Diabetes und den genannten Carcinomen ist möglicherweise bedingt durch gemeinsame Risikofaktoren wie Alter, Adipositas, Ernährung und körperliche Inaktivität.
- Mögliche Erklärungen für einen direkten Zusammenhang zwischen Diabetes und Krebs schließen ein: Hyperinsulinämie (Ausdruck einer Insulinresistenz), chronische Hyperglykämie und Inflammation.
- Die Evidenz für die Erhöhung des Krebsrisikos durch spezifische antidiabetische Medikamente ist begrenzt, und dort wo eine Assoziation gefunden wurde, hängt diese möglicherweise mit der Indikation für dieses spezielle Medikament, mit der Progression der Erkrankung, dem Grad der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zusammen.
- Die vorhandene Evidenz weist daraufhin, dass Metformin mit einem geringeren und Insuline mit einem höheren Krebsrisiko assoziiert sind [354; 449; 450]. Ob Insulin glargin mit einem größeren Krebsrisiko verknüpft ist als die anderen Insuline, lässt sich derzeit nicht entscheiden [100; 354; 451].

Position der DEGAM:

Noch nicht abschließend geklärt ist, ob die heute zugelassenen Insulinanaloga Krebs fördern könnten. Die Standarddauer für Karzinogenitätsstudien beträgt zwei Jahre, solche Studien liegen für Insulin lispro und Insulin aspart nicht vor oder wurden nicht publiziert.

H 6.6.3 Medikamente ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

A) Alpha-Glukosidasehemmer

Für die Wirkung der Acarbose ist eine Senkung von Plasmaglukose und HbA1c gut belegt. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Die Wirkung der Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose und Miglitol beruht auf der Inhibition der kohlenhydratspaltenden Enzyme des Magen-Darm-Traktes. Dadurch wird die Kohlenhydratabsorption verzögert [452]. Akut ist die antihyperglykämische Wirkung am ehesten an dem verminderten Plasmaglukoseanstieg nach den Mahlzeiten (postprandialer Plasmaglukose) abzulesen. Da die Senkung des HbA1c ohne Stimulation der Insulinsekretion erfolgt, treten bei Monotherapie keine Hypoglykämien auf und es kommt nicht zur Gewichtszunahme [452-461]. Sollte aufgrund einer zusätzlichen Medikation eine Hypoglykämie auftreten, ist nur Glukose (keine komplexen Kohlenhydrate!) als blutglukosesteigernde Maßnahme wirksam. Alpha-Glukosidasehemmer können mit anderen oralen Antidiabetika und Insulin kombiniert werden und besitzen in der Kombination eine ähnliche HbA1c-senkende Wirkung wie bei Monotherapie. Bei Langzeittherapie tritt kein Verlust der Wirksamkeit ein.

Die dosisabhängige Senkung der **postprandialen Hyperglykämie** ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch die **Nüchternplasmaglukose** und das **HbA1c** reduziert [452; 453; 462; 463].

Für Acarbose ergab sich eine HbA1c-Senkung von -0,8 % (95 %-CI: -0,7 bis -0,9 %), eine Absenkung der Nüchtern glukose um 20-24 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l) und der postprandialen Glukosewerte um 47 bis 54 mg/dl (2,6 bis 3,0 mmol/l) [462]. Die Senkung der postprandialen Plasmaglukose war dosisabhängig.

Die Beeinflussung **klinischer Endpunkte** wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes für Alpha-Glukosidasehemmer nicht belegt [462].

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn **unerwünschte Wirkungen** in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Sie sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf. Die Beschwerden beruhen meist auf zu hohen Anfangsdosierungen bzw. zu schneller Dosissteigerung und lösen häufig Complianceprobleme aus (58 % Therapieabbrüche in der UKPDS [453; 464]), die die großen Differenzen der HbA1c-Senkung erklären. Die Überwachung von Leberparametern zur Erkennung von hepatischen Funktionsstörungen im ersten Jahr der Therapie wird angeraten [465].

Die Therapie mit Acarbose sollte stets mit der Dosis von 50 mg begonnen werden. Dosissteigerungen sind nur bei guter Verträglichkeit und nach frühestens zehn Tagen vorzunehmen.

Zusammenfassung: Für die Wirkung der Acarbose ist die Senkung von Plasmaglukose und HbA1c gut belegt. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. Bei Monotherapie besteht kein Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. Acarbose kann mit anderen antidiabetischen Medikamenten kombiniert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. **Acarbose kann gegeben werden, wenn die angestrebte Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Plasmaglukosespiegel, durch Ernährungstherapie allein oder in Verbindung mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen nicht erreicht werden.**

Über Miglitol liegen ähnliche, aber weniger umfangreiche Erfahrungen vor [462; 466; 467].

Zu Dosierung, wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (AI) und Kontraindikationen (KI): siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ

B) DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Für die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren ist eine signifikante Senkung von Plasmaglukose und HbA1c (um 0,5 bis 0,9 %) gut belegt. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sind Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren, Gliptine). Die Senkung des Plasmaglukosespiegels erfolgt durch Hemmung des enzymatischen Abbaus der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Peptid (GIP), deren Funktion u. a. darin besteht, Synthese und Abgabe von Insulin zu stimulieren und die Ausschüttung von Glukagon zu hemmen.

Die Halbwertszeit für die DPP-4-Hemmung ist länger als die Halbwertszeit der Wirkstoffe und wird im Fall von Saxagliptin mit fast 27 Stunden statt 2 bis 3 Stunden angegeben [468].

Linagliptin [469; 470] ist in Deutschland zugelassen zur Monotherapie, wenn Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend sind, oder in Kombination mit Metformin oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Monotherapie mit Metformin bzw. eine Zweifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses konnte 2012 keinen Zusatznutzen für die Substanz erkennen [469]. Daher steht diese Substanz derzeit in Deutschland nicht zur Verfügung.

Saxagliptin [471; 472] ist in Deutschland als add-on-Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion oder Insulin (mit oder ohne Metformin) zugelassen, wenn die

Plasmaglukose durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte [468].

Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie (nur Sitagliptin) zugelassen [473-475]. Details: siehe jeweilige Fachinformation

Eine Senkung der **Hyperglykämie** ist gut belegt. Ausreichend Untersuchungen [471; 472; 475; 476] zeigen, dass DPP-4-Inhibitoren die postprandiale Glukose, die **Nüchternplasmaglukose** und das **HbA1c** reduzieren. Das HbA1c wird um 0,6 bis 0,7 Prozentpunkte gesenkt [477].

Ergebnisse zu **klinischen Endpunkten** wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen für DPP-4-Inhibitoren nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen: DPP-4-Inhibitoren waren in klinischen Studien weitgehend gewichtsneutral [472; 475; 476] und nicht mit mehr Hypoglykämien belastet als die jeweiligen Placebogruppen [332; 380; 478; 478-488]. Unter Monotherapie mit Vildagliptin kam es zu einer Zunahme von Hypoglykämien um 0,4 % [476]. Dies liegt nicht über der Hypoglykämierate anderer Substanzen. Bei etwa einem von 1 000 mit einem Gliptin behandelten Patienten kam es zu einer Pankreatitis (siehe auch <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-198.html> [327; 328; 489]). Darüber hinaus gibt es Risikosignale aus einer Sektionsstudie [329] hinsichtlich einer möglichen Zunahme von Pankreastumoren.

Bei alleiniger Einnahme von DPP-4-Inhibitoren kam es mit geringen Substanzunterschieden unter anderem zu Schwindelerscheinungen, gelegentlich Kopfschmerzen, Obstipation, Infektionen der oberen Atemwege inklusive Nasopharyngitis und Arthralgien. Wegen des möglichen Auftretens von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis) müssen die Leberenzyme vor und während der Einnahme von Vildagliptin kontrolliert werden (für weitere Details siehe Fachinformationen).

In einzelnen Studien hatten sich Hinweise auf eine erhöhte Frakturrate unter DPP-4-Hemmern ergeben. Eine Metaanalyse vergleichender Studien mit Gliptinen versus Placebo oder gegen andere Wirkstoffe ergab für die DPP-4-Hemmer ein reduziertes Frakturrisiko [490].

Bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Dosis für Vildagliptin und Saxagliptin (Dosisreduktion auf 50 mg bzw. 2,5 mg einmal täglich) reduziert werden, für Sitagliptin wird die niedrigere Dosis von 50 und 25 mg empfohlen. Für Linagliptin ist keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. [491-494]

Vildagliptin wird zusätzlich nicht bei Leberfunktionsstörung und Herzinsuffizienz (NYHA IV) empfohlen. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass eine Hemmung des Enzyms DPP-4 zu weiteren Wirkungen z. B. auf das Immunsystem führen kann [495].

Zusammenfassung: Eine antihyperglykämische Wirkung von DPP-4-Inhibitoren ist gut belegt. Langzeitdaten zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) liegen derzeit nur für Linagliptin vor. Bei Monotherapie besteht nur ein geringes Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme. UAW: Gastrointestinale Nebenwirkungen, gesteigerte Infekthäufigkeit, gehäufte Pankreatitiden. Die Wirkung blieb in Studien [496] für etwa ein halbes Jahr erhalten. Danach verringern sich die Effekte.

Saxagliptin [497] ist in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Insulin oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn das individuelle HbA1c-Ziel durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie zugelassen (Details siehe jeweilige Fachinformation). Bei einer Kombinationstherapie ist eine gemeinsame Gabe mit Metformin zu bevorzugen, da Metformin ebenso wie Gliptine keinen negativen Einfluss auf Körpergewicht und Hypoglykämierate aufweisen.

C) Glinide

Erkenntnisse zum Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor. Eine Studie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz brachte für Nateglinid keinen Benefit im Hinblick auf Diabetesinzidenz und kardiovaskuläre Ereignisrate [498].

Repaglinid und **Nateglinid** sind nicht von den Sulfonylharnstoffen abgeleitete betazytrotrope Substanzen. Sie bewirken wie die Sulfonylharnstoffe einen Verschluss der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle der B-Zelle [499]. Nach oraler Gabe der Glinide setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein und ist nach ca. vier Stunden wieder abgeklungen [500; 501]. Glinide werden aufgrund dieser Eigenschaften direkt vor den Hauptmahlzeiten gegeben. Die Kombination mit Metformin (Nateglinid ist nur in dieser Kombination zugelassen) [502-504] und Insulin [505] ist möglich.

Es liegen bei Diabetespatienten keine Langzeitstudien bezüglich klinischer Endpunkte vor, weiterhin gibt es keine gesicherten Hinweise bezüglich einer verbesserten Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit gegenüber Vergleichsmedikamenten [506]. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz wurde die Wirksamkeit von Nateglinid zusätzlich zu einer Lebensstilintervention in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht. Hier zeigte sich **kein** Vorteil für Nateglinid bezüglich der primären Endpunkte Diabetesinzidenz und kardiovaskuläre Ereignisse [498].

Glinide senken die **Plasmaglukose** sowie den **HbA1c-Wert** [507]. Die HbA1c-Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid [508; 509], Gliclazid und Glibornurid [510-512].

Ergebnisse zu **klinischen Endpunkten** aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz brachte Nateglinid keinen Vorteil bezüglich der primären Endpunkte Diabetesinzidenz und kardiovaskuläre Ereignisse [498].

Die **unerwünschten Wirkungen** ähneln nach Art und Häufigkeit denen der SH. UAW sind neben Hypoglykämien und Gewichtszunahme gastrointestinale Beschwerden und selten Sehstörungen, Anstieg der Leberenzyme und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

Zusammenfassung: Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

D) Glitazone (Thiazolidindione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Glitazone wirken als Liganden des Kernrezeptors PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) und aktivieren so die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit („Insulinsensitizer“) in Muskel, Fettgewebe und Leber. Sie führen zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, Reduktion des intraabdominellen Fetts, Steigerung von Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels. Sie stimulieren die Differenzierung von Präadipozyten [513-515].

Glitazone können besonders bei übergewichtigen Patienten in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht indiziert ist oder können mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin kombiniert werden. Es dauert in der Regel 12 bis 16 Wochen, bis der maximale Therapieeffekt eingetreten ist.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der **Plasmaglukosespiegel** sowie zu einer signifikanten Senkung des **HbA1c** um etwa 0,5 bis 1,4 %. Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Plasmaglukose und HbA1c als unter Monotherapie [516-518].

Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung im Jahr 2008 von Pioglitazon zur Behandlung des Typ-2-Diabetes durchgeführt und veröffentlicht. Insgesamt wurden in einer systematischen Recherche sieben Studien für die Bewertung von Pioglitazon identifiziert. Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen** und Mortalität zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Im Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exklusive stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. In einer Subgruppenanalyse fand sich für Patienten mit bereits erlittenem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ein statistisch signifikanter Vorteil von Pioglitazon gegenüber Placebo für den Endpunkt Schlaganfallshäufigkeit (HR 0,53 [95%-CI 0,33; 0,85]). In einer Nachanalyse der PROactive-Studie von Hochrisikopatienten mit Diabetes und bereits erlittenem Myokardinfarkt wurde für einen von drei präspezifizierten Endpunkten ein statistisch signifikantes Ergebnis erhalten, nämlich für eine Reduktion des Auftretens tödlicher und nichttödlicher Reinfarkte (Pioglitazon: 5,3 %, Placebo: 7,2 %, $p = 0,0453$, ARR: 1,9 %, NNT: 53) [519].

Bezüglich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Plasmaglukosesenkung ergaben sich Belege für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (jeweils in Zweifachkombination mit Metformin). Bezüglich schwerer Hypoglykämien zeigte sich ein Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid.

Unerwünschte Wirkungen

- Die **Gewichtszunahme** [517] beträgt unter Studienbedingungen etwa 3 bis 4 kg [55; 518; 520; 521].
- Pioglitazon kann zu **Flüssigkeitsretention** und **Ödemen** einschließlich Lungenödem führen und dabei auch das Entstehen einer **Herzinsuffizienz** fördern [55; 283; 518; 522-525]. Höheres Alter, Herz- oder Niereninsuffizienz, gleichzeitige Gabe von Insulin oder nichtsteroidalen Antiphlogistika führen zu einem häufigeren Auftreten bzw. der Verstärkung einer Herzinsuffizienz unter Pioglitazon [521]. Daher ist die Gabe von Pioglitazon bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) kontraindiziert. In der Summe überwiegt die Rate kardialer Dekompensationen die Abnahme ischämischer Herzerkrankungen [518].
- Pioglitazon kann Knochenaufbau und Knochendichte negativ beeinflussen [526]. Nach Angaben der Firma Takeda vom 28. März 2007 fand sich z. B. in der PROactive-Studie für Pioglitazon eine Frakturinzidenz von 5,1 % im Vergleich zu Placebo mit 2,5 % [527].
- Die Anwendung von Pioglitazon ist mit einem höheren **Blasenkarzinomrisiko** assoziiert.
- Als Ursachen für das erhöhte **Anämierisiko** werden die Flüssigkeitsretention und eine Zunahme der Fettzellen im Knochenmark diskutiert [528].
- In sehr seltenen Fällen wurden unter Pioglitazon schwere **hepatotoxische Reaktionen** beobachtet [529-536]. Dies gilt offenbar besonders bei Alkoholkonsum. Daher werden regelmäßige Leberenzymkontrollen angeraten. Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation dar.

Zusammenfassung

Pioglitazon ist in Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Zu Dosierung, wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (AI) und Kontraindikationen (KI): siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ

E) GLP-1-Rezeptoragonist (Exenatide zweimal täglich, Exenatide einmal wöchentlich, Liraglutid und Lixisenatid)

Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatide zweimal täglich, Exenatide LAR einmal wöchentlich, Liraglutid einmal täglich und Lixisenatid bis 20 µg einmal täglich [537]) in klinischen Studien gezeigt worden. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

GLP-1-Rezeptoragonisten senken aufgrund ihrer ähnlichen Struktur zum humanen GLP-1 (glucagon like peptide) die Plasmaglukose, indem sie als GLP-1, die glukoseabhängige Insulinsekretion und Insulinbildung fördern und die Glukagonfreisetzung hemmen. Zusätzlich wird die Magenentleerung verzögert und im Hypothalamus eine Stimulation des Sättigungsgefühls bewirkt [538-541].

Als Peptide werden sie s.c. injiziert und sind in Deutschland in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen oder Pioglitazon bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Antidiabetika die individuellen Plasmaglukosezielwerte nicht erreicht werden können.

Exenatide zweimal täglich ist in Verbindung mit Basalinsulin zugelassen [542], Exenatide [543] einmal wöchentlich ist nicht mit Insulin zugelassen. Die zusätzliche Anwendung von Liraglutid bei Patienten, die bereits mit Insulin behandelt werden, wurde noch nicht bewertet und wird daher nicht empfohlen (Fachinformation Victoza, Stand Mai 2012). Lixisenatid ist mit oralen Antidiabetika und mit Basalinsulin zugelassen.

Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des Surrogatparameters HbA1c ist für Exenatide, Liraglutid und Lixisenatid vielfach gezeigt [544-553]. In den vorliegenden Studien zeigte sich konsistent eine **Gewichtsreduktion** [549], z. B. 2,8 kg in der Metaanalyse von Vilsboll et al. [540].

Ergebnisse zu klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen für Exenatide zweimal täglich und einmal wöchentlich, Liraglutid und Lixisenatid jedoch nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen und Warnhinweise

In etwa 40 % der mit **Exenatide zweimal täglich und bei etwa 20 % der mit Exenatide einmal wöchentlich** behandelten Patienten tritt Übelkeit, zum Teil auch mit Erbrechen auf, wobei bislang nicht gesichert ist, inwiefern dies zum beobachteten Gewichtsverlust beiträgt [30]. Sowohl für Exenatide als auch Liraglutid war der beobachtete Gewichtsverlust auch bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen nachweisbar. Bei Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und Basalinsulin (nur bei Exenatide zweimal täglich) ist mit Auftreten von Hypoglykämien zu rechnen, so dass über Dosisanpassungen nachgedacht werden sollte. Über ein vermehrtes Auftreten akuter Pankreatitiden im Zusammenhang mit der Gabe von Exenatide wurde berichtet [554]. Bei Antikoagulation mit Warfarin sollte bei Beginn der Therapie die Thromboplastinzeit überwacht werden.

Exenatide darf nicht bei Menschen mit Typ-1-Diabetes oder bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine Insulintherapie wegen Betazellversagens erforderlich ist, angewendet werden. Nicht empfohlen wird Exenatide bei mittelschwerer und schwerer (GFR < 30ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung, inklusive terminaler Nierenfunktionsstörung sowie (diabetischer) Gastroparese und eingeschränkter Leberfunktion.

Für **Liraglutid** werden Übelkeit und Durchfall als sehr häufige Nebenwirkungen berichtet (> 1/10) [555]. In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann Liraglutid bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes zu schweren Hypoglykämien führen; diese sind auf die Sulfonylharnstoffwirkung zurückzuführen und nehmen bei Niereninsuffizienz zu. In Kombination mit Insulin detemir können ebenfalls Hypoglykämien auftreten, weshalb Dosisanpassungen nötig werden können. Häufig werden weiterhin verminderter Appetit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis berichtet. Im Zusammenhang mit der Gabe von Liraglutid wurde über das Auftreten akuter Pankreatitiden berichtet [556-559].

In zwei unterschiedlichen Tiermodellen wurde ein vermehrtes Auftreten von C-Zell-Tumoren unter therapeutischen Dosierungen von Liraglutid beobachtet [556; 560]. In vorliegenden humanen Studien wurden in der Gruppe der liraglutidbehandelten Patienten vermehrt Fälle von Schilddrüsenerkrankungen (Struma, Neoplasien, Calcitoninerhöhung) berichtet [558; 559; 561]. In den Studien wurde aber keine spezifische Zunahme medullärer (C-Zell-)Karzinome der Schilddrüse nach Applikation von Liraglutid gefunden. Allerdings ist die Anzahl der bislang behandelten Patienten zu klein, um einen solchen Effekt ausschliessen zu können. Nach den vorliegenden Daten ist noch nicht eindeutig geklärt, ob der in Tierversuchen nachgewiesene C-Zell-Tumor fördernde Effekt von Liraglutid nicht doch eine Relevanz für den Menschen hat.

Kürzlich wurde diskutiert, ob langfristige inkretinbasierte Therapien das Potential haben, akute Pankreatitiden auszulösen und zu histologischen Veränderungen im Pankreas im Sinne präneoplastischer und neoplastischer Läsionen zu führen. Die präklinischen und epidemiologischen Studien sind jedoch widersprüchlich. Der erste Bericht über morphologische Veränderungen in humanen Pankreata unter GLP-1-basierter Therapie gibt jedoch Anlass zur Sorge hinsichtlich möglicher unerwünschter Langzeitfolgen derartiger Medikamente. [329; 562; 563]

Zusammenfassung

Die antihyperglykämische und gewichtsreduzierende Wirkung von Exenatide zweimal täglich, einmal wöchentlich und Liraglutid ist gut belegt [540; 544-552; 564], Langzeitdaten aus randomisierten kontrollierten Studien zu klinischen Endpunkten (diabetische Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) und Sicherheit liegen nicht vor [565; 566]. Der Einsatz von Exenatide kann erwogen werden, wenn mit oralen Antidiabetika oder auch mit einer Basalinsulintherapie keine ausreichende Plasmaglukosesenkung erreicht werden kann und zudem eine starke, durch nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas (G-BA: BMI > 30 kg/m² [567]; NICE: BMI > 35,0 kg/m² [30]) oder ein deutlicher Gewichtsanstieg oder eine ausgeprägte Hypoglykämieineigung unter Insulingabe die Behandlung erschweren.

Liraglutid ist zugelassen für Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit einem oder zwei oralen Antidiabetika, nicht jedoch für Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle bei Basalinsulintherapie.

Zu Dosierung, wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (AI) und Kontraindikationen (KI): siehe Fachinformationen bzw. Informationen der AkdÄ

F) Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe

Homöopathika oder andere „alternativmedizinische Mittel“ (z. B. Zimt, Zink) spielen in der Therapie des Diabetes mellitus keine Rolle, weil sie entweder nicht wirksam sind oder ein sehr hohes Risiko unerwünschter Wirkungen haben. Studien mit patientenrelevanten Endpunkten fehlen ganz.

Vereinzelte klinische Untersuchungen [568] können aufgrund mangelhafter Dokumentation und Methodik nicht als Beleg der Wirksamkeit von Homöopathika angesehen werden

Derzeit sind weit über 100 Arzneipflanzen mit hypoglykämischer Wirkung bekannt. Sie spielen eine große Rolle in der dritten Welt bzw. in der traditionellen Medizin dieser Länder. Zu ihnen gehören Zimt (die Rinde von Zimtbäumen, *Cinnamomum verum* oder *Cinnamomum cassia*), Bittermelone (*Momordica charantia*) und weitere pflanzliche Präparationen [569].

Zimt

In Reviews wurde ausführlich Stellung zum Effekt von Zimt auf den diabetischen Stoffwechsel Stellung genommen [569; 570]. Einer Reihe von Zimtpräparaten in Form diätetischer Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel wird eine plasmaglukosesenkende Wirkung aufgrund einer Steigerung der Insulinsensitivität und Insulinsekretion zugeschrieben.

Aus Pakistan stammt die Studie von Khan et al. [571], die eine plasmaglukose- und lipidsenkende Wirkung von täglich 1, 3 und 6 Gramm (Cassia) Zimt – ohne Dosisabhängigkeit in diesem Bereich – bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (n = 10) in jedem Studienarm zeigte. Die Studienteilnehmer

erhielten gleichzeitig auch Glibenclamid. Eine Standardisierung auf wirkungsrelevante Inhaltsstoffe war nicht vorgenommen worden. In einer verblindeten prospektiven Studie [572] bei 79 Menschen mit Typ-2-Diabetes unter oralen Antidiabetika wurden den Patienten randomisiert Placebo oder Zimtextrakt (entsprechend 3 g Zimt pro Tag) für vier Monate gegeben. Unter Zimtgabe kam es zu einer größeren Plasmaglukosesenkung als unter Placebo (10,4 % vs 3,4 %). Die Patienten mit schlechterer Plasmaglukose initial profitierten mehr als die gut eingestellten Patienten. Es fanden sich aber keine signifikanten Änderungen von HbA1c und Lipidprofil weder innerhalb noch zwischen den Gruppen.

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie bei 109 Menschen mit Typ-2-Diabetes fand sich unter Zimtgabe (1 g täglich für 90 Tage) im Gegensatz zu Placebo eine signifikante Senkung von HbA1c (0,83 % [95 %-CI, 0,46 bis 1,20] vs 0,37 % [95 %-CI, 0,15 bis 0,59] zusätzlich zur gewöhnlichen Diabetesbehandlung [573].

In einer kleinen Studie bei zwölf Patientinnen fand sich dagegen kein Stoffwechseleffekt unter 1,5 g Cassiazimt [574].

Derzeit ist über Langzeiteffekte von Zimt, was klinische Endpunkte und insbesondere auch seine Toxikologie betrifft, nichts bekannt.

Emblica officinalis

Emblica officinalis (Amalakifrukt, Englisch Indian Gooseberry) wurde in vier klinischen Studien untersucht [569]. In allen Untersuchungen konnte ein über die übliche Therapie des Typ-2-Diabetes hinaus signifikanter ($p < 0,05$) plasmaglukose- und lipidsenkender Effekt nach Einnahme von bis zu 3 g Pulver pro Tag für drei Wochen gefunden werden. Emblica allein zeigte jedoch keine Plasmaglukosesenkung.

Bockshornklee

Fenugreek (Bockshornklee) zeigte in neun Studien einen plasmaglukosesenkenden Effekt bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, nicht aber bei Patienten mit Adipositas und Gesunden [569].

Grüner Tee

Grüner Tee (vier Studien) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmaglukose [569].

Bittermelone

Momordica charantia (Bittermelone) zeigte in einer Reihe klinischer Studien ($n = 7$) zusätzlich zu den üblichen antidiabetischen Therapien signifikante Plasmaglukosesenkungen [569].

Alle Studien zeigen erhebliche Limitierungen: niedrige Zahl von Studienprobanden, unzureichendes experimentelles Design, große Variationen in den untersuchten diabetischen Populationen, Standardisierung und Dosierung der Präparationen und Dauer der Beobachtung.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Stoffwechseleinstellung von Menschen mit Typ-2-Diabetes mit den offiziell geprüften Antidiabetika gut möglich ist, kann nicht empfohlen werden, zusätzlich oder anstelle von diesen Zimt – oder andere Naturprodukte anzuwenden. Dies gilt insbesondere für nicht näher bewertbare, pflanzliche Stoffe enthaltende Nahrungsergänzungsmittel, die keine Zulassung als Arzneimittel haben und daher auch nicht den pharmakologischen, klinischen und sicherheitsrelevanten Anforderungen an Arzneimittel genügen.

H 7. Besondere Situationen

H 7.1 Hypoglykämie

H 7.1.1 Symptomatologie

Die Hypoglykämie stellt sich klinisch als sehr variabel dar, wobei die Symptome vielfältig und häufig atypisch sind. Sie werden daher nicht selten weder vom Patienten, seinem sozialen Umfeld noch vom Arzt richtig interpretiert. Je nach Schnelligkeit des Plasmaglukoseabfalls, dem Grad der Hypoglykämie und der Dauer bietet sich ein „bunter“ Symptomenkomplex [575].

Die Symptome einer Unterzuckerung können kaschiert werden durch bestimmte Medikamente (z. B. Psychopharmaka) und bei sportlicher Aktivität, anderen Stressreaktionen und/oder bei vermehrtem Alkoholkonsum.

Kennzeichen für eine Unterzuckerung können Symptome des autonomen Nervensystems sein, wie Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Nervosität, Schwitzen, Tachykardie, Tremor, Mydriasis, Hypertonus und/oder Symptome des zentralnervösen Nervensystems (Neuroglykopenie) wie: Kopfschmerzen, Verstimmung, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Koordinationsstörungen, primitive Automatismen wie Grimassieren, Greifen, Schmatzen, fokale Zeichen, wie Doppelbilder, fokale Krampfanfälle, halbseitige Lähmungen (Hemiplegie), Sprachstörungen (Aphasien), generelle Zeichen: Somnolenz, psychiatrische Symptome, generalisierte Krampfanfälle, zentrale Atem- und Kreislaufstörungen.

Man unterscheidet klinisch leichte (= der Patient erkennt die Unterzuckerung und kann diese selbst beheben) und schwere Hypoglykämien (= Fremdhilfe notwendig). Die Diagnose „schwere Unterzuckerung“ wird klinisch eindeutiger gestellt, wenn i.v. Glukose oder Glucagon i.m./s.c. (bei entsprechender Indikation!) oder eine Krankenhauseinweisung notwendig werden.

Die asymptomatische Hypoglykämie stellt ein vielfach unterschätztes Problem in der Versorgung von Menschen mit Diabetes dar.

H 7.1.2 Ursachen für eine Hypoglykämie

Ursachen für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes:

- Einnahme von Antidiabetika, die die Insulinsekretion stimulieren (Sulfonylharnstoffe, Glinide, selten inkretinbasierte Therapien);
- Insulintherapie;
- höheres Alter (> 75 Jahre);
- Alkohol in Kombination mit Antidiabetika;
- Niereninsuffizienz;
- Lebersynthesestörungen;
- stärkere Muskularbeit;
- Medikamentenverwechslung oder inadäquate Dosierung;
- Medikamente, die eine Hypoglykämie verstärken oder weniger bemerkbar machen (Beta-Blocker, Psychopharmaka);
- ausgelassene oder verspätete Mahlzeiten;
- mangelndes Therapieverständnis;
- fehlende Schulung des Patienten.

Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen).

Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen. Nicht weniger wichtig ist die Vermeidung von

Hypoglykämien durch adäquate Schulung, individuelles Training sowie durch Festlegung individueller Therapieziele unter Berücksichtigung der Komorbiditäten (u. a. Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen). Auch die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar [576-578].

H 7.1.3 Behandlung von Hypoglykämien

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes gibt es einige Besonderheiten in der Behandlung von Hypoglykämien:

Besonderheiten in der Behandlung von Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

- Hypoglykämien werden insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert bzw. vom Betroffenen nicht erkannt (oftmals veränderte Hypoglykämiewahrnehmung infolge rezidivierender Hypoglykämien).
- Im Fall veränderter Hypoglykämiewahrnehmung bzw. nach schweren Hypoglykämien sollen die Plasmaglukosespiegel so gehalten werden, dass weitere Hypoglykämien mindestens für einige Wochen vollständig vermieden werden können.
- Die orale Zufuhr von Glukose (20 g) ist die Therapie der Wahl bei Hypoglykämie ohne Bewusstseinsstrübung. Bei persistierender Hypoglykämie ist die Behandlung zu wiederholen [14].
- Traubenzucker in Tablettenform ist meist schwierig zu verabreichen und löst sich relativ schlecht auf. Günstiger sind handelsübliche Glukosegels (z. B. Glukosegel 10 x 1 Beutel, 1 Beutel = 1 Broteinheit) – z. T. in verschiedenen Geschmacksrichtungen, sowie neuerdings auch Glukose in Sprayform: Glukose 10 g in 10 ml. Glukose in flüssiger Form (traubenzuckerhaltiges Wasser oder Fruchtsäfte, Cola) ist wegen der raschen Resorption wirksam, birgt aber das Risiko der Aspiration bei Bewusstseinsstörung.
- Bei Acarboseetherapie kann oral nur Traubenzucker (kein Rohrzucker oder andere Di- oder Polysaccharide) eingesetzt werden.
- Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen, die selten auch letal verlaufen können. Hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) gefährdet.
- Sulfonylharnstoffinduzierte Hypoglykämien dürfen nicht mit Glucagon therapiert werden, denn Glucagon führt bei noch funktionierenden Beta-Zellen zur Freisetzung von Insulin mit der Gefahr der Verstärkung der Unterzuckerungen.

H 7.2 Perioperatives Management

Die Betreuung von Menschen mit Typ-2-Diabetes in der perioperativen Phase ist eine große medizinische und logistische Herausforderung, denn der Patient wird von einer Reihe von Disziplinen unter Stressbedingungen [579] betreut:

- Vor der Operation (Hausarzt, Diabetologe, Kardiologe, Nephrologe, diabetologisch geschulte Fachkraft u. a.);
- Während der Operation (Anästhesist, Chirurg, Intensivmediziner u. a.);
- Nach der Operation (Chirurg, Internist, Reha-Mediziner, Hausarzt, Diabetologe, diabetologisch geschulte Fachkraft u. a.).

Neben häufigen Informationsdefiziten durch Schnittstellenprobleme (z. B. keine [elektronische] Patientenakte, die den betreuenden Ärzten zugänglich ist), spielen dabei auch weitere Aspekte eine wesentliche Rolle:

- Größe und Zeitdauer des operativen Eingriffs;
- unvorhersehbare Komplikationen durch vorbestehende diabetesassoziierte Krankheiten (Neuropathie, Nephropathie, Makroangiopathie u. a.);
- Multimorbidität;
- Polypharmakotherapie;
- kataboler Zustand mit erheblicher Insulinresistenz;
- kurze Verweildauer auf verschiedenen Abteilungen.

Menschen mit Diabetes haben potenziell neben den üblichen Operationsrisiken mit folgenden Komplikationen zu rechnen:

- hyperglykämische (ketotische) Entgleisung;
- Hypoglykämien;
- peri- und postoperative Komplikationen (Wundinfektionen, thrombembolische und vaskuläre Komplikationen);
- iatrogene Komplikationen durch Unkenntnis, Nichtbeachtung und Inkorrektheiten bei der Betreuung.

Präoperatives Management

Dieses liegt meist in der Verantwortung des Hausarztes. Bei entsprechender Indikation sollten die notwendigen Untersuchungsbefunde dem Patienten bei der Einweisung in die Klinik mitgegeben werden (siehe Tabelle A. 13 „Relevante Angaben zur Krankheitsgeschichte bei klinischer Einweisung“).

Präoperative therapeutische Maßnahmen

Dies gilt insbesondere für geplante Eingriffe:

- Operationstermin und Uhrzeit festlegen (möglichst erste OP an dem Tag);
- Verbindung zwischen Chirurg, Anästhesist und betreuendem Arzt herstellen;
- Optimierung der metabolischen Kontrolle (Plasmaglukose 80 bis 160 mg/dl; 4,4 bis 8,9 mmol/l) und Blutdruckeinstellung ($\leq 140/90$ mmHg).

Intraoperatives und postoperatives Plasmaglukosemanagement

Chronisch erhöhte Plasmaglukosewerte (> 200 mg/dl; $> 11,1$ mmol/l) sind mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert. Dies ist für die perioperative Situation besonders wichtig [60]. Hyperglykämien in diesem Bereich führen zu Glukosurie, Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten sowie nicht selten zu Hypoperfusion. Zusätzlich können bei schlechter metabolischer Kontrolle Wundheilungsstörungen und Infektionen begünstigt werden.

Wegen der Komplexität der Betreuung von Menschen mit Typ 2 Diabetes, der selbst extrem heterogen ist, gibt es kein Standardprotokoll für die perioperative Betreuung dieser Patienten. Die Darlegungen in Tabelle 28 und Tabelle 29 versuchen praktische Empfehlungen der Plasmaglukosekontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne und mit Insulin zusammenzufassen.

Perioperativ sollten folgende Plasmaglukosezielwerte angestrebt werden [580]:

- in der Regel Plasmaglukosezielwert 140 bis 180 mg/dl (7,8 bis 10,0 mmol/l);
- Beginn einer Insulintherapie bei Plasmaglukose > 180 mg/dl ($> 10,0$ mmol/l);
- mit Medikamenten erzeugte Plasmaglukosewerte < 110 mg/dl ($< 6,1$ mmol/l) sind wegen der Gefahr von Hypoglykämien zu vermeiden.

Tabelle 27: Relevante Angaben zur Krankheitsgeschichte bei klinischer Einweisung

(Eigene Darstellung, Tabelle A. 13 der Kurzfassung)

Problem	Angaben
Diabetes	• Typ des Diabetes und Dauer der Erkrankung • Art der Therapie (Tablettenplan, Spritzschema mit Arten des Insulins) • Güte der Stoffwechseleinstellung (aktuelle selbstgemessene Plasmaglukosewerte, HbA1c, Hypoglykämieeigung?)
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Kardiovaskulär	• Hypertonie (selbst gemessene Werte und falls durchgeführt 24-Stunden-Blutdruckmessung mitbringen) • orthostatische Dysregulation mit und ohne Antihypertensiva (Schellong-Test) • Hinweise für klinische manifeste KHK (stumm oder mit Beschwerden): präoperatives Vorgehen wie in NVL KHK beschrieben; Z. n. Myokardinfarkt (EKG; falls gemacht Langzeit-EKG und Belastungs-EKG) • Rhythmusstörungen (welche; Antikoagulation?) • Herzinsuffizienz • Durchblutungsstörungen der hirnversorgenden Arterien • Z. n. akuten zerebrovaskulären Ereignissen • pAVK (Fontaine Stadium) • diabetisches Fußsyndrom
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Nieren/Urologie	• eGFR • Albuminurie • Urinstatus (Bakteriurie?) • Blasenentleerungsstörung • Inkontinenz
Diabetes-Sekundärkomplikationen: Nervensystem	• periphere sensomotorische Neuropathie • autonome Neuropathie (kardial, gastrointestinal, urogenital) • Hypo-Wahrnehmungsstörung • vermindertes Schwitzen
Andere relevante Krankheiten und deren Therapie(n)	• Therapieplan • Depression • zerebrales Anfallsleiden • schmerzhafte degenerative Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen • Lebererkrankung • u. a.

Kurzdauernde Eingriffe

Tabelle 28: Antiglykämische Therapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit/ohne Insulin im Rahmen von kurzdauernden Eingriffen

(eigene Darstellung, Tabelle A. 14 der Kurzfassung)

	Mit Insulin behandelt	Mit oralen Antidiabetika behandelt
Präoperativ	am Vortag: Insulin wie üblich	alle oralen Antidiabetika 12 Stunden präoperativ absetzen
Am OP-Tag	- bisherige Basalinsulintherapie fortsetzen oder 25 % des Gesamttagesinsulinbedarfs morgens als Basalinsulin s.c.	
Auf Station	- Plasmaglukosekontrolle - Insulin nach Korrekturschema s.c.	- Plasmaglukosekontrolle - Insulin nach Korrekturschema s.c.
Im OP oder auf Station	Plasmaglukosekontrollen und jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: alle 3 bis 4 Stunden	Plasmaglukosekontrollen und jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: alle 3 bis 4 Stunden
Wenn abends keine Nahrungsaufnahme möglich ist	- Basalinsulintherapie fortsetzen - Plasmaglukosekontrollen und jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 2 mal/Nacht - am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen	- Plasmaglukosekontrollen und jeweils Insulin nach Korrekturschema s.c./i.v.: 2 mal/Nacht - am Folgetag häusliche Therapie wieder aufnehmen, falls orale Nahrungsaufnahme möglich
Wenn abends Nahrungsaufnahme möglich ist	häusliche Therapie wieder aufnehmen	- häusliche Therapie wieder aufnehmen - Metformin erst 48 Stunden nach OP wieder beginnen, wenn die Nierenfunktion (eGFR!) dies erlaubt

Die Plasmaglukosemessung erfolgt während des operativen Eingriffs stündlich, anschließend alle zwei bis vier Stunden.

Tabelle 29: Schema zur Korrektur von peri- und postoperativen Hyperglykämien

Plasmaglukose (mg/dl)	Plasmaglukose (mmol/l)	kurzwirksames Insulin (IE), tagsüber	kurzwirksames Insulin (IE), 22.00 Uhr
≤ 140	≤ 7,7	0	0
141-180	7,8-8,9	2	0
181-210	8,9-11,7	3	2
211-240	11,76-13,3	4	3
241-270	13,3-15,0	5	4
271-300	15,0-16,7	6	5
301-330	16,76-18,3	7	6
331-360	18,3-20,0	8	7
> 360	> 20,0	10	8

- Zur ersten post-OP-Mahlzeit Wiederaufnahme der Insulintherapie oder der oraler Antidiabetika außer Metformin oder Acarbose bei Darmeingriffen.
- Wenn keine Nahrung am Abend des OP-Tages mehr möglich: Verzögerungsinsulin wie üblich verabreichen, evtl. Glukose 5 % mit 50 bis 100 ml/h laufen lassen.
- Plasmaglukosekontrollen um 22.00 und 3.00 Uhr und Korrektur nach Schema.

Langdauernde Eingriffe

- Im Prinzip wie oben;
- perioperativ stündliche Plasmaglukosekontrollen und Insulingabe über Perfusor (50 IE/50 ml NaCl 0,9 %);
- postoperativ Plasmaglukose alle 2 bis 4 Stunden kontrollieren und Korrektur nach Schema oder mit Perfusor (auf Intensivstation);
- Glukose 5 % begleitend i.v.;
- Wiederaufnahme der s.c.-Insulingabe mit der ersten postoperativen Mahlzeit;
- orale Antidiabetika erst bei stabilem Zustand und geregelter Nahrungsaufnahme.

Mit diesem Standard wird die basale Insulinsubstitution sichergestellt. Die Zeitpunkte und Abstände der Plasmaglukosekontrollen wurden entsprechend der Wirkdauer des Insulins ausgewählt und vermeiden eine unübersichtliche Akkumulation von Insulin oder Wirkungslücken. Die Insulindosen wurden defensiv gewählt, mit dem Ziel, mittlere Plasmaglukosewerte von 140 bis 180 mg/dl bzw. 7,8 bis 10,0 mmol/l zu erreichen und damit Hypoglykämien in jedem Fall zu vermeiden.

Orale Antidiabetika

Bei Therapie mit langwirkenden Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepid, Gliclazid) besteht die Gefahr protrahierter (bis zu 72 Stunden) Hypoglykämien. Daher sind kurzwirksame Insulinsekretionsförderer (Gliquidon, Repaglinid) besser steuerbar zumal diese auch bei Niereninsuffizienz nicht kontraindiziert sind.

Wegen der kurzen Halbwertszeit genügt es Metformin präoperativ 12 Stunden vor einem operativen Eingriff auszusetzen (siehe NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [19]). Andere orale Antidiabetika wie Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone und/oder DPP-4-Inhibitoren sollten ab dem Tag des Eingriffs ausgesetzt werden.

Insulintherapie

Bei umfangreicheren operativen Eingriffen ist eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie am besten steuerbar.

Die getrennte Zufuhr von Insulin und Glukose schafft mehr Flexibilität in der Anpassung der Insulindosis an die gemessenen Plasmaglukosewerte.

Dennoch ist die Gefahr von Über- und Unterzuckerungen größer, wenn eine der Infusionen längere Zeit unterbrochen wurde (z. B. bei Transport, bei radiologischen und endoskopischen Eingriffen und Verlegung).

Die Halbwertszeit von i.v. applizierten Insulin beträgt ca. 8 Minuten. Daher wird meist die sogenannten GIK-Infusion propagiert: Glukose-Insulin-Kalium; z. B. 500 ml 10 % Glukose plus 15 IE Normalinsulin plus 10 mmol/l Kalium; Infusionsgeschwindigkeit ca. 100 ml/Std.

Unter einer Insulininfusionstherapie muss die Plasmaglukose mindestens stündlich gemessen werden (Labormethode!).

Normoglykämie ist nicht mehr das Therapieziel, denn die Gefahr von Hypoglykämien in nicht spezialisierten Zentren ist groß und durch Komedikationen (Sedierung, Analgetika etc.) und den physischen und psychischen Zustand des Patienten meist schlecht erkennbar.

In einem kürzlich erschienen systematischen Review [581] fand sich keine Evidenz, dass eine strenge Senkung der Plasmaglukose (< 80 bis 110 mg/dl; 4,4 bis 6,1 mmol/l) gegenüber einer weniger strengen Stoffwechseleinstellung (< 180 mg/dl; 10,0 mmol/l) bei hospitalisierten Patienten einen Vorteil für das akute und chronischen Gesundheitsoutcome zeigte. Die Leitlinie der American College of Physicians empfiehlt sogar eine Plasmaglukose in einem Bereich von 140 bis 200 mg/dl (7,8 bis 11,1 mmol/l) zu bringen. Diese Empfehlung gilt jedoch für Menschen ohne Diabetes [582].

Diese Studien haben dazu geführt, dass auch in den Leitlinien der ADA, die Interventionsgrenze auf 180 mg/dl (10,0 mmol/l) angehoben wurde und ein Zielbereich zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8 bis 10,0 mmol/l) empfohlen wurde.

Der Übergang von intravenöser Insulinzufuhr (kontinuierliche intravenöse Insulinzufuhr setzt eine kontinuierliche Überwachung des Patienten voraus!) zu einer subkutanen Insulintherapie oder zu einer oralen antidiabetischen Behandlung erfolgt häufig gleichzeitig mit einer Verlegung auf eine andere Station, in eine Reha-Einrichtung oder in die häusliche Pflege.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Insulin muss dieser Therapiewechsel immer überlappend erfolgen, d. h. subkutan appliziertes Insulin muss mindestens 30 bis 60 Minuten (je nach Insulinart) vor Abstellen der intravenösen Insulingabe erfolgen.

Auch eine orale antidiabetische Therapie sollte vor Beendigung der Insulinbehandlung begonnen werden. Bei jedem Wechsel der Therapiestrategie ist ein engmaschiges Plasmaglukosemonitoring notwendig.

Postoperatives Management

Sobald der Patient wieder mobilisiert ist und normal essen kann, sollte die präoperative Therapie wieder versucht werden. Posttraumatischer Stress, Wundinfektionen, Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Operation und/oder Kontrastmittelgabe bedeuten häufig persistierend gesteigerte Insulinresistenz. Dies kann bedeuten, dass die vormalige antidiabetische Therapie wesentlich adjustiert werden muss.

Weiterführende Literatur: [583]

H 7.3 Diabetisches Koma

Auf eine detaillierte Diagnostik und Therapie der schweren hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen kann hier nicht eingegangen werden. Entsprechende standardisierte Handlungsempfehlungen sollten auf jeder intensivmedizinischen Abteilung zur Anwendung kommen.

Die **diabetische Ketoazidose (DKA)** ist eine typische schwere Stoffwechselentgleisung bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und absolutem Insulinmangel.

Etwa 20-25 % aller Menschen mit Typ-1-Diabetes manifestieren sich klinisch mit einer Ketoazidose. Als Ursachen für Ketoazidosen bei bereits klinisch diagnostiziertem Diabetes sind schwere Infektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, massiver Stress und bewusster oder ungewollter Insulinentzug oder inadäquate Insulindosierung verantwortlich.

Eine DKA bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist eine eher atypische Stoffwechseldekompensation, die bei schweren Infektionen, unter massivem Alkoholabusus mit und ohne Metformintherapie und bei ausgeprägtem Insulinmangel diagnostiziert werden kann.

Das **hyperosmolare, nichtketotische Koma (HNKS)** ist dagegen die typische schwere Stoffwechselentgleisung des älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes, die relativ selten ist (genaue Zahlen fehlen: etwa 1 % aller stationären Primäreinweisungen wegen Diabetes), aber je nach Multimorbidität des Patienten häufig mit letalem Ausgang (5 bis 15 %).

Da viele der Menschen mit Typ-2-Diabetes noch genügend Insulin sezernieren um Lipolyse und Ketogenese zu hemmen, nicht aber den Glukosetransport in die Zellen, sind diese Patienten typischerweise extrem hyperosmolar und hyperglykämisch (Plasmaglukose von > 600 bis weit über 1 000 mg/dl bzw. > 13,9 bis weit über 33,3 mmol/l), selten ausgeprägter azidotisch (mögliche Ursachen: renale oder respiratorische Insuffizienz oder Lactatazidose) und wenn überhaupt nur leicht ketotisch.

Das klinische Bild wird vorwiegend geprägt durch die Folgen einer schweren Exsikkose (osmotische Polyurie) und eines massiven Elektrolytverlusts wie Hypotonie, Tachykardie, Bewusstseinstörung bis zum Koma, Nierenversagen, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Thromboembolien und Infektionen.

Auslösende Faktoren können sein: Infektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, Erbrechen, schwere Durchfälle, polyurische Nephropathien, Zufuhr exzessiver Mengen von glukosehaltigen Getränken (Fruchtsäfte, Cola, etc), inadäquate unkontrollierte intravenöse Gabe von isotonen oder hypertonen Lösungen (z. B. Hyperalimentation), Medikamente wie Diuretika, bestimmte Psychopharmaka und Glucocorticoide.

Tabelle 30: Typische Laborwerte einer Ketoazidose (DKA) und eines hyperosmolaren, nicht ketotischen Syndroms (HNKS)

(eigene Darstellung)

	Schwere DKA	HNKS
Glukose (mg/dl)	> 250	>> 600
Glukose (mmol/l)	> 13,9	>> 33,3
Ketonkörper	+++	-/+
Arterieller pH	< 7,0	> 7,3
Bikarbonat (mmol/l)	< 10	> 15
Serum-Osmolalität (mosmol/kg)	Variabel	> 320

Bereits vor akuter Einweisung des Patienten zur intensivmedizinischen Betreuung, sollte eine intravenöse Rehydratation mit 1 bis 1,5 Liter 0,9 % Kochsalz pro Stunde begonnen werden (cave Herzinsuffizienz). Da der Notfalltransport in eine Klinik meist relativ kurz ist, sollte auf eine Insulingabe oder andere therapeutischen Maßnahmen außerhalb der Klinik verzichtet werden.

Zur Prävention schwerer Stoffwechselentgleisungen ist nach Überleben der Akutsituation eine genaue Ursachenklärung notwendig. Gleichzeitig sollte der Patient und seine Angehörigen darin geschult werden, eine beginnende Stoffwechseldekompensation zu erkennen und entsprechende Schritte einzuleiten.

Weiterführende Literatur: [584]

H 7.4 Diabetes in der Arbeitswelt

1. Die Leistungsfähigkeit von Menschen mit Diabetes ist generell nicht eingeschränkt. Nur wenige Tätigkeiten, bei denen sich die Betroffenen selbst oder andere in besonderem Maß gefährden, können aufgrund einer Insulintherapie (oder oralen Medikation) vorübergehend oder auf Dauer nicht ausgeübt werden. Zur Eignungsbeurteilung eignet sich eine spezielle Checkliste (Tabelle 31).
 2. Eine pauschale Beurteilung der Arbeitsfähigkeit von Personen mit Diabetes ist nach dem Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) nicht mehr zulässig.
 3. Jede personenbezogene Beurteilung der Arbeitsfähigkeit bedeutet eine individuelle Bewertung der persönlichen körperlichen, psychischen und geistigen Fähigkeiten und der Kompensationsmöglichkeiten sowie der konkreten Arbeitsplatzbedingungen.
 4. Die moderne Diabetestherapie hat die Möglichkeiten der individuellen beruflichen Rehabilitation erheblich verbessert. Dies betrifft sowohl die Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedingungen und Notwendigkeiten des Arbeitsplatzes durch Schulung, praktisches Training, Selbstmonitoring und -adaptation der Therapie als auch die gesundheitliche Prognose.
 5. Allein aus der Diagnose „Diabetes mellitus“ ist es unzulässig, auf eine Nichteignung zu schließen.
- (nach Rinnert, 2012 [585])

Tabelle 31: Checkliste für Menschen mit Diabetes für Tätigkeiten in risikoreichen Berufen

(mod. nach Rinnert [585])

1. Nachweisbare Zusammenarbeit von Patient, Hausarzt/Diabetologen und Betriebsarzt?

- Klärung der Zuständigkeiten
- Betreuung durch oder mit einem Diabetologen?

2. Gute Stoffwechseleinstellung (Plasmaglukose und HbA1c)?

- entsprechend den vereinbarten Zielwerten (Diabetologe/Gesundheits-Pass Diabetes)
- gegebenenfalls Sonderuntersuchung Ergometrie und kontinuierliche Plasmaglukosemessung (in besonderen Fällen)

3. Plasmaglukoseselbstmessung und -dokumentation?

- plausible Messprotokolle im Plasmaglukosetagebuch oder Ausdrucke aus dem „Point of Care“-Messgerät

4. Gibt es die Möglichkeit, am Arbeitsplatz die Plasmaglukose zu messen und Insulin zu spritzen?

5. Arbeitet der Patient bei der Behandlung gut und zuverlässig mit?

- belastungsadaptiertes Therapiekonzept
- Besteht eine angemessene Selbstbehandlungskompetenz?

6. Hat der Patient eine geeignete Diabetesschulung besucht?

- Eventuell Hypowahrnehmungstraining

7. Bestätigen die beteiligten Ärzte, dass keine tätigkeitsrelevanten Folgeschäden vorliegen und es bislang zu keinen schweren Unterzuckerungen gekommen ist?

Stellungnahme Facharzt (Diabetologe/Internist, Augenarzt, Neurologe) und/oder koordinierender Hausarzt:

- Diabetesdauer
- Dauer und Art der Behandlung
- Qualität der Einstellungen
- Folgeerkrankungen (Status und Prognose)
- ab 10-Jahre Diabetesdauer: Untersuchung auf autonome Neuropathie, Herzfrequenzvariabilität

Der Betriebsarzt gelangt nur an diese wichtigen Daten, wenn der Patient dazu seine Zustimmung gibt.

8. Wissen Arbeitgeber und Kollegen im Notfall, was zu tun ist?

- Sind Kollegen oder gar der Arbeitgeber vom Betroffenen informiert und unterstützen den Mitarbeiter, können bei einem Problem wichtige Kompensationsmechanismen greifen. Insgesamt kommt es dadurch zu einer deutlichen Risikoreduktion.

9. Besteht bei leichten Unterzuckerungen Gefahr für Dritte?

- Dauer der Berufstätigkeit
- Berufserfahrung
- Konkretisierung beruflicher Einsatz (Differenzierung!)
- gegebenenfalls Arbeitsplatztraining mit „Awareness“-Protokoll

10. Kann die Arbeit unterbrochen werden, falls die Therapie angepasst werden muss, zum Beispiel bei Unterzuckerung?

11. Wird das Unternehmen sorgfältig mit arbeitsmedizinischen Informationen durch den Betriebsarzt versorgt?

Anmerkung:

- Diese Liste soll der Orientierung dienen und ist nicht als abschließend zu betrachten.
- Im begründeten Einzelfall kann auf einzelne Aspekte ggf. später eingegangen werden.
- Begründete individuelle Abweichungen oder Ergänzungen werden erforderlich sein.
- Begriffe wie z. B. „gute Stoffwechseleinstellung“ sind durch die Beteiligten, in Anlehnung an aktuelle Behandlungsleitlinien, individuell zu definieren.

H 7.5 Diabetes und Kraftfahren

Leitsätze zur Begutachtung der Kraftfahrereignung bei Menschen mit Diabetes mellitus – gültig ab 1. Februar 2000

(Auszüge aus Quelle: [586])

Wer als Diabetiker zu schweren Stoffwechselentgleisungen mit Hypoglykämien (Blutglukoseerniedrigung unter den Normalbereich) mit Kontrollverlust, Verhaltensstörungen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen oder Hyperglykämien (Blutglukoseerhöhung über den Normalbereich) mit ausgeprägten Symptomen wie z. B. Schwäche, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen neigt, ist nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen gerecht zu werden.

Grundsätzlich werden die Führer von Kraftfahrzeugen in zwei Gruppen geteilt:

- Gruppe 1: Führer von Fahrzeugen der Klassen A,B,B+E
- Gruppe 2: Führer von KfZ der Klassen C,C+E,D,D+E

Tabelle 32: Führerscheinklassen ab dem 19.1.2013

(Quelle: Deutsches Diabetes Zentrum, <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/lebenmitdiabetes/index.html?TextID=1132#2>)

Klasse A (früher Kl. 1)	Krafträder, dreirädrige KfZ	
Klasse B (früher Kl. 3)	PKW	berechtigt nur noch zum Fahren bis 3,5 t (früher 7,5 t) sowie bis zu 8 Personen + Fahrer.
Klasse C (früher Kl. 2)	Nutzfahrzeuge	ab 3,5 t Gesamtgewicht
Klasse D (früher zusätzlich zu Kl. 2)	Omnibusse	Betrifft die Fahrgastbeförderung ab 8 Personen + Fahrer
Klasse E	Anhänger	ist neu für Deutschland, war früher in Kl. 2 enthalten

Wer nach einer Stoffwechseldekompensation erstmals oder wer überhaupt neu eingestellt wird, ist so lange nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen gerecht zu werden, bis die Einstellphase durch Erreichen einer ausgeglichenen Stoffwechsellage (incl. der Normalisierung des Sehvermögens) abgeschlossen ist.

Bei ausgeglichener Stoffwechsellage sind im Umgang mit der Erkrankung informierte Diabetiker, die mit Diät, oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelt werden, in der Lage, Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 sicher zu führen.

Wer als Diabetiker mit Insulin behandelt wird, ist in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Ausnahmen setzen außergewöhnliche Umstände voraus, die in einem ausführlichen Gutachten im Einzelnen zu beschreiben sind. Neben regelmäßigen ärztlichen Kontrollen sind Nachbegutachtungen im Abstand von höchstens 2 Jahren erforderlich.

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp behandelt werden, sind in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden, wenn vor der Genehmigung eine gute Stoffwechselführung ohne Hypoglykämien über etwa 3 Monate vorlag. Nachbegutachtungen sind im Abstand von höchstens 3 Jahren erforderlich

Begründung

Diabetiker, die keine Krankheitszeichen zeigen und erwarten lassen, sind beim Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen in der Lage, den gestellten Anforderungen gerecht zu werden. Dieses gilt für den größten Teil aller Diabetiker.

Die Voraussetzungen zum sicheren Führen von Kraftfahrzeugen können jedoch eingeschränkt oder ausgeschlossen sein, wenn durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung verkehrsgefährdende Gesundheitsstörungen bestehen oder zu erwarten sind. Diese Diabetiker bedürfen der individuellen Beurteilung in der Frage, ob ihre Fähigkeiten den Mindestanforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen entsprechen.

Nach verkehrsmedizinischen Aspekten können drei Gruppen von Diabetikern entsprechend ihrer Behandlungsart und Kontrollbedürftigkeit unterschieden werden:

- **Nur mit Diät sowie mit Diät und Medikamenten zur Besserung der Insulinresistenz (Biguanide, Insulinsensitizer) und/oder Pharmaka zur Resorptionsverzögerung von Nährstoffen behandelte Diabetiker:**

Diabetiker dieser Gruppe können uneingeschränkt am motorisierten Straßenverkehr teilnehmen.

- **Mit Diät und oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp behandelte Diabetiker:**

Diabetiker dieser Gruppe sind eher selten durch Hypoglykämien gefährdet. Sie können in der Regel uneingeschränkt den gestellten Anforderungen beim Führen eines Kraftfahrzeuges gerecht werden.

- **Mit Diät und Insulin, auch mit Insulin und oralen Antidiabetika behandelte Diabetiker:**

Diabetiker dieser Gruppe sind vom Grundsatz her hypoglykämiegefährdet. Sie sind deshalb in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 und auch der Unterklassen C1, C1E können sie jedoch führen, wenn davon auszugehen ist, dass sie auftretende Hypoglykämien und Hyperglykämien bemerken und erfolgreich behandeln können. In der Regel setzt dieses Stoffwechselselbstkontrollen voraus.

Tabelle 33: Ratschläge für insulinbehandelte Kraftfahrer

(Quelle: Leitliniengruppe Hessen, 2007 [29])

Ratschläge für insulinbehandelte Kraftfahrer (nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft)

Insulinbehandelte Diabetiker, die als Kraftfahrer am Straßenverkehr teilnehmen, sollen zur eigenen Sicherheit und zur Sicherheit anderer Verkehrsteilnehmer die folgenden Ratschläge kennen und auch beachten:

1. Im Fahrzeug immer ausreichende Mengen von schnell wirksamen Kohlenhydraten (z. B. Traubenzucker, Würfelzucker) griffbereit halten (auch der Beifahrer sollte den Aufbewahrungsort kennen).
2. Plasmaglukoseteststreifen im Fahrzeug mitführen.
3. Bei Unterzuckerung oder Verdacht auf Unterzuckerung Fahrt nicht antreten.
4. Bei Unterzuckerungszeichen und beim geringsten Verdacht auf eine Unterzuckerung Fahrt sofort unterbrechen, schnell wirksame Kohlenhydrate nehmen und abwarten, bis die Unterzuckerung sicher überwunden ist.
5. Gewohnte Tagesverteilung der Mahlzeiten und der Insulininjektionen einhalten.
6. Vor Antritt einer Fahrt nie mehr Insulin spritzen und nie weniger essen als sonst. Nie losfahren, ohne etwas gegessen zu haben (z. B. kleine Kohlenhydratmenge).
7. Vor Antritt einer längeren Fahrt aus Sicherheitsgründen und auch aus juristischen Gründen eine Plasmaglukoseselbstkontrolle durchführen und Ergebnis protokollieren.
8. Bei längeren Fahrten jeweils nach etwa zwei Stunden Pausen einlegen und eine bestimmte Menge Kohlenhydrate essen.
9. Lange Nachtfahrten möglichst vermeiden.
10. Die Fahrtgeschwindigkeit aus eigenem Entschluss begrenzen. Mehr Abstand halten.
11. Vor und während einer Fahrt keinen Alkohol trinken (auch kein Diätbier).
12. Diabetikerausweis, Insulin und Insulinspritzen und gegebenenfalls Glukagon mitführen.
13. Regelmäßig ärztliche Kontrollen und eine halbjährliche Untersuchung der Sehleistung durchführen lassen.
14. Bedenken Sie, dass sich in den ersten Wochen nach Umstellung auf Insulin die Brechkraft der Augenlinsen vorübergehend verändern kann und Sie dann vielleicht für kurze Zeit nicht mehr gewohnt scharf sehen.

Ausführungen der EG-Kommission (Auszüge):

(Quelle: Richtlinie 2009/113/EG [587] und Richtlinie 2006/126/EG [588])

Richtlinie 2006/126/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Führerschein (Neufassung) [588].

Mindestanforderungen an die körperliche und geistige Tauglichkeit zum Führen eines Kraftfahrzeugs.

Ärztliche Untersuchungen:

Gruppe 1: Bewerber müssen ärztlich untersucht werden, wenn es sich im Verlauf des vorgeschriebenen Verfahrens oder der Prüfungen zur Erteilung einer Fahrerlaubnis zeigt, dass bei ihnen ein oder mehrere der in diesem Anhang aufgeführten gesundheitlichen Mängel vorliegen.

Gruppe 2: Vor der erstmaligen Erteilung einer Fahrerlaubnis müssen die Bewerber ärztlich untersucht werden; in der Folgezeit müssen sich die Inhaber einer Fahrerlaubnis entsprechend den innerstaatlichen Vorschriften in dem Mitgliedstaat des ordentlichen Wohnsitzes bei jeder Erneuerung ihrer Fahrerlaubnis ärztlich untersuchen lassen.

Bei der Erteilung oder bei jeder Erneuerung einer Fahrerlaubnis können die Mitgliedstaaten strengere als die genannten Auflagen vorschreiben.

Zuckerkrankheit (Änderungen gemäß Richtlinie 2009/113/EG [587])

In den nachfolgenden Absätzen bedeutet ‚schwere Hypoglykämie‘ die Notwendigkeit von Hilfe durch eine andere Person und ‚wiederholte Hypoglykämie‘ das zweimalige Auftreten einer schweren Hypoglykämie innerhalb von 12 Monaten.

Gruppe 1: Bewerber oder Fahrzeugführern mit Zuckerkrankheit darf eine Fahrerlaubnis erteilt werden, und ihre Fahrerlaubnis darf erneuert werden. Bei einer medikamentösen Behandlung der Betroffenen sollte ein entsprechendes Gutachten einer zuständigen ärztlichen Stelle vorliegen und regelmäßig eine fallspezifisch geeignete ärztliche Kontrolle durchgeführt werden, wobei der Abstand zwischen den Untersuchungen 5 Jahre nicht überschreiten sollte.

Bewerber oder Fahrzeugführern mit wiederholter schwerer Hypoglykämie und/oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung darf eine Fahrerlaubnis weder erteilt noch darf ihre Fahrerlaubnis erneuert werden. Zuckerkrankte Fahrzeugführer sollten zeigen, dass sie die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken verstehen und ihren Zustand angemessen beherrschen.

Gruppe 2: Die Erteilung bzw. Erneuerung einer Fahrerlaubnis der Gruppe 2 für zuckerkrankte Fahrzeugführer kann in Betracht gezogen werden. Bei einer mit Hypoglykämierisiko behafteten medikamentösen Behandlung (d. h. mit Insulin oder bestimmten Tabletten) sollten die folgenden Kriterien gelten:

- In den letzten zwölf Monaten darf keine schwere Hypoglykämie aufgetreten sein.
- Es besteht keine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung;
- Der Fahrzeugführer muss eine angemessene Überwachung der Krankheit durch regelmäßige Plasmaglukosetests nachweisen, die mindestens zweimal täglich sowie zu den für das Führen eines Fahrzeugs relevanten Zeiten vorgenommen werden.
- Der Fahrer muss zeigen, dass er die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken versteht.
- Es dürfen keine anderen Komplikationen der Zuckerkrankheit vorliegen, die das Führen von Fahrzeugen ausschließen.

Außerdem sollte die Fahrerlaubnis in diesen Fällen nur mit Zustimmung einer zuständigen ärztlichen Stelle und unter der Voraussetzung einer regelmäßigen ärztlichen Kontrolle erteilt werden, wobei der Abstand zwischen den Untersuchungen drei Jahre nicht überschreiten darf.

Eine schwere Hypoglykämie im Wachzustand sollte, auch wenn dabei kein Fahrzeug geführt wurde, berichtet werden und Anlass zu einer erneuten Prüfung der Eignung zum Führen von Fahrzeugen sein.

Zum Januar 2013 sind weitere Regelungen der 3. EU-Führerscheinrichtlinie Richtlinie 2006/126/EG in Kraft getreten, die Neuregelungen betreffen vor allem die Einführung eines neuen Führerscheinmodells. Die Regelungen finden allerdings bereits seit 2010 Anwendung:

Ein Patient mit Diabetes ist nicht (mehr) zur Führung eines Kraftfahrzeuges geeignet, wenn es innerhalb von zwölf Monaten zu mehr als einer schweren Unterzuckerung mit Fremdhilfe gekommen ist. Hierunter wird eine schwere Stoffwechselentgleisung verstanden, welche der Betroffene nicht mehr aus eigener Kraft beheben beziehungsweise behandeln kann.

H 7.6 Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter/in der Altenpflege

Literatur: [25; 29]

In Deutschland sind mehr als zwei Drittel aller Menschen mit Diabetes älter als 60 Jahre und nahezu ein Viertel der 75 bis 80-Jährigen leidet an Diabetes.

Globales Ziel: Förderung und Erhalt der Lebensqualität

Im Vordergrund steht im Alter die Vermeidung diabetesspezifischer Symptome. Unter diesem Gesichtspunkt sind die HbA1c-Zielwerte individuell festzulegen. Ein zentrales Therapieziel ist die strikte Vermeidung von Hypoglykämien.

Generell ist ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % sinnvoll.

Bei neu entdecktem Diabetes im Alter kann bei gesundem und fittem Allgemeinzustand durchaus noch ein HbA1c-Ziel in Richtung 7 % bis 7,5 % sinnvoll sein, während bei älteren multimorbiden Patienten mit eher kürzerer Lebenserwartung ein HbA1c-Ziel auch über 8 % noch tolerabel ist.

Folgende Aspekte sollten bei der Therapieplanung zusätzlich berücksichtigt werden [589]:

- biologisches Alter (bzw. Lebenserwartung);
- Lebensqualität, Lebenserwartung, Bildungsgrad, Lebenssituation, kognitive und körperliche Fähigkeiten sowie vorhandene oder zu erwartende Komplikationen und Begleiterkrankungen. Auch religiöse/ethische Aspekte sind in die Entscheidung einzubeziehen.
- Möglichkeiten und Bereitschaft des Patienten zur Mitarbeit und Umsetzung der Therapie;
- Erfassung kognitiver, affektiver und (fein)motorischer Beeinträchtigungen mittels geriatrischem Basisassessment;
- Berücksichtigung der gesamten Medikation des Patienten (Wechselwirkungen/UAW-Gefahr);
- Unterstützung des Patienten durch Angehörige und soziales Umfeld;
- eine Leistungsinsuffizienz (z. B. Störungen des Sehvermögens, Gedächtnisstörungen etc.) sollte durch geeignete Bezugspersonen (Familienangehörige, Bekannte, pflegerisches Personal) kompensiert werden, um das Therapieziel zu erreichen;
- Berücksichtigung der Lebenssituation (z. B. wohnt allein oder im Pflegeheim).

Hinweis: Im Gegensatz zu der allgemeinen Auffassung akzeptieren gerade ältere Patienten (z. B. mit einem guten funktionellen Status) in hohem Maße gezielte Therapieformen (z. B. Insulintherapie), weil durch die Besserung der körperlichen und geistigen Grundfunktionen ihr Zugewinn an Lebensqualität besonders intensiv empfunden wird. Aus diesem Grund soll prinzipiell auch älteren Menschen mit Diabetes eine Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung ermöglicht werden.

Diabetische und geriatrische Komplikationen potenzieren sich häufig.

Diabetische Polyneuropathien erschweren die Handhabung von Medikamentenpackungen, Blutglukosemessgeräten und Insulinapplikatoren. Hier gibt es zum Teil entsprechende Produkte für den älteren Menschen.

- Eine evtl. vorhandene **Ataxie** erhöht das Sturzrisiko (Menschen mit Diabetes haben ein 1,6fach erhöhtes **Sturzrisiko**) [590].
- Hautveränderungen, schlechte Durchblutung, Fußdeformierungen verstärken eine vorhandene Immobilität, diabetisches Fußsyndrom mit Amputationsgefahr.
- Anhaltende neuropathische Beschwerden beeinflussen ebenfalls erheblich die Lebensqualität.

Harninkontinenz

Harnwegsinfektionen, neurogene Blasenfunktionsschwäche und eingeschränkte Mobilität können zur Inkontinenz beitragen.

Depression

Ältere Menschen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Depression, wodurch die Therapieadhärenz erschwert wird – hier sollte man rasch intervenieren.

Besonderheiten bei der Therapie [591]

Als **Basistherapie** wird auch bei älteren Menschen entsprechend den Möglichkeiten ein **Bewegungstraining** empfohlen. Insbesondere ein Kraft- und Balancetraining ist zur Sturzprophylaxe sinnvoll.

Bei der **Ernährung** ist insbesondere bei geriatrischen Patienten auf Fehlernährung zu achten; praktische einfache Empfehlungen sind erforderlich (z. B. eine Hand voll Obst oder Gemüse pro Mahlzeit). Die Kaufunktion ist zu beachten: Parodontitis tritt bei Menschen mit Diabetes gehäuft auf und sollte behandelt werden. Regelmäßige Mahlzeiten sind wichtig, um einer Mangelernährung vorzubeugen. Ebenso ist eine regelmäßige ausreichende Flüssigkeitszufuhr wichtig. Regelmäßige Mahlzeiten bei einer medikamentösen Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin reduzieren das Risiko für eine Hypoglykämie.

Medikamentöse Therapie

- Funktionseinschränkungen verschiedener Organe limitieren den Einsatz vieler oraler Antidiabetika.
- **Kritisch können sein:** insulinotrope Pharmaka mit langer biologischer Halbwertszeit und nichtinsulinotrope Pharmaka mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil bei vorbestehenden schweren Organinsuffizienzen (Niere, Leber, Herz-Kreislaufsystem und Darm) z. B. Hypoglykämiegefahr und Niereninsuffizienz bei Sulfonylharnstoffen, Hypoglykämie bei Gliniden, Herzinsuffizienz bei Glitazonen)
- **Empfehlung: Metformin** ist ein wirksames Medikament bei älteren Patienten mit Kriterien für das metabolische Syndrom. Es gibt keinen Grund für einen alterslimitierten Einsatz. Zu beachten sind vorhandene Kontraindikationen, die sich auch schleichend und sporadisch (z. B. Niereninsuffizienz bei Exsikkose) einstellen können. Bei längerfristiger Therapie muss die regelmäßige Beobachtung des Patienten hinsichtlich des Neuauftretens von Kontraindikationen gewährleistet sein.
- Eine **Insulintherapie** ist auch bei älteren Patienten indiziert, wenn das individuelle Therapieziel mit OAD nicht erreicht wird. Bei Patienten, die unregelmäßig essen, ist manchmal eine Insulintherapie (mit Spritzen nach dem Essen, siehe auch H 6.5.5) besser zu handhaben. Um im Pflegefall **Hypoglykämien** zu vermeiden sollte für die Pflegekraft ein Injektionsplan erstellt werden, der sich auf die Nahrungsaufnahme, bzw. auf die Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten bezieht. Ständige Plasmaglukosekontrollen sind dabei nicht notwendig. Zu beachten ist auch hier, dass bei fortschreitender Niereninsuffizienz der Insulinabbau verzögert wird und entsprechend niedrigere Insulindosen erforderlich werden.

Spezifische Schulungsangebote

Spezifische Schulungsangebote zu Diabetes in der Altenpflege für Ärzteschaft, AltenpflegerInnen und DiabetesberaterInnen werden durch den Arbeitskreis FoDiAl (Fortbildung Diabetes in der Altenpflege) – Initiative der Deutschen-Diabetes-Stiftung innerhalb der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Geriatrie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) – zur Verfügung gestellt (siehe <http://www.fodial.de>).

Weiterführende Literatur: [592; 593]

H 8. Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement

Laut einer Morbiditätsprognose des Institutes für Gesundheitssystem-Forschung wird nach Schätzungen in der Literatur der Diabetes mellitus in Deutschland bevölkerungsbezogen bis 2050 um mehr als 30 % zunehmen. Besondere Bedeutung kommt dem Diabetes mellitus wegen seiner chronischen Progredienz und der Entwicklung von zum Teil schweren Folgeerkrankungen zu, womit ein erhöhter Behandlungsbedarf verbunden ist.

Die Betreuung von Menschen mit Diabetes erfolgt auf verschiedenen Ebenen des Versorgungssystems. Neben der allgemeinmedizinischen Behandlung in Praxen existieren diabetesspezifische Angebote. Dies sind vor allem diabetologische Schwerpunktpraxen und Kliniken mit einem speziellen Diabetesangebot, darunter u. a. Fußambulanzen.

Darüber hinaus sind in diesen spezialisierten und zum Teil von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zertifizierten Zentren nach festgelegten Curricula diabetologisch fortgebildete Mitarbeiter (Schulungskräfte und andere Fachberufe im Gesundheitswesen) und ggf. psychologische oder sozialpädagogische Fachkräfte tätig. Kooperationen mit diabetesspezifischen medizintechnischen Diensten (Orthopädietechniker, -schuhmacher) müssen bestehen.

Die aktive Einbeziehung der Betroffenen sollte ein integrativer Bestandteil der Versorgung von Menschen mit Diabetes sein.

Tabelle 34: Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungskoordination von Menschen mit Diabetes mellitus

(wird im DMP als Teilnahmevoraussetzung angegeben, mod. nach [594])

Grundversorgung (koordinierender Arzt)
Qualifikation des koordinierenden Arztes: - Nachweis der Fortbildung zu Typ-2-Diabetes Praxisausstattung: - Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards - Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Plasmaglukosemessung - Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie Qualifikation des nichtärztlichen Personal: - Nachweis der Fortbildung zu Typ-2-Diabetes - Teilnahme des nichtärztlichen Personals an fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen (mindestens einmal jährlich)
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Qualifikation des koordinierenden Arztes: - Weiterbildung in Diabetologie, Diabetologe DDG oder vergleichbare Qualifikation Praxisausstattung: - Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards - Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Plasmaglukosemessung - Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie - Teilnahme an einer zertifizierten Fortbildungsveranstaltung (mindestens zweimal jährlich) - mindestens eine Diabetesberaterin DDG oder Diabetesassistentin und daneben Arzthelferin mit Fortbildung für Typ-2- und Typ-1-Diabetes mit und ohne Insulin (ganztägige Anstellung) Qualifikation des nichtärztlichen Personals: - Teilnahme des nichtärztlichen Personals an Fortbildungen (mindestens einmal jährlich)
Fußambulanz
Personal - Leitung durch einem diabetologisch qualifizierten Arzt - Podologe (ggf. in vertraglicher Kooperation) - Orthopädieschuhmacher/-schuhtechniker (ggf. in vertraglicher Kooperation) - geschultes medizinisches Assistenzpersonal Apparative Ausstattung u. a.: - apparative Ausstattung zur Basisdiagnostik der peripheren Neuropathie - apparative Ausstattung zur angiopathischen Basisdiagnostik - Behandlungsstuhl mit ausreichender Lichtquelle

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen erfordert die effiziente Betreuung von Menschen mit Diabetes eine enge Zusammenarbeit aller Berufsgruppen, Einrichtungen und Sektoren (ambulant, stationär und Rehabilitation).

Eine optimierte Versorgung bedarf der fachgerechten Diagnostik, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, einer multi- und interdisziplinären Betreuung und der Vernetzung aller, die an der Behandlung beteiligt sind.

Spezifische Überweisungskriterien für Menschen mit Typ-2-Diabetes werden im Folgenden zusammengefasst.

H 8.1 Ambulante Versorgung

H 8.1.1 Hausärzte

Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)

(modifiziert nach den Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ-2, 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009 [595])

Die Langzeitbetreuung bei Menschen mit **Typ-2-Diabetes**, die Dokumentation und die Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie rehabilitativer Maßnahmen erfolgt an erster Stelle durch den **Hausarzt** oder auch wahlweise durch den betreuenden diabetologisch qualifizierten **Internisten** oder den betreuenden **Diabetologen**.

Somit haben diese Personen in der medizinischen Grundversorgung eine Lotsenfunktion und übernehmen dementsprechend wichtige Koordinierungsaufgaben und das Nahtstellenmanagement. Bei der Wahl der hauptverantwortlich Versorgenden sind die Präferenzen der Betroffenen zu berücksichtigen.

Tabelle 35: Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung

(mod. nach [594])

Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung
• Untersuchung und Beratung des Patienten • Vereinbarung individueller Therapieziele zwischen Patient und Arzt • Basisschulung des Patienten – auch in Zusammenarbeit mit diabetologisch qualifizierten Mitarbeitern • Koordination und Dokumentation der Behandlung • Überweisungen an Kooperationspartner (u. a. Fachärzte, Psychotherapeuten, Podologen, Orthopädieschumacher, Arbeitsmediziner) • Koordination regelmäßiger Verlaufskontrollen (Augenuntersuchung etc.) • Indikationsstellung und Organisation des Transfers in andere Behandlungsebenen (Diabetologische Schwerpunktpraxen, Akutklinik, Rehaklinik)

Bei der Langzeitbetreuung sollten u. a. die Risikofaktoren für die Entwicklung von Folgeerkrankungen evaluiert werden und die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden. Patienten bzw. deren Betreuungspersonen sollten motiviert werden, an Diabetes- und Hypertonieschulungen teilzunehmen.

Patienten, welche an Komplikationen erkrankt sind, sollten bei der Langzeitbetreuung hinsichtlich ihrer Stoffwechseleinstellung kontrolliert werden. Eine regelmäßige Risikostratifizierung sollte erfolgen. Gemeinsam mit dem Patienten und ggf. Angehörigen werden Therapieziele definiert und dokumentiert. Diese sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Komplikationen kann eine Überweisung an weitere Fachärzte und/oder spezialisierte Einrichtungen notwendig werden. Dies soll vom Hausarzt koordiniert werden.

Hausärztliche Schlüsselfragen

Tabelle 36: Hausärztliche Schlüsselfragen für die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus

(mod. nach Leitliniengruppe Hessen, 2007 [29])

In der hausärztlichen Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus zeigen sich folgende Herausforderungen:

1. Wie finde ich bislang „unentdeckte Menschen mit Diabetes“ unter meinen Patienten?
2. Wie finde ich Patienten mit metabolischem Syndrom? Welche Therapie sollten sie erhalten?
3. Wie kann ich die Patienten zur Änderung ihrer Lebensweise motivieren?
4. Wie motiviere ich meine Patienten für die Schulung?
5. Wie stelle ich die regelmäßige Kontrolle von Plasmaglukose, Blutdruck und von Maßnahmen zur Früherkennung von Folgeerkrankungen sicher?
6. Wie vermittele ich Krankheitseinsicht? Wie sensibilisiere und motiviere ich den Patienten für das frühe Erkennen von Folgeerkrankungen wie diabetisches Fußsyndrom und Sensibilitätsstörungen?
7. Welche HbA1c Werte und welche Blutdruckwerte sind bei welchen Patienten anzustreben? Wie gelange ich zu einem individualisierten Therapieziel?
8. Wann und wie stelle ich auf Insulin um?
9. Wie erkenne ich frühzeitig kardiovaskuläre Komplikationen bei meinen Patienten mit Diabetes?
10. Wie erkenne und behandle ich eine psychische Komorbidität (z. B. Depression)?
11. Wann stelle ich die Indikation für therapeutische Innovationen?
12. Welche medikamentösen Alternativen habe ich bei Vorliegen von Kontraindikationen?
13. Welche Besonderheiten bestehen bei pflegebedürftigen/bei multimorbiden Menschen mit Diabetes?
14. Wie stelle ich eine rationale und rationelle Arzneitherapie sicher?
15. Therapieziele sind abhängig von Lebensalter, Komorbidität und Lebenserwartung. Um diese Ziele zu erreichen, müssen Beratung, Therapie und Kontrolle durch den Hausarzt engmaschig und konsequent erfolgen.

Die strukturellen Voraussetzungen hierfür bietet das Disease Management Programm „Diabetes mellitus Typ 2“. Die vorgezeichneten Strukturen erlauben nicht nur einen sichereren Umgang mit den Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis, sondern auch die Möglichkeit ein entsprechendes Therapiemanagement der Menschen mit Diabetes zu entwickeln.

H 8.1.2 Diabetologisch qualifizierte Ärzte und diabetologische Schwerpunktpraxen

Indikationen zur Über- oder Einweisung von Menschen mit Diabetes mellitus

(mod. n. Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ-2, 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009 [595])

Bei folgenden Indikationen sollte eine Überweisung von **Menschen mit Typ-2-Diabetes** zu einem jeweils qualifizierten Facharzt und/oder eine qualifizierte Einrichtung erfolgen:

(In den übrigen Fällen entscheidet der Arzt nach pflichtgemäßem Ermessen über eine Überweisung.)

a) Diabetologe/diabetologische Schwerpunktpraxis

- bei Nichterreichen des individuellen HbA1c-Zielwertes oder der vereinbarten Blutdruckwerte;
- bei geplanter oder bestehender Schwangerschaft.

b) spezialisierte, zertifizierte Zentren für Fußkomplikationen/Fußambulanz (siehe [NVL Typ-2-Diabetes - Fußkomplikationen](#))

- ambulant spezialisiertes Zentrum/Fußambulanz:
 - bei Vorliegen einer Neuropathie oder Fußdeformitäten,
 - ggf. bei Vorliegen von akuten, unkomplizierten Fußläsionen (Wagner-Armstrong-Stadien 1 A/B und 2 A) bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren (traumatische Verletzung);
- spezialisiertes Zentrum mit angeschlossener stationärer Versorgungsmöglichkeit:
 - bei Vorliegen akuter, komplexer Fußläsionen (Wagner-Stadien 2 bis 5 und/oder Armstrong Grade B/C/D);
- spezialisierte Einrichtung mit Kompetenz in der Behandlung einer diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP):
 - umgehend bei Verdacht auf eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP).

H 8.1.3 Versorgung zur Prävention und Behandlung von Folgeerkrankungen

a) Neurologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

- bei Überwiegen von motorischen statt sensiblen Ausfällen;
- bei rascher Entwicklung und Progredienz der Symptomatik;
- bei stark ausgeprägter Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung;
- bei Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage;
- bei Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten;
- bei Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das diabetische polyneuropathische Syndrom hinausgehen;
- bei Familienanamnese einer Neuropathie.

b) in Schmerztherapie erfahrener Arzt (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

- spätestens nach sechs Wochen bei unzureichendem Ansprechen auf die Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie;
- bei unklaren oder therapieresistenten Schmerzen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie.

c) Kardiologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

- bei Verdacht auf eine strukturelle Herzerkrankung (siehe auch [NVL Chronische KHK](#) [20] und [NVL Herzinsuffizienz](#) [596]).

d) Gastroenterologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

- bei progredient verlaufenden gastrointestinalen Beschwerden oder solchen, welche mit neu aufgetretenen Warnsymptomen einhergehen, zum Ausschluss struktureller und/oder infektiöser Erkrankungen mithilfe einer gezielten Funktionsdiagnostik;
- bei länger andauernden Beschwerden, die subjektiv belastend sind und auf einfache therapeutische Maßnahmen wie z. B. Ernährungsumstellung nicht ansprechen.

e) Urologe (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

- bei komplizierter diabetischer Zystopathie;
- bei rezidivierenden Harnwegsinfekten;
- bei komplexen sexuellen Funktionsstörungen.

f) Psychiater/Psychotherapeut/Nervenarzt (siehe [S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression](#) [28])

- bei unklarer psychiatrischer Differenzialdiagnose;
- bei schwerer Depression und/oder akuter Selbst- oder Fremdgefährdung bei psychotischen Symptomen oder depressivem Stupor;
- bei depressiven Symptomen, welche nach spätestens sechs Wochen keine ausreichende Besserung zeigen;
- bei Therapieresistenz, Problemen bei der antidepressiven Pharmakotherapie und/oder in einer Psychotherapie.

g) Augenarzt (siehe [NVL Typ-2-Diabetes - Netzhautkomplikationen](#) [18])

- Eine augenärztliche Untersuchung auf das Vorliegen einer Retino- und/oder Makulopathie soll erfolgen bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes.
- augenärztliche Kontrolluntersuchung in mindestens jährlichen Abständen;
- sofort bei akuter Visusminderung.

h) Nephrologe (siehe [NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes](#) [19])

- bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung;
- bei Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie;
- bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² zur Diagnostik der zugrundeliegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen;
- zur Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nichtdiabetische Nephropathie, soweit diese klinisch relevant ist;
- bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.

H 8.2 Stationäre Versorgung

Bei folgenden Indikationen sollte eine Einweisung in ein Krankenhaus mit fachdiabetologischer Abteilung zur stationären Behandlung erfolgen:

- bei Notfallindikation (in jedes Krankenhaus);
- bei bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen;
- bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele durch die Diabetesschwerpunktpraxis
- bei schweren speziellen Stoffwechselentgleisungen (z. B. häufige nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen);
- bei Verdacht auf einen infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese oder bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation.

H 8.3 Rehabilitative Versorgung

Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme (siehe [NVL Neuropathie bei Diabetes](#) [21])

Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden:

- bei drohender oder eingetretener Teilhabestörung (z. B. Erwerbstätigkeit, Mobilität, Selbstversorgung);
- bei Vorliegen von Komplikationen oder Begleiterkrankungen, die ein multiprofessionelles therapeutisches Konzept erfordern;
- bei ungünstigen Lebensverhältnissen, die eine ausreichende Versorgung in ambulanten Strukturen unmöglich machen;
- bei Vorliegen von Hinweisen, dass Ess- und andere Verhaltensstörungen eine spezifische Rehabilitation angebracht erscheinen lassen.

H 8.4 Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP)

Um die Versorgung der Menschen mit Diabetes mellitus zu optimieren und die Koordinierung der verschiedenen Versorgungssektoren zu verbessern, werden in Deutschland seit 2002 strukturierte Behandlungsprogramme im Sinne des § 137f SGB V angeboten [597].

Die Diagnose und Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus werden innerhalb dieser Programme berücksichtigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss erarbeitet Anforderungen an die Ausgestaltung solcher strukturierten Behandlungsprogramme, die dem Bundesministerium für Gesundheit zur Festlegung in einer Rechtsverordnung empfohlen werden [595; 598].

Die Teilnahme von Ärzten und Patienten an strukturierten Behandlungsprogrammen ist freiwillig.

Evaluationsstudien zu DMP-Programmen

Evaluationsdaten aus Deutschland (auf Grundlage von Befragungen der Krankenkassenmitglieder und Routinedokumentationen) legen nahe, dass sich die Versorgung chronisch Kranker durch strukturierte Versorgung bzw. durch Disease Management Programme (DMP) verbessern lässt.

In der so genannten KORA-Studie [67] konnte für einzelne Versorgungsparameter (z. B. die Durchführung von Therapiekontrollen wie Fußinspektion und Funduskopie sowie die Durchführung von Patientenschulungen) bei Patienten mit Diabetes mellitus, die ins DMP eingeschrieben waren, eine positive Veränderung beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich eine bessere Blutdruckeinstellung bei ins DMP eingeschriebenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der aufgeführten Studie ist zu bedenken, dass sie kein kontrolliertes Studiendesign verwendete und sich angesichts der langen Zeiträume, bis sich so genannte „harte Outcomes“ bei chronischen Erkrankungen einstellen, auf Surrogatparameter beschränken musste. Die tatsächliche Aussagekraft von Surrogatparametern ist jedoch begrenzt.

Eine Post-hoc-Studie, die sogenannte ELSID-Studie [68] zeigte in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren, dass die Mortalität in der Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes im Disease Management Programm (DMP) geringer war als in der Kontrollgruppe in der Regelversorgung. Die Autoren führen dies u. a. auf die Kombination verschiedener Maßnahmen zurück, den besonderen Betreuungseffekt und die soziale Unterstützung, die Kontinuität in der Versorgung, das frühzeitige Erkennen von gesundheitlichen Problemen sowie die bessere Kooperation zwischen den Versorgungsebenen im DMP. Es zeigte sich, dass vor allem multimorbide Patienten in Bezug auf die Lebensqualität von der Teilnahme an einem DMP profitieren könnten. Allerdings wurde die angewendete Methodik in Frage gestellt [599].

Experten weisen der Hausarztpraxis aufgrund ihrer großen Reichweite und ihrer hohen Kontinuität eine besondere Rolle zu. Das Monitoring chronischer Erkrankungen als Kernkompetenz der hausärztlichen Versorgung sollte erkannt und optimiert werden [600; 601].

H 9. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren

H 9.1 Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze

Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung

Auszug aus der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte i.d. Fassung von 2006 (Quelle: [602])
Umgang mit Patientinnen und Patienten Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten: • ihre Würde und ihr Selbstbestimmungsrecht respektieren; • ihre Privatsphäre achten; • über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen und über ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes in für die Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren und insbesondere auch das Recht, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, respektieren; • Rücksicht auf die Situation der Patientinnen und Patienten nehmen; • auch bei Meinungsverschiedenheiten sachlich und korrekt bleiben; • den Mitteilungen der Patientinnen und Patienten gebührende Aufmerksamkeit entgegenbringen und einer Patientenkritik sachlich begegnen. Behandlungsgrundsätze Übernahme und Durchführung der Behandlung erfordern die gewissenhafte Ausführung der gebotenen medizinischen Maßnahmen nach den Regeln der ärztlichen Kunst. Dazu gehört auch • rechtzeitig andere Ärztinnen und Ärzte hinzuzuziehen, wenn die eigene Kompetenz zur Lösung der diagnostischen und therapeutischen Aufgabe nicht ausreicht; • rechtzeitig die Patientin oder den Patienten an andere Ärztinnen und Ärzte zur Fortsetzung der Behandlung zu überweisen; • dem Wunsch von Patientinnen und Patienten nach Einholung einer Zweitmeinung sich nicht zu widersetzen; • für die mit- oder weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte die erforderlichen Patientenberichte zeitgerecht zu erstellen.

Die Qualifikation und die Anzahl der Mitarbeiter spielt ebenso eine Rolle wie die Praxis- oder Klinikeinrichtung und -organisation. Vor allem steht eine regelmäßige und vollständige Dokumentation der Patientengrunddaten sowie der medizinischen Versorgungsdaten im Vordergrund. Hilfestellung können z. B. Diabetesdokumentationsprogramme oder -bögen geben. Mittlerweile liegen bereits mehrere zertifizierte Programme zur Dokumentation des Behandlungsprofils Diabetes mellitus vor. Diese unterstützen den Arzt vor allem in der hausärztlichen Langzeitversorgung von Menschen mit Diabetes mellitus, da z. B. regelmäßige Screeninguntersuchungen oder notwendige Überweisungen an Fachärzte durch das Programm organisiert und lückenlos dokumentiert werden [603].

Der Gesetzgeber misst der Qualitätssicherung* im Gesundheitswesen eine hohe Bedeutung bei und hat deshalb umfangreiche Regelungen erlassen, die sowohl die ambulante Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Sozialgesetzbuch V [605] als auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX [606] betreffen.

H 9.2 Interne und externe Qualitätssicherung

H 9.2.1 Qualitätsmanagementprogramme bei Diabetes mellitus

Leitlinien und Qualitätsmanagement[†] werden eng miteinander in Beziehung gesetzt.

So spielen Leitlinien eine wichtige Rolle als:

- Grundlage für die Arbeit in Qualitätszirkeln;
- Referenz für Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren;

Grundlage für Prozessbeschreibungen in der medizinischen Versorgung sowie als Behandlungsanleitungen, z. B. in Form von klinischen Behandlungsalgorithmen und regionalen Leitlinien für die ambulante hausärztliche Versorgung.

Werden Leitlinien in funktionierende Qualitätsmanagementsysteme integriert, kann dies die Umsetzung von Leitlinieninhalten in die Handlungsroutine von Leistungserbringern im Gesundheitswesen sichern und so zu einer gewünschten Qualitätsverbesserung führen. Ein Abgleich zwischen dem „Ist-Zustand“ der Versorgung und dem angestrebten, leitliniengerechten „Soll-Zustand“ sollte sowohl durch die Behandler als auch durch den Patienten selbst regelmäßig erfolgen.

Insbesondere bei Menschen mit Diabetes mellitus ist eine optimierte multi- und interdisziplinäre Betreuung von besonderer Wichtigkeit für ein frühzeitiges Erkennen von z. B. mikro- oder makrovaskulären Folgeerkrankungen und deren Therapie.

H 9.2.2 Spezielle Qualitätssicherungsprogramme bei Diabetes mellitus

A) Strukturierte Behandlungsprogramme

Zur Gewährleistung der gewünschten qualitätssichernden Effekte der DMP werden auf verschiedenen Ebenen Daten erhoben, untereinander verglichen und ausgewertet. Dabei wird konzeptionell zwischen Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterschieden.

Für weiterführende Informationen zu Disease Management Programmen (DMP) bzw. strukturierten Behandlungsprogrammen der Kassenärztlichen Vereinigungen der einzelnen Bundesländer wird auf die Internetseiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) verwiesen: <http://www.kbv.de>.

Zusätzlich wurden spezifische Regelungen zur Qualitätssicherung getroffen, um die Versorgung von chronisch kranken Menschen zu sichern und zu verbessern.

* Qualitätssicherung: Unter „Qualitätssicherung“ sind Aktivitäten zu verstehen, die bei Kunden und Partnern im Gesundheitswesen Vertrauen schaffen, dass eine Organisation alle festgelegten, üblicherweise vorausgesetzten und verpflichtenden Erfordernisse und Erwartungen erfüllt – sprich eine exzellente Qualität erreicht. Qualitätssicherung kann in Form von Qualitätsnachweisen (z. B. Qualitätsberichte, Zertifizierungen, Qualitätspreise) erfolgen [604].

† Qualitätsmanagement: Unter „Qualitätsmanagement“ versteht man aufeinander abgestimmte Tätigkeiten zum Leiten einer Institution (z. B. einer Arztpraxis) mit dem Ziel die Qualität der angebotenen Dienstleistungen zu sichern und letztendlich bei Bedarf zu verbessern [604]. Potenzielle Fehlerquellen oder Lücken in der Versorgung sollen identifiziert und beseitigt werden [604].

B) Regelungen für chronisch kranke Menschen

- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Regelungen für Chroniker (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/8/>)
- Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Typ-1- und Typ-2-Diabetes (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/dmp/51/>, <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/dmp/52/>)

C) Regelungen für chronisch schmerzkranken Menschen

- Bundesmantelvertragliche Regelungen – Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten (Anlage 12/EKV) (<http://www.kbv.de/rechtsquellen/1546.html>)

H 9.2.3 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind spezifische und messbare Elemente der medizinischen Versorgung, die zur Einschätzung der Qualität für Ist-Analyse, Festlegung von Zielgrößen und Bestimmung des Grades der Zielerreichung genutzt werden können (Kontinuierlicher Verbesserungsprozess oder Plan-Do-Check-Act-Zyklus). Sie stellen den Versuch dar, das komplexe Handlungsgeschehen der Versorgung in spezifischen Messgrößen darzustellen und auf möglichst wenige Messgrößen zu reduzieren, die gezielt beeinfluss- oder steuerbar sind. Indikatoren sollten bestimmte Eigenschaften haben, z. B. sollten sie valide, evidenzgestützt, praktikabel, kosteneffektiv, sensitiv gegenüber Veränderungen und beeinflussbar sein.

Wichtig für die Interpretation von Indikatoren ist, dass es nicht um abschließende Beurteilungen wie „gute“ oder „schlechte“ Qualität geht. Qualitätsindikatoren geben vielmehr Hinweise zu einer weitergehenden Befassung mit Prozessen, von denen ein hinreichend großer Einfluss auf das Ergebnis erwartet werden kann [607].

Qualitätsindikatoren müssen klinisch relevante Versorgungsendpunkte beschreiben. Deshalb sollten Surrogatparameter nur sehr eingeschränkt verwendet werden. Zum Beispiel wird davon abgeraten, den prozentualen Anteil von Patienten mit Diabetes, die ein gewisses HbA1c-Ziel erreichen, als Qualitätsindikator zu nutzen, da dies nicht der Empfehlung zur Individualisierung von HbA1c-Zielen entspricht [282].

Die Methodik zur Identifizierung, Auswahl und Bewertung der hier empfohlenen Qualitätsindikatoren wird ausführlich im Manual Qualitätsindikatoren [608] und dem NVL-Methodenreport, 4. Auflage [34] dargelegt.

Die im Kapitel „Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsberiech“ dargelegten Ziele und die in der NVL ausgesprochenen Empfehlungen mit starken Empfehlungsgraden sind die Basis für die Formulierung der Qualitätsindikatoren. Darüber hinaus wurden international und national etablierte Qualitätsindikatoren berücksichtigt. Die Bewertung der Indikatoren erfolgt anhand von fünf Kriterien und unter zusätzlicher deskriptiver Berücksichtigung der Implementationsbarrieren, der Risiko-adjustierung und der Datenverfügbarkeit. Die Auswahl findet im Rahmen eines formalen Konsensusprozesses statt.

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien benennen vorläufig methodisch geprüfte Empfehlungen für Qualitätsindikatoren zu wesentlichen präventiven, diagnostischen und therapeutischen bzw. Schnittstellen betreffenden Maßnahmen. Ziel ist es, durch diese Kennzahlen überprüfen zu können, ob die krankheitsspezifische Versorgung leitliniengerecht erfolgt bzw. an welchen Punkten sich im Versorgungsprozess Verbesserungspotentiale zeigen.

Für die Module der NVL Typ-2-Diabetes wird ein Gesamtindikatorensatz erarbeitet.

H 10. Kurzgefasste Diagnostik und Therapie diabetischer Folgeerkrankungen

Die aufgeführten Leitlinien können für evidenzbasierte Empfehlungen und Hintergrundinformationen zu Diagnostik und Therapie von häufig auftretenden Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus herangezogen werden. Die Inhalte liegen außerhalb der Redaktion der vorliegenden NVL und deren Autoren.

Die Inhalte der Leitlinien unterliegen einem kontinuierlichen Aktualisierungsprozess. Die aktuellen Versionen können zuverlässig unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> heruntergeladen werden.

Tabelle 38: Leitlinien zu Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus im Überblick

Titel der Leitlinie	Link	Veröffentlichung
Diabetisches Fußsyndrom		
NVL Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [17]	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss	Nov. 2006
Netzhautkomplikationen bei Diabetes		
NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen [18]	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut	Okt. 2006
Neuropathie bei Diabetes		
NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [21]	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro	Aug. 2011
Nierenerkrankungen bei Diabetes		
NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [19]	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro	Sept. 2010
Unipolare Depression		
S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression [28]	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression	Nov. 2009
Herzinsuffizienz		
NVL Herzinsuffizienz [596]	http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de	Dez. 2009
KHK		
NVL Chronische KHK [609]	http://www.khk.versorgungsleitlinien.de	Jun. 2006

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schulungsprogramme für Menschen mit Typ-2-Diabetes	105
---	-----

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus A. 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus	31
Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes	35
Algorithmus A. 3: Stufenprogramm Körperliche Aktivität bei Diabetes mellitus	41
Algorithmus A. 4: Algorithmus zum Vorgehen bei einer Tabak-Entwöhnung	45
Algorithmus A. 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	47
Algorithmus 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus	91
Algorithmus 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes	103
Algorithmus 3: Stufenprogramm Körperliche Aktivität bei Diabetes mellitus	118
Algorithmus 4: Algorithmus zum Vorgehen bei einer Tabak-Entwöhnung (mod. n. [279])	131
Algorithmus 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes	134

Tabellenverzeichnis

Tabelle A. 1: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes	24
Tabelle A. 2: Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes...	25
Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes	28
Tabelle A. 4: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	29
Tabelle A. 5: Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	32
Tabelle A. 6: Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ...	33
Tabelle A. 7: Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukose-Messungen ggf. als SMBG notwendig sein oder passager notwendig sein können	37
Tabelle A. 8: Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes	40
Tabelle A. 9: Die "5 As" zur Kurzberatung von Rauchern	43
Tabelle A. 10: Die „5 Rs“ zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern	44

Tabelle A. 11:	Anwendung/Regime einer Insulintherapie (Empfehlungen)	55
Tabelle A. 12:	Orientierung zu Wirkkinetik von Insulinen und Insulin-Analoga	56
Tabelle A. 13:	Relevante Angaben zur Krankheitsgeschichte bei klinischer Einweisung	60
Tabelle A. 14:	Antihyperglykämische Therapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit/ohne Insulin im Rahmen von kurzdauernden Eingriffen	61
Tabelle A. 15:	Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung	65
Tabelle 1:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [33]	16
Tabelle 2:	Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes mellitus (AkdÄ, 2009 [15] nach Schulze et al., 2007 [58])	70
Tabelle 3:	Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus (n. ADA Expert Committee [70]) ..	72
Tabelle 4:	Merkmale des Typ-1-Diabetes und des Typ-2-Diabetes	73
Tabelle 5:	Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes...	76
Tabelle 6:	Kurzgefasste Darstellung der Ergebnisse großer Interventionsstudien zur Plasmaglukose- und HbA1c-Senkung unter Nutzen-Schaden-Aspekten	83
Tabelle 7:	Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes	86
Tabelle 8:	Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	88
Tabelle 9:	Interpretation von venösen Plasmaglukose-Werten (nüchtern und nach oGTT)	92
Tabelle 10:	Differenzialdiagnose eines Typ-2-Diabetes	94
Tabelle 11:	Verlaufskontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	95
Tabelle 12:	A - Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse.....	96
Tabelle 13:	B - Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse.....	98
Tabelle 14:	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes .	101
Tabelle 15:	Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukose-Messungen, ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können	108
Tabelle 16:	Checkliste zur Ernährungsberatung von Menschen mit Typ-2-Diabetes	115
Tabelle 17:	Wichtige Kontraindikationen gegen spezielle Trainingsprogramme bei Diabetes mellitus.....	123
Tabelle 18:	Faustregeln für Bewegungsprogramme bei Menschen mit Typ-2-Diabetes	124
Tabelle 19:	Nikotinersatztherapien mit Angaben zur Dosierung und Nebenwirkungen	128
Tabelle 20:	Die „5 As“ zur Kurzberatung von Rauchern (nach [279])	129

Tabelle 21:	Die „5 Rs“ zur Motivationssteigerung bei nicht entwöhnungswilligen Rauchern (nach [279])	130
Tabelle 22:	Anwendung/Regime einer Insulintherapie (Empfehlungen)	150
Tabelle 23:	Orientierung zu Wirkkinetik von Insulinen und Insulin-Analoga	151
Tabelle 24:	Wirkkinetik von Normal- und Verzögerungsinsulin (zitiert nach DDG, 2011 [368]) ..	159
Tabelle 25:	Wirkkinetik der Insulin-Analoga (zitiert nach DDG, 2011 [368])	160
Tabelle 26:	Wirkkinetik der Mischinsuline (zitiert nach DDG, 2011 [368])	160
Tabelle 27:	Relevante Angaben zur Krankheitsgeschichte bei klinischer Einweisung	173
Tabelle 28:	Antiglykämische Therapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit/ohne Insulin im Rahmen von kurzdauernden Eingriffen	174
Tabelle 29:	Schema zur Korrektur von peri- und postoperativen Hyperglykämien	175
Tabelle 30:	Typische Laborwerte einer Ketoazidose (DKA) und eines hyperosmolaren, nicht ketotischen Syndroms (HNKS)	177
Tabelle 31:	Checkliste für Menschen mit Diabetes für Tätigkeiten in risikoreichen Berufen	179
Tabelle 32:	Führerscheinklassen ab dem 19.1.2013	180
Tabelle 33:	Ratschläge für insulinbehandelte Kraftfahrer	182
Tabelle 34:	Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungskoordination von Menschen mit Diabetes mellitus	187
Tabelle 35:	Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung	188
Tabelle 36:	Hausärztliche Schlüsselfragen für die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus	189
Tabelle 37:	Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung	193
Tabelle 38:	Leitlinien zu Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus im Überblick	196

Anhang

Anhang 1: ARRIBA-Fragebogen [www.arriba-hausarzt.de]

Siehe Kapitel H 3.5.1

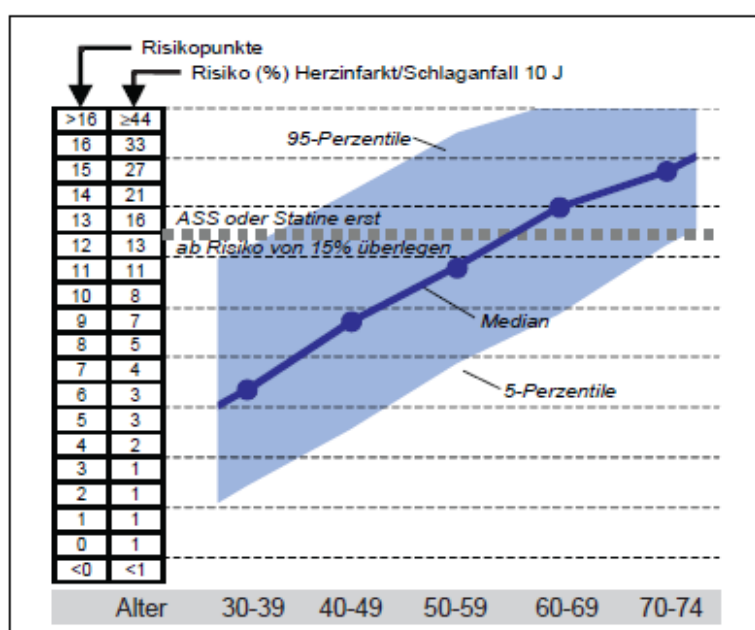
arriba®	Absolutes und relatives Risiko – individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis	Männer
----------------	--	---------------

1	Aufgabe gemeinsam definieren: individuelles Gesamtrisiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bestimmen, Patient einbeziehen in Entscheidung
2	Risiko subjektiv: Befürchtungen, Erwartungen, Wünsche, Fragen
3.1	Risiko objektiv: messen und Punkte addieren

Bei manifester Arteriosklerose (z.B. KHK, Apoplex, pAVK)
➔ **hohes Risiko (~ 50% in 10 Jahren). Weiter bei Punkt 3.3**

Alter (Jahre)	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Basisrisiko Alter	-9	-4	0	3	6	8	10	11	12	13
Raucher - JA	8	5	3	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	160 - 199	4	3	2	1	1	1	1	1	1
	200 - 239	7	5	3	2	1	1	1	1	1
	240 - 279	9	6	4	3	2	1	1	1	1
	280 - 329	11	8	5	3	2	1	1	1	1
	>330	Familiäre Hyperlipidämie wahrscheinlich								
HDL -Cholesterin (mg/dl)	>60 (mg/dl)			50-59 (mg/dl)			40-49 (mg/dl)			<40 (mg/dl)
	-1			0			1			2
Blutdruck systol. (mmHg)	<120	120 - 129	130 - 139	140 - 159	160 - 179	180 - 189	190 - 199	200 - 209	210 - 219	≥220
Ohne Blutdruck-senkende Medikation	0	0	1	1	2	2	3	3	3	3
Mit Blutdruck-senkender Medikation	0	1	2	2	3	3	4	4	4	4

3.2	Risiko objektiv: in Wahrscheinlichkeit umrechnen, mit Bevölkerung vergleichen
------------	--



Zusatzrisiken:

- **Familienanamnese**
Wenn manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades (bei Frauen unter 65, bei Männern unter 55 J.):
=> Risiko x 1,5
- **Diabetes (falls bekannt):**
HbA_{1c} < 6: Risiko normal
HbA_{1c} 6.1-8: Risiko x 1,2
HbA_{1c} 8.1-10: Risiko x 1,6

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. med.
N. Donner-Banzhoff, MHS;
Dr. med. U. Popert;
Prof. Dr. med. A. Sönnichsen

Quelle Bevölkerungsdaten:
Bundesgesundheitsurvey RKI

Quelle Risikoformel:
Framingham-Studie/ATPIII adaptiert
Version 4.1 (Januar 2008)

arriba®

Absolutes und relatives Risiko –
individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis

Frauen

1 Aufgabe gemeinsam definieren: individuelles Gesamtrisiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bestimmen, Patient einbeziehen in Entscheidung

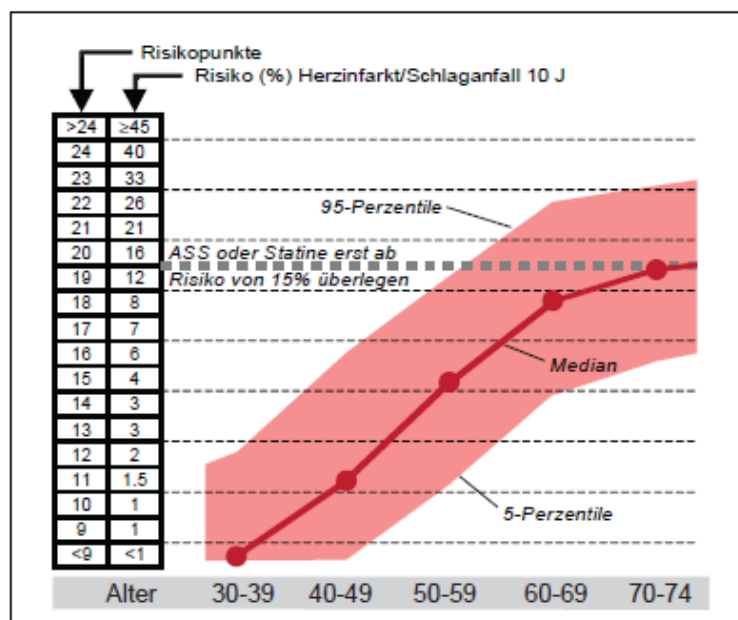
2 Risiko subjektiv: Befürchtungen, Erwartungen, Wünsche, Fragen

3.1 Risiko objektiv: messen und Punkte addieren

Bei manifester Arteriosklerose (z.B. KHK, Apoplex, pAVK)
➔ hohes Risiko (~ 50% in 10 Jahren). Weiter bei Punkt 3.3

Alter (Jahre)	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Basisrisiko Alter	-7	-3	0	3	6	8	10	12	14	16
Raucher - JA	9	7	4	2	1	0	0	0	0	0
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	160 - 199	4	3	2	1	1	1	1	1	1
	200 - 239	8	6	4	2	2	2	2	2	2
	240 - 279	11	8	5	3	3	3	3	3	3
	280 - 329	13	10	7	4	4	4	4	4	4
	>330	Familiäre Hyperlipidämie wahrscheinlich								
HDL -Cholesterin (mg/dl)	>60 (mg/dl)		50-59 (mg/dl)		40-49 (mg/dl)		<40 (mg/dl)		<40 (mg/dl)	
	-1		0		1		2		2	
Blutdruck systol. (mmHg)	<120		120 - 129		130 - 139		140 - 159		160 - 179	
Ohne Blutdruck-senkende Medikation	0	1	2	3	4	4	4	4	4	4
Mit Blutdruck-senkender Medikation	0	3	4	5	6	6	6	6	6	6

3.2 Risiko objektiv: in Wahrscheinlichkeit umrechnen, mit Bevölkerung vergleichen



Zusatzrisiken:

• Familienanamnese

Wenn manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades (bei Frauen unter 65, bei Männern unter 55 J.):
=> Risiko x 1,5

• Diabetes (falls bekannt):

HbA_{1c} < 6: Risiko normal
HbA_{1c} 6.1-8: Risiko x 1,2
HbA_{1c} 8.1-10: Risiko x 1,6

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. med.
N. Donner-Banzhoff, MHS;
Dr. med. U. Popert;
Prof. Dr. med. A. Sönnichsen

Quelle Bevölkerungsdaten:
Bundesgesundheitsurvey RKI

Quelle Risikoformel:
Framingham-Studie/ATPIII adaptiert
Version 4.1 (Januar 2008)

Anhang 2: Zwei-Fragen-Test

Siehe Kapitel H 3.5.3

Zwei-Fragen-Test [192]:

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Auswertung:

Werden beide Fragen mit „Nein“ beantwortet, ist eine depressive Störung unwahrscheinlich [192]. Werden eine oder beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist die Erfassung der formalen Diagnosekriterien durch weitere Fragen erforderlich, da nur durch die explizite Erhebung aller relevanten Haupt- und Nebensymptome eine adäquate Diagnosestellung nach ICD-10 möglich ist. Dies geschieht in aller Regel über eine fundierte Exploration des Patienten im Gespräch. Für weitere Informationen wird auf die S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ verwiesen [28].

Anhang 3: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998)

Siehe Kapitel H 3.5.3

WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden [193]

In den letzten 2 Wochen	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich vital und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Auswertung:

Punktberechnung: Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 geringstes Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden/höchste Lebensqualität bezeichnen. Ein Rohwert unter 14 Punkte stellt die kritische Grenze dar. Den Prozentwert von 0 bis 100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste, 100 das beste Befinden.

Literatur

1. Berger M, Grüsser M, Jörgens V, Kronsbein P, Mühlhäuser I. Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die Insulin spritzen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 1989.
2. Berger M, Grüsser M, Jörgens V, Kronsbein P, Mühlhäuser I. Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 1987.
3. Anlauf-Wilhelm B, Fisch R, Gralki A, Schöning D, Schulze B, Zander A. Den Füßen zu liebe (BARFUSS) - Strukturiertes Behandlungs- und Schulungsprogramm für Menschen mit Diabetes und einem diabetischen Fußsyndrom. 1999.
4. Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. HyPOS - Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. Ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen. Mainz: Kirchheim; 2006.
5. Berger M, Grüsser M, Jörgens V. Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die Normalinsulin spritzen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 1987.
6. Kulzer B, Hermanns N, Maier B, Bergis KH, Haak T, Reinecker H. MEDIAS 2 - mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2. Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit nicht-insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes. Mainz: Kirchheim; 2001.
7. Brinkmeier U, Tewes A, Tegtbur U. Diabetes & Verhalten. Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen. Mainz: Kirchheim; 2009.
8. Kulzer B, Hermanns N, Maier B, Mahr M, Haak T, Reinecker H. MEDIAS 2 - mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2. Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen Typ-2-Diabetes und einer intensivierten Insulintherapie (ICT). Mainz: Kirchheim; 2011.
9. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Diabetes mellitus Typ 2". München: Zuckschwerdt; 2001 (äzq Schriftenreihe; 8). Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05/clearingberichte/leitlinien-clearingverfahren-diabetes-mellitus%20.
10. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2010;42(12):2282-303 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084931>.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517736>, DOI: 10.2337/dc12-0413.
12. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:S61-S78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165339>.
13. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2009. Diabetes Care 2009;32 Suppl 1:S13-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118286>.
14. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2012. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-S63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187469>, DOI: 10.2337/dc12-s011.

15. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, Wedel N, Gradwell E. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. J Am Diet Assoc 2010;110(12):1852-89 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111095>.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage. 2009 [cited: 2013 Jul 02]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. 2006 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/index.html
18. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. 2006 [cited: 2013 Apr 08]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/index.html
19. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 2010 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro
20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Langfassung. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007 Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>.
21. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2011 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro
22. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung. Version 1.0. 2012 [cited: 2013 Jan 02]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_schulung, DOI: 10.6101/AZQ/000083
23. Scherbaum WA, Haak T, Halle M, Kemmer FW, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2008 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-022_S3_Koerperliche_Aktivitaet_und_Diabetes_mellitus_10-2008_10-2013.pdf
24. Matthaes S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schemthaner G, Siegel E, Thienel F. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf.
25. Zeyfang A, Bahrmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie 2012;7(Suppl 2):S163-S169, DOI: 10.1055/s-0032-1325571.

26. Kemmer FW, Halle M, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. Diabetes, Sport und Bewegung. Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabet Stoffw 2009;4(S2):S113-200 <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1224571>.
27. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. Diabet Stoffw 2012;7(S 02):S136-S142 <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1325580>, DOI: 10.1055/s-0032-1325580.
28. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2009 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression>
29. Leitliniengruppe Hessen. Diabetes mellitus Typ 2. Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hausärztliche Leitlinie. 2007 [cited: 2013 Jul 02]. Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/diabetes_II.pdf
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). 2008 [cited: 2013 Jul 01]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG66>
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010 (SIGN Publications; 116). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
32. Toeller M. Ernährungsempfehlungen bei Diabetes und deren Implementierung. Update anhand ausgewählter Publikationen. Diabetologe 2009;5(6):442-52 <http://link.springer.com/article/10.1007/s11428-009-0405-1>.
33. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). (Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 14(2004) 373-394). Diabet Stoffw 2005;14:75-94 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Ernaehrung_2005.pdf.
34. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.auf1.pdf, DOI: 10.6101/AZQ/000061
35. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60 <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>.
36. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5 <http://www.aerzteblatt.de/pdf/94/33/a2154-5.pdf>.
37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2012 Mai 31]. Available from:

http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf

38. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6 <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=18624>.
39. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05
40. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. 2012 Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
42. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>.
43. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001.
44. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
45. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sängers S, Legemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(1):7-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124>.
46. Schneider M, Legemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.
47. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, Burnand B, Harrison M, Browman G, Latreille J. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148(7):563-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378955>.
48. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, Coulombe M, Poirier M, Burnand B. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18(3):167-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766601>.
49. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.

50. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y,onso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
51. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
52. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
53. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.
54. Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. Köln: BÄK; 2002.
55. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355(23):2427-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145742>.
56. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 1995;44(11):1249-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589820>.
57. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes Res Clin Pract 1998;40 Suppl:S21-S25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740498>.
58. Zimmet P, Alberti KG MM, Serrano Rios M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. Rev Esp Cardiol 2005;58(12):1371-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371194>.
59. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Mohlig M, Pfeiffer AF, Spranger J, Thamer C, Haring HU, Fritsche A, Joost HG. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30(3):510-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327313>.
60. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55(8):980-90.
61. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. Dtsch Arztebl Int 2013;110(19):331-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762204>, DOI: 10.3238/arztebl.2013.0331.
62. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C, Robert Koch Institut (RKI). Diabetes mellitus in Deutschland. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile
63. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2010. Disease-Management-Programme in Nordrhein.

- Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD.
Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP; 2011.
64. Samann A, Tajiyeva O, Muller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, Muller UA. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008;25(5):557-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346154>.
 65. Blum M, Kloos C, Muller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, Muller UA. [Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002-2004]. *Ophthalmologie* 2007;104(6):499-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457588>.
 66. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2009. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP; 2010.
 67. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. *BMC Public Health* 2010;10:135 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233394>.
 68. Miksch A, Laux G, Ose D, Joos S, Campbell S, Riens B, Szecsenyi J. Is there a survival benefit within a German primary care-based disease management program? *Am J Manag Care* 2010;16(1):49-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148605>.
 69. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-S69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042775>.
 70. World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. 2006 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
 71. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-S48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373932>.
 72. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, De LA, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Scherthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013;36(4):908-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248199>, DOI: 10.2337/dc12-0931.
 73. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167471>.
 74. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373931>.
 75. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of Type 2 Diabetes. 2003 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=30&guidelineID=36
 76. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042772>.

77. Benjamin EM, Schneider MS, Hinchey KT. Implementing practice guidelines for diabetes care using problem-based learning. A prospective controlled trial using firm systems. *Diabetes Care* 1999;22(10):1672-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526733>.
78. Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH, Horder M, Pedersen PA. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;323(7319):970-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679387>.
79. Greenfield S, Kaplan SH, Ware JE, Jr., Yano EM, Frank HJ. Patients' participation in medical care: effects on blood sugar control and quality of life in diabetes. *J Gen Intern Med* 1988;3(5):448-57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3049968>.
80. Pill R, Stott NC, Rollnick SR, Rees M. A randomized controlled trial of an intervention designed to improve the care given in general practice to Type II diabetic patients: patient outcomes and professional ability to change behaviour. *Fam Pract* 1998;15(3):229-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694180>.
81. Janka HU, Balletshofer B, Becker A. Das metabolische Syndrom als potenter Risikofaktor für frühzeitigen Tod bei Typ 2 Diabetikern. *Die Schwabinger Studie II - Untersuchungen nach 9 Jahren. Diabet Stoffw* 1992;1:2-7.
82. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28(5):415-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8949972>.
83. Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Pyorala K. Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1985;28(1):22-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3979684>.
84. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. 2006 [cited: 2012 Mär 30]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>
85. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938048>.
86. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42(8):926-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491751>.
87. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006;29(4):877-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567831>.
88. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005;4(12):821-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16297840>.
89. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1910-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157837>.
90. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective

- investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381514>.
91. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333939>.
 92. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381515>.
 93. American Academy of Family Physicians (AAFP). The benefits and risks of controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. 2005 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.173.3576&rep=rep1&type=pdf>
 94. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poultier N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916>.
 95. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587918>.
 96. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>.
 97. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *N Engl J Med* 1993;329(14):1035-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366905>.
 98. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>.
 99. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539917>.
 100. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22686416>, DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
 101. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465231>.
 102. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151(6):394-403 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620144>.
 103. Richter B, Lerch C. Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus - alles unter oder außer Kontrolle? *Z Allg Med* 2010;85(1):14-8.

104. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791495>.
105. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115901>.
106. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD008143
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678374>.
107. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2288-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655124>.
108. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD). *N Engl J Med* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228404>.
109. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358(24):2630-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539918>.
110. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556541>.
111. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112(20):3066-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275870>.
112. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(9):2289-304
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123508>.
113. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49(8):1711-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802130>.
114. Qaseem A, Vijan S, Snow V, Cross JT, Weiss KB, Owens DK. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147(6):417-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876024>.
115. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European

- Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28(1):88-136
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>.
116. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2007. Diabetes Care 2007;30 Suppl 1:S4-S41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192377>.
 117. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2008;32(Suppl.1):S1-201.
 118. Psaty BM, Prentice RL. Variation in event rates in trials of patients with type 2 diabetes. JAMA 2009;302(15):1698-700 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843906>.
 119. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010;375(9713):481-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110121>.
 120. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360(2):129-39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092145>.
 121. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. Diabetes 1987;36(6):689-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3569669>.
 122. Landgraf R. Approaches to the management of postprandial hyperglycaemia. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107 Suppl 4:S128-S132 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522837>.
 123. Shaw JE, Hodge AM, de Court, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia 1999;42(9):1050-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10447514>.
 124. Gerstein HC. Glucose: a continuous risk factor for cardiovascular disease. Diabet Med 1997;14 Suppl 3:S25-S31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272610>.
 125. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabet Med 1997;14 Suppl 3:S6-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272607>.
 126. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care 1979;2(2):131-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/520116>.
 127. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. Diabet Med 1997;14 Suppl 3:S50-S56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272614>.
 128. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22(6):920-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372242>.
 129. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. Clin Ther 2005;27 Suppl B:S42-S56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519037>.
 130. Home P. Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro- and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2005;21(7):989-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16004665>.

131. Gerich JE. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:47-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627380>.
132. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15(3):188-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545118>.
133. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54(1):1-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616004>.
134. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32(3):381-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246588>.
135. American Diabetes Association (ADA). Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2001;24(4):775-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315848>.
136. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. Köln: AkdÄ; 2001 (Arzneiverordnung in der Praxis; 2001). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tabakabhaengigkeit.pdf>.
137. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Köln: AkdÄ; 2004 (Arzneiverordnung in der Praxis; 31). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/KHK.pdf#page=1&view=fitB>.
138. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2nd ed. Köln: AkdÄ; 2004 (Arzneiverordnung in der Praxis; 31). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Hypertonie.pdf>.
139. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938049>.
140. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9549452>.
141. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732337>.
142. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149(11):2427-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2684072>.
143. ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228401>.
144. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997;48(3):146-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342485>.
145. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, Hamman RE. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991;265(5):614-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987411>.

146. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(11):1932-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802746>.
147. Muhlhauser I, Bender R, Bott U, Jorgens V, Grusser M, Wagener W, Overmann H, Berger M. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996;13(6):536-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799657>.
148. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, Brocco E, Noventa F, Piarulli F, Abaterusso C, Modena F, de BG, Velussi M, Inchiostro S, Santeusano F, Buetti A, Nosadini R. Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM Nephropathy Study Group. *Diabetologia* 1997;40(7):816-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9243103>.
149. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1998;15(5):418-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609365>.
150. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320(18):1161-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2710189>.
151. Sinclair SH, Malamut R, Delvecchio C, Li W. Diabetic retinopathy: treating systemic conditions aggressively can save sight. *Cleve Clin J Med* 2005;72(5):447-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929458>.
152. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995;18(6):785-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555504>.
153. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Rev* 1995;3:40-2.
154. Taskinen MR, Smith U. Lipid disorders in NIDDM: implications for treatment. *J Intern Med* 1998;244(5):361-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845851>.
155. Stern MP, Haffner SM. Dyslipidemia in type II diabetes. Implications for therapeutic intervention. *Diabetes Care* 1991;14(12):1144-59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1773701>.
156. Lahdenpera S, Syvanne M, Kahri J, Taskinen MR. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 1996;39(4):453-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777995>.
157. Tschöpe D, Rösen P. Gerinnungsstörungen bei metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes. In: Mehnert H, editor. *Herz, Gefäße und Diabetes*. München: Medicon Verl.; 1997. p. 117-32.
158. Janka HU. *Thrombozytenfunktion bei diabetischer Angiopathie*. Stuttgart: Thieme; 1983.
159. Gries FA, Peterson Braun M, Tschöpe D, van de Loo J. *Haemostasis and diabetic angiopathy*. Stuttgart: Thieme; 1993.
160. Colwell JA. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;42(1):8-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420821>.
161. Chan P, Pan WH. Coagulation activation in type 2 diabetes mellitus: the higher coronary risk of female diabetic patients. *Diabet Med* 1995;12(6):504-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648824>.

162. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14(6):423-32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9212306>.
163. American Diabetes Association (ADA). Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S61-S62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017681>.
164. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833>.
165. Gries FA, Bruns W, Grünekle D. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2002;11:3-4.
166. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S5-S10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693921>.
167. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16(9):716-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510947>.
168. Scherbaum WA, Lauterbach K, Joost HG, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), (eds.). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Düsseldorf: DDG; 2001.
169. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333990>.
170. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2010;5(S2):S109-12.
171. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(6):e61-e99
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617108>, DOI: 10.2337/dc11-9998.
172. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Intra- and interindividual variability of glucose tolerance in an elderly population. *J Clin Epidemiol* 1991;44(9):947-53
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1890437>.
173. Mooy JM, Grootenhuys PA, de VH, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39(3):298-305 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721775>.
174. Burke JP, Haffner SM, Gaskill SP, Williams KL, Stern MP. Reversion from type 2 diabetes to nondiabetic status. Influence of the 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 1998;21(8):1266-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702431>.
175. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 1):62-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9463740>.

176. Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO, Sorensen TI, Hyltoft PP. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(8):623-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12564620>.
177. Sievenpiper JL, Leiter LA, Vuksan V. Intrasubject coefficient of variation corresponds to diagnostic reproducibility in diabetes screening. *Can J Diab* 2002;26:105-12.
178. de Vegt F., Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000;23(1):40-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857966>.
179. Kulzer B, Albus C, Herpertz S. Psychosoziales und Diabetes mellitus; DDG Praxis Leitlinie. *Diabet Stoffw* 2007;2:S178-S183.
180. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(4):200-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301398>.
181. Meissner T, Marquard J, Schober E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetologe* 2010;6(3):219-30, DOI: 10.1007/s11428-010-0543-5.
182. Keller H, Kramer L, Krones T, Müller-Engelmann M, Baum E, Donner-Banzhoff N. Evaluation der Implementierung von Innovationen am Beispiel von arriba® – eine Fokusgruppenstudie. *Z Allg Med* 2011;(1):35-41.
183. Sadowski EM, Eimer C, Keller H, Krones T, Sönnichsen AC, Baum E. Evaluation komplexer Interventionen: Implementierung von ARRIBA-Herz?, einer Beratungsstrategie für die Herz-Kreislaufprävention. *ZFA* 2005;81(10):429-34.
184. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285(19):2486-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>.
185. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804985>.
186. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336(7659):1475-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18573856>, DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
187. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005;102(25):A1808-A1812.
188. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724655>.
189. Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam Rehbrücke (DIfE). Deutscher Diabetes-Risiko-Test®. 2007 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://drs.dife.de/>
190. Deutsche Diabetes-Stiftung (DDS). GesundheitsCheck Diabetes FINDRISK. 2007 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.diabetes-risiko.de/risikotest.html>
191. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

- Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Langfassung. Mainz: Kirchheim; 2009 Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/pdf/nvl_t2dfuss_lang.pdf.
192. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med 1997;12(7):439-45
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283>.
193. World Health Organization (WHO). WHO (Fünf) - Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998). 1998 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: http://www.cure4you.dk/354/WHO-5_German.pdf
194. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281(21):2005-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359389>.
195. International Diabetes Federation (IDF). Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes. Guideline. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/SMBG_EN2.pdf
196. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. Patient Educ Couns 1990;16(3):189-215
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2149753>.
197. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-08. Version 1.0. 2009 [cited: 2013 Apr 23]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
198. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12):1-140
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226138>.
199. Müller N, Stengel D, Kloos C, Ristow M, Wolf G, Müller UA. Improvement of HbA_{1c} and stable weight loss two years after an outpatient treatment and teaching programme for patients with type 2 diabetes without insulin therapy based on urine glucose self monitoring. Int J Gen Med 2012;(5):241-7.
200. Mann JI, De L, I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14(6):373-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15853122>.
201. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College Of Physicians; 2008 Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
202. Standards of medical care in diabetes - 2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1:S11-S66
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264422>, DOI: 10.2337/dc13-S011.
203. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? J Am Diet Assoc 2003;103(7):827-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830019>.
204. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002;25(3):608-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874956>.

205. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990;39(9):905-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2392060>.
206. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Upham P, Bergenstal R, Mazze RS. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95(9):1009-17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657902>.
207. Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004097 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266517>.
208. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19(6):613-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725861>.
209. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24(3):561-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289485>.
210. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, Khatri D, Kunka D, McArdle P, Mellor D, Oliver L, Worth J. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2011;28(11):1282-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699560>.
211. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, Sacks FM. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):1-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614716>.
212. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de JL, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360(9):859-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246357>.
213. Toeller M, Müller-Wieland D. Keine speziellen diätetischen Lebensmittel mehr für Personen mit Diabetes mellitus. *Diab Stoffw* 2011;6(1):29-31.
214. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34(3):362-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6259925>.
215. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26(8):2261-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882846>.
216. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23(1):5-17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963049>.
217. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, Leiter LA, Maheux P, Rabasa-Lhoret R, Rodger NW, Ryan EA. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):114-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175744>.

218. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010;104(6):797-802 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420752>, DOI: 10.1017/S0007114510001534.
219. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44(7):805-17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508264>.
220. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45(3):369-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914742>.
221. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1019-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382654>.
222. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31(6):954-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631839>.
223. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124(7):627-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607590>.
224. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002181 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943769>.
225. Austin GL, Ogden LG, Hill JO. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):836-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310830>.
226. Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S4-S10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187471>, DOI: 10.2337/dc12-s004.
227. Toeller M. Lifestyle Issues: Diet. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, editors. *Textbook of Diabetes*. New York: Wiley; 2010. p. 346-57, DOI: 10.1002/9781444324808.ch22.
228. Toeller M, Mann JI. Nutrition in the etiology and management of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, editors. *Type 2 Diabetes. Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008.
229. Benack E, Gerlach S, Joost HG. Stellungnahme von diabetesDE und VDBD zu Stevia. 2012 [cited: 2013 Jun 26]. Available from: http://www.vdbd.de/Verband/Stellungnahme_diabetesDE_VDBD_Stevia_17-01-12.pdf
230. Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH, Schwarz P. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health* 2011;11:119 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333011>.
231. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatas S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton AM, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M, Paulweber M, Stadlmayr A, Kedenko L, Katsilambros N, Makrilakis K, Kamenov Z, Evans P, Gilis-Januszczyńska A, Lalic K, Jotic A, Djordjevic P, Mitrijevic-Sreckovic V, Huhmer U, Kulzer B, Puhl S, Lee-Barkey YH, AlKerwi A, Abraham C, Hardeman W, Acosta T, Adler M, AlKerwi A, Barengo R, Boavida JM, Charlesworth K, Christov V, Claussen B, Cos X, Cosson E, Deceukelier S, Mitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Evans P, Felton AM, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Gilis-

- Januszewska A, Goldfracht M, Gomez JL, Greaves CJ, Hall M, Handke U, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herrebrugh L, Huber C, Huhmer U, Huttunen J, Jotic A, Kamenov Z, Karadeniz S, Katsilambros N, Khalangot M, Kissimova-Skarbek K, Kohler D, Kopp V, Kronsbein P, Kulzer B, Kyne-Grzebalski D, Lalic K, Lalic N, Landgraf R, Lee-Barkey YH, Liatis S, Lindstrom J, Makrilakis K, McIntosh C, McKee M, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Neumann A, Paiva AC, Pajunen P, Paulweber B, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Polonen A, Puhl S, Raposo F, Reinehr T, Rissanen A, Robinson C, Roden M, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Schwarz PE, Sheppard KE, Spiers S, Stemper T, Stratmann B, Szendroedi J, Szybinski Z, Tankova T, Telle-Hjellset V, Terry G, Tolks D, Toti F, Tuomilehto J, Undeutsch A, Valadas C, Valensi P, Velickiene D, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S3-36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20391306>.
232. National Institutes of Health (NIH). Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes [press release]. 2012 [cited: 2013 Jun 26]. Available from: <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>
233. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, Krakoff J, Otto A, Ryan DH, Vitolins MZ. Four-Year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated With Long-Term Success. *Obesity* (Silver Spring) 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779086>.
234. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(7):1481-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593294>.
235. Belalcazar LM, Ballantyne CM, Lang W, Haffner SM, Rushing J, Schwenke DC, Pi-Sunyer FX, Tracy RP. Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: findings from the look AHEAD study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1689-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512162>.
236. Stewart TM, Bachand AR, Han H, Ryan DH, Bray GA, Williamson DA. Body image changes associated with participation in an intensive lifestyle weight loss intervention. *Obesity* (Silver Spring) 2011;19(6):1290-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151020>.
237. Wing RR. 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(17):1566-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876408>.
238. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796131>, DOI: 10.1056/NEJMoa1212914.
239. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Steigerung der körperlichen Aktivität bei Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-06A. Version 1.0. 2011 [cited: 2013 Jun 26]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-06A_Kurzfassung_RR_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
240. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-e167 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115758>, DOI: 10.2337/dc10-9990.

241. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286(10):1218-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559268>.
242. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46(8):1071-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856082>.
243. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care 2006;29(11):2518-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065697>.
244. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2006;74(2):111-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735074>.
245. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. Diabetes Care 2005;28(1):108-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616242>.
246. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. J Appl Physiol 1995;78(1):17-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7713807>.
247. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008 Available from: <http://www.health.gov/paguidelines/report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
248. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(12):2335-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453982>.
249. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Court, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(10):1729-36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351469>.
250. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147(6):357-69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876019>.
251. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;79(3):405-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006170>.
252. Ibanez J, Gorostiaga EM, Alonso AM, Forga L, Arguelles I, Larrion JL, Izquierdo M. Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. J Diabetes Complications 2008;22(2):112-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280441>.
253. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. Diabetes Care 1998;21(8):1353-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702447>.
254. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. Sports Med 2010;40(5):397-415 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433212>.

255. König D, Deibert P, Dickhut HH, Berg A. Krafttraining bei Diabetes mellitus Typ 2. Dtsch Z Sportmed 2011;62:5-9.
256. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26(11):2977-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578226>.
257. Marcus RL, Smith S, Morrell G, Addison O, Dibble LE, Wahoff-Stice D, Lastayo PC. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. Physical Therapy 2008;88(11):1345-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801851>.
258. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304(20):2253-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098771>.
259. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc 2007;39(8):1435-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762378>.
260. Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CV. Körperliche Aktivität, Gehirngesundheit und -leistungsfähigkeit. Nervenheilkunde 2003;22(9):467-74.
261. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;119(25):3244-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506108>.
262. Desai MY, Nasir K, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. Am J Cardiol 2004;94(6):729-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15374775>.
263. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27(8):1954-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277423>.
264. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De FP, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med 2010;170(20):1794-803 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059972>.
265. Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD, Drimmer A. Cardiovascular conditioning in individuals with diabetic retinopathy. Diabetes Care 1989;12(10):740-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2612306>.
266. Albert SG, Bernbaum M. Exercise for patients with diabetic retinopathy. Diabetes Care 1995;18(1):130-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7698034>.
267. Aiello LP, Wong J, Cavallerano J, Bursell SE, Aiello LM. Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, (eds.), editors. Handbook of Exercise in Diabetes. 2nd ed. Alexandria: ADA; 2002. p. 401-13.
268. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(22):2654-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073361>.

269. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683458>.
270. Hjermann I, Velve BK, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981;2(8259):1303-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118715>.
271. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974003>, DOI: 10.1002/14651858.CD003041.pub2.
272. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319(21):1365-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3185646>.
273. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213107>.
274. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494989>.
275. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002;325(7357):188
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142305>.
276. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248(12):1465-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7050440>.
277. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321(7257):323-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926586>.
278. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(12):1359-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727225>.
279. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Tabakentwöhnung bei COPD. *Pneumologie* 2008;62:255-72.
280. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
281. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34(12):877-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1778353>.
282. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526604>.
283. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638715>.

284. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012;35(5):972-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410817>.
285. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784090>.
286. Kooy A, de JJ, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169(6):616-25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307526>.
287. Ewart RM. The case against aggressive treatment of type 2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study. *BMJ* 2001;323(7317):854-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597972>.
288. Holman A, Matthews EA, Meade T. Commentary: UKPDS is well designed and clinically important. *BMJ* 2001;323:857-88.
289. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report. Auftrag A05-07. Version 1.0. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf
290. Mühlhauser I. UKPDS - Darstellung nach Evidence-based Medicine Kriterien. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://user.meduni-graz.at/andrea.berghold/EBM/UKPDS_bewertung.pdf
291. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. *Lancet* 1998;352(9131):832-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742972>.
292. Bachmann W, Löbe A, Lacher F. Medikamentös bedingte Hypoglykämien bei Typ-II-Diabetes. *Diab Stoffw* 1995;4:83-9.
293. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002;25(11):2109-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401771>.
294. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(7):405-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14614647>.
295. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(6):364-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520604>.
296. Holstein A, Plaschke A, Hammer C, Egberts EH. Characteristics and time course of severe glimepiride- versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(2):91-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12698302>.
297. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415551>.
298. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):675-81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553106>.

299. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363(15):1410-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925543>.
300. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365(21):2002-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111719>.
301. Holstein A. Impact of renal impairment on the risk of severe hypoglycaemia associated with the use of insulin and glyburide. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1748-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372261>.
302. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156(3):218-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>.
303. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25(2):330-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11815505>.
304. Cook MN, Gorman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):995-1000
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855556>.
305. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006;49(5):930-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525843>.
306. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, Marchionni N, Mannucci E. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(6):479-84
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17385195>.
307. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335(7618):497
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761999>.
308. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959591>.
309. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4993-5002
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702526>.
310. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, Vaag A, Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843380>.

311. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53(12):2546-53
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838985>.
312. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(4):335-42
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052677>.
313. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbol EL, Kober L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32(15):1900-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471135>.
314. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010;33(6):1224-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215447>, DOI: 10.2337/dc10-0017.
315. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulfonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):302-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291340>, DOI: 10.1177/1479164112465442.
316. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008;31(8):1672-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458139>.
317. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205121>.
318. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B21-B29
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860187>.
319. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(3):228-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958121>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x.
320. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17(6):467-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757083>.
321. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034881>.
322. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2361-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065668>.
323. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070671>.

324. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617112>.
325. Heumann. Metformin Fachinformation. Stand der Information: Januar 2011. 2011 [cited: 2012 Aug 16]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
326. Senior PA. Type 2 diabetes, metformin and lactic acidosis-defining the risk and promoting safe practice. *Diabet Med* 2012;29(2):161-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978280>, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03469.x.
327. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334333>, DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
328. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):534-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440284>, DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
329. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524641>, DOI: 10.2337/db12-1686.
330. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga®, Dapagliflozin. Fachinformation, Stand November 2012. 2012 [cited: 2013 Jul 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
331. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Forxiga® (Dapagliflozin). Neue Arzneimittel. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). 2013 [cited: 2013 Jul 03]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Forxiga.pdf>
332. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5(1):e35-e48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22046219>.
333. Gross JL, Kramer CK, Leita CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, Pinto LC, Rodrigues TC, Azevedo MJ. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154(10):672-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576535>, DOI: 10.1059/0003-4819-154-10-201105170-00007.
334. Haupt E. Blutzuckersenkende Sulfonamide. Weinheim: Verl. Chemie; 1977.
335. Thoenke H, Ratzmann KP. Häufigkeit des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie. *Epidemiologische Untersuchung. Dtsch Med Wochenschr* 1989;114(15):580-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649348>.
336. Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 1977;296(14):787-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/320484>.
337. PFEIFFER EF, Schöffling K, STEIGERWALD H, TRESER G, Otto M. Das Problem des Sekundärversagens der oralen Diabetesbehandlung. *Dtsch Med Wochenschr* 1957;82(36):1528-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13473486>.

338. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007;57(539):455-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550670>.
339. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11(7):531-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203569>.
340. Sarlund H, Siitonen O, Laakso M, Pyorala K. Repeatability of C-peptide response in glucagon stimulation test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114(4):515-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3577583>.
341. Niskanen L, Karjalainen J, Sarlund H, Siitonen O, Uusitupa M. Five-year follow-up of islet cell antibodies in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34(6):402-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884898>.
342. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35(2):237-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510930>.
343. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578243>.
344. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003418 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495054>.
345. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 2):136-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554206>.
346. Yki-Jarvinen H, Nikkila K, Rygsby L. Comparison of bed-time insulin regimens in NIDDM: Metformin prevents insulin-induced weight gain. Abstract 33. *Diabetologia* 1996;39(Suppl 1):115.
347. Williams G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343(8889):95-100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903785>.
348. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997;278(20):1663-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388085>.
349. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34(3):222-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3882489>.
350. Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, Klimes I, Foley J, Unger R, Reaven GM. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984;33(7):634-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6376219>.
351. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128(3):165-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9454524>.

352. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(9):1766-77
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572116>.
353. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54(1):25-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959956>.
354. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, Straus SM, Herings RM, Stricker BH. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55(1):51-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956710>.
355. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997;19(4):656-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377611>.
356. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1337-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983281>.
357. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625575>.
358. Shukle VK, Otten N. Insulin lispro: a critical evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1999.
359. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04. Version 1.0. 2005 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf
360. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443605>.
361. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03. Version 1.1. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf
362. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81(2):184-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495286>.
363. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):371-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10872536>.
364. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1812-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873785>.

365. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003;289(17):2254-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734137>.
366. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. 2007 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
https://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloge_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf
367. Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes mellitus and human insulin. Diabetes Care 2013;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23340895>, DOI: 10.2337/dc12-1694.
368. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. Diabetes Obes Metab 2010;12(2):115-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092584>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01165.x.
369. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2009;361(18):1736-47 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850703>.
370. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Matthaes S, Kellerer M, (eds.). Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie. Version 1.0. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20110929.pdf
371. Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. Br Med J 1980;280(6214):604-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6989436>.
372. Witt MF, White NH, Santiago JV. Roles of site and timing of the morning insulin injection in type 1 diabetes. J Pediatr 1983;103(4):528-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6352884>.
373. Dimitriadis GD, Gerich JE. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. Diabetes Care 1983;6(4):374-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6352210>.
374. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6462):105-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3917700>.
375. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. Diabetes Metab 1999;25(2):157-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443327>, DOI: MDOI-DM-06-1999-25-2-0338-1684-101019-ART6.
376. Müller N, Frank T, Kloos C, Wolf G, Müller UA. Randomized 2-phases-crossover-study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with diabetes mellitus type 2 and flexible insulin therapy with human insulin. Diabetologia 2009;52:356.
377. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2010;123(3 Suppl):S12-S18
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>, DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.12.005.

378. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, Christianson TJ, Bryant SC, Guyatt GH, Perestelo-Perez LI, Stroebe RJ, Yawn BP, Yapuncich V, Breslin MA, Pencille L, Smith SA. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169(17):1560-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786674>, DOI: 10.1001/archinternmed.2009.293.
379. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154(9):602-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403054>, DOI: 10.1059/0003-4819-154-9-201105030-00336.
380. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411919>.
381. Lerch C, Richter B. Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika. *Z Allg Med* 2010;6-13, DOI: 10.3238/zfa.2010.0006.
382. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(9):814-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481127>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x.
383. Blickle JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, Jacqueminet S, Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(4):379-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087105>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00980.x.
384. Schiel R, Muller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(10):627-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058596>, DOI: 10.1055/s-2007-984445.
385. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006;23(7):736-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842477>, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01881.x.
386. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):554-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505505>.
387. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):254-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677775>.
388. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. Erratum: Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:2078.
389. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*

- 2007;357(17):1716-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890232>, DOI: 10.1056/NEJMoa075392.
390. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005;22(5):634-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842521>, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01475.x.
 391. Ponssen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000;22(6):709-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929918>, DOI: S0149-2918(00)90005-5 [pii];10.1016/S0149-2918(00)90005-5 [doi].
 392. Fritsche A, Schmulling RM, Haring HU, Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2000;37(1):13-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928231>.
 393. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, Chang D, Chatterjee DJ. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):75-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114606>.
 394. Devries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, Zychma M, Rosenstock J. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012;35(7):1446-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584132>, DOI: 10.2337/dc11-1928.
 395. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, Hoogwerf BJ, Rosenstock J. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154(2):103-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138825>, DOI: 10.1059/0003-4819-154-2-201101180-00300.
 396. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;18(8):1183-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587856>.
 397. Taskinen MR, Sane T, Helve E, Karonen SL, Nikkila EA, Yki-Jarvinen H. Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989;38(5):580-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2653929>.
 398. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990;13(6):676-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2192851>.
 399. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;12(9):623-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2507265>.
 400. Miller JL, Salman K, Shulman LH, Rose LI. Bedtime insulin added to daytime sulfonylureas improves glycemic control in uncontrolled type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(3):380-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453858>.
 401. Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S. Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. *Diabet Med* 1996;13(5):471-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737030>.
 402. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18(3):307-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555472>.

403. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937510>.
404. Puhakainen I, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Comparison of acute daytime and nocturnal insulinization on diurnal glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17(8):805-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7956622>.
405. Soneru IL, Agrawal L, Murphy JC, Lawrence AM, Abaira C. Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1993;16(6):896-901 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8325203>.
406. Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jantti C, Eriksson JG. Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15(7):831-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516500>.
407. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppala P, . Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327(20):1426-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1406860>.
408. Lotz N, Bachmann W. Kombinationstherapie. In: Mehnert H, Standl E, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme; 1999. p. 212-8.
409. Lebovitz HE, Pasmantier R. Combination insulin-sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1990;13(6):667-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2192850>.
410. Bailey TS, Mezitis NH. Combination therapy with insulin and sulfonylureas for type II diabetes. *Diabetes Care* 1990;13(6):687-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2192852>.
411. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Henderson W, Lee HS. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(8):1113-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587846>.
412. Grant PJ. The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab Rev* 1995;11 Suppl 1:S43-S50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529484>.
413. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11 Suppl 1:S57-S62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529486>.
414. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17(10):1100-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821128>.
415. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998;21(1):87-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9538975>.
416. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7623902>.
417. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(3):252-61

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070351>, DOI: DOM1187 [pii];10.1111/j.1463-1326.2009.01187.x [doi].
418. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Goldstein BJ. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):644-52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410627>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01390.x [doi].
419. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):e15-e17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477878>, DOI: S0168-8227(11)00125-2 [pii];10.1016/j.diabres.2011.03.006 [doi].
420. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012;35(2):446-54
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22275444>, DOI: 10.2337/dc11-1465.
421. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23(2):128-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433709>.
422. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517929>.
423. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, Benderly M, Adler Y, Friedensohn A, Kohanovski M, Rotzak R, Schneider H, Behar S, Motro M. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001;24(2):151-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460818>.
424. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;43(5):558-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10855529>.
425. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(3):239-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133756>.
426. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG, Safford MM, Demissie K, Lu SE, Pogach LM. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2007;30(7):1689-93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440170>.
427. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28(10):2345-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186261>.
428. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(4):497-502 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15787679>.
429. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144(12):904-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754916>.

430. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002967 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091535>.
431. Groop L, Neugebauer C. Clinical pharmacology of sulfonylureas. In: Kuhlmann J, Puls W, editors. *Oral antidiabetics. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer; 1996.
432. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martinez-Abundis E, Guilar-Salinas C, Islas-Andrade S, rechavaleta-Granell R, Gonzalez-Canudas J, Rodriguez-Moran M, Zavala-Suarez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltran-Jaramillo TJ. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009;23(6):376-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849173>.
433. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR, Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33(1):119-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9935017>.
434. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de KS, Negut C, Palisi M, Bagolin E, Tiengo A. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(3):808-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872684>.
435. Jollis JG, Simpson RJ, Jr., Cascio WE, Chowdhury MK, Crouse JR, III, Smith SC, Jr. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 1):S376-S380 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10539800>.
436. Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J, Smith HS. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42(6):1017-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678923>.
437. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86(3):247-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796836>, DOI: 10.1016/j.diabres.2009.09.008.
438. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006;174(2):169-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415461>.
439. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625575>, DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
440. European Medicines Agency (EMA). EPAR Insulin glusilin (Apidra) - Scientific discussion. London: EMA; 2005.
441. European Medicines Agency (EMA). EPAR Insulin lispro (Humalog) - Scientific discussion. London: EMA; 2005.
442. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez RG, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(6):1269-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732007>.

443. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(2):193-201 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533587>.
444. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):56-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642076>.
445. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The clinical effectiveness and cost effectiveness of long acting insulin analogues for diabetes. Technology appraisals TA 53. 2002 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA53>
446. European Medicines Agency (EMA). EPAR Insulin detemir - Scientific discussion. London: EMA; 2004.
447. European Medicines Agency (EMA). EPAR Lantus. Internationaler Freiname (INN): Insulin glargin - Scientific discussion. London: EMA; 2000.
448. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674-85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587728>, DOI: 33/7/1674 [pii];10.2337/dc10-0666 [doi].
449. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012;35(2):299-304 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266734>, DOI: 10.2337/dc11-1313.
450. Mussig K, Staiger H, Kantartzis K, Fritsche A, Kanz L, Haring HU. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignancy: is there a strategy to identify a subphenotype of patients with increased susceptibility to endogenous and exogenous hyperinsulinism? *Diabet Med* 2011;28(3):276-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309835>, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03132.x.
451. Boyle P, Koechlin A, Boniol M, Robertson C, Bota M, Bolli GB, Rosenstock J. Updated meta-analysis of cancer risk among users of insulin glargine. Poster. *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):A345.
452. Lebovitz H. Alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6:132-45.
453. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22(6):960-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372249>.
454. Santeusano F, Ventura MM, Contadini S. Efficacy and safety of two different dosages of acarbose in non-insulin dependent diabetic patients treated by diet alone. *Diabetes Nutr Metab* 2005;6:147-54.
455. Hotta N, Kakuta H, Sano T, Matsumae H, Yamada H, Kitazawa S, Sakamoto N. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabet Med* 1993;10(2):134-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458189>.
456. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103(6):483-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428831>.

457. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994;17(6):561-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8082525>.
458. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, Fucker K. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14(8):732-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1954810>.
459. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton TB, Beisswenger P, McGill JB. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995;18(6):817-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555508>.
460. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121(12):928-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7734015>.
461. Braun D, Schönherr U, Mitzkat HJ. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: A double-blind study conducted in general practice. *Endocrin Metabol* 1996;3:275-80.
462. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003639 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846673>.
463. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25(1):10-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14683737>.
464. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086760>.
465. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Hinweise auf Störungen der Leberfunktion unter Acarbose-Anwendung. *Dtsch Arztebl* 1992;89:A-1649.
466. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1515-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9589648>.
467. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17(1):20-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112185>.
468. AstraZeneca. Onglyza 2,5 mg/5 mg Filmtabletten. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Fachinformation. Stand der Information: Dezember 2011. 2011 [cited: 2012 Aug 16]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
469. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Linagliptin. 2012 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf
470. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Trajenta linagliptin. Procedure No.: EMEA/H/C/002110/0000. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf

471. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 2010 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>
472. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Onglyza. International Nonproprietary Name: saxagliptin. Procedure No. EMEA/H/C/001039. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf
473. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. 2008 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-720/2008-08-21-AMR4-SN-Vildagliptin.pdf>
474. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. 2008 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf
475. European Medicines Agency (EMA). Januvia 25 mg film-coated tablets. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf
476. European Medical Agency (EMA). Galvus: EPAR - Scientific Discussion. 2007 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000771/WC500020330.pdf
477. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006739 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425967>, DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
478. European Medicines Agency (EMA). EPAR Sitagliptin (Januvia) - Scientific discussion. 2007 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf
479. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20(4):224-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515542>, DOI: 10.1016/j.numecd.2009.03.015.
480. Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. Drugs 2006;66(15):1989-2001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100408>.
481. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006;29(12):2638-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130197>.
482. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2007;9(2):175-85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300593>.
483. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2007;9(2):166-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300592>.

484. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2):194-206
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622601>.
485. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49(11):2564-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001471>.
486. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29(12):2632-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130196>.
487. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. Horm Metab Res 2006;38(6):423-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823726>.
488. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007;76(1):132-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223217>.
489. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Informationsbrief zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit Saxagliptin (Onglyza®). 2012 [cited: 2013 Jun 26]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-198.html>
490. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Care 2011;34(11):2474-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025784>, DOI: 10.2337/dc11-1099.
491. Novartis Pharma GmbH. Galvus® 50mg Tabletten, Vildagliptin. Fachinformation, Stand Oktober 2012. 2012 [cited: 2013 Jul 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
492. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten, Saxagliptin. Fachinformation, Stand Februar 2013. 2013 [cited: 2013 Jul 03]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
493. MSD Sharp und Dohme. Januvia®, Sitagliptin. Fachinformation, Stand Dezember 2012. 2012 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
494. European Medical Agency (EMA). Trajenta: EPAR - Product Information. 2012 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf
495. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? N Engl J Med 2007;356(5):437-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267901>.
496. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab 2010;12(9):780-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20649630>, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x.
497. European Medical Agency (EMA). Komboglyze: EPAR - Summary for the public. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf
498. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies

- MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1463-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228402>.
499. Fuhlerdorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, Mackay P, Shymko R, Carr RD. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47(3):345-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519738>.
500. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(4):518-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857945>.
501. Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM, Nattrass M. Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(3):225-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784228>.
502. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1660-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092289>.
503. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000;23(3):349-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868864>.
504. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(1):119-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333912>.
505. Massi-Benedetti M, Damsbo P. Pharmacology and clinical experience with repaglinide. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(4):885-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060717>.
506. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0. 2009 [cited: 2013 Jul11]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Kurzfassung_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
507. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, Strange P, Brodows RG. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1897-903 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802740>.
508. Landgraf R, Bilo HJG. Repaglinide vs glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetologia* 1997;40:A321.
509. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(3):463-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097930>.
510. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(2):97-120 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14748619>.

511. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43(3):155-66
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369424>.
512. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27(6):1265-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161773>.
513. Grossman SL, Lessem J. Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Investig Drugs* 1997;6(8):1025-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15989661>.
514. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16(3):179-92
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227562>.
515. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, Whitcomb RW. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997;46(3):433-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032099>.
516. Hanefeld M, Göke B. Combining pioglitazone with sulfonylurea or metformin in the management of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:S256-6.
517. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(13):1695-702 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755495>.
518. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214598>.
519. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1772-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466227>.
520. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2097-104
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505122>.
521. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le WM, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108(23):2941-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662691>.
522. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9541):1096-105
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997664>.
523. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30(8):2148-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536074>.

524. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357(1):28-38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551159>.
525. Thomas ML, Lloyd SJ. Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):123-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11197573>.
526. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1305-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264176>.
527. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Takeda Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme. Rote-Hand-Brief vom 28. März 2007. 2007 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2007/54-20070402.pdf>
528. Wolfe SM, Lurie P, Barbehenn E. Citizen's petition to immediately require class labeling for the diabetes drugs troglitazone (Rezulin), rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos). 2000 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.citizen.org/documents/1514.pdf>
529. Hoeft S, Vogel A, Kellerer M. Multiorganversagen mit Lactatazidose unter Metformin und Glitazontherapie. *Diabetologie Stoffwechsel* 2006;1:151-4.
530. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Tödliches Leberversagen unter Pioglitazon. UAW-News - International. 2006 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2006/771_200603311.pdf
531. Chase MP, Yarze JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):502-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11866308>.
532. May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002;136(6):449-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900497>.
533. Maeda K. Hepatocellular injury in a patient receiving pioglitazone. *Ann Intern Med* 2001;135(4):306 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511159>.
534. Freid J, Everitt D, Boscia J. Rosiglitazone and hepatic failure. *Ann Intern Med* 2000;132(2):164 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644281>.
535. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000;132(2):121-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644273>.
536. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132(2):118-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644272>.
537. Elkinson S, Keating GM. Lixisenatide: first global approval. *Drugs* 2013;73(4):383-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558600>, DOI: 10.1007/s40265-013-0033-3.
538. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498508>, DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
539. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33(2):187-215 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323472>, DOI: 10.1210/er.2011-1052.

540. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236411>.
541. Henry RR, Buse JB, Sesti G, Davies MJ, Jensen KH, Brett J, Pratley RE. Efficacy of antihyperglycemic therapies and the influence of baseline hemoglobin A(1C): a meta-analysis of the liraglutide development program. *Endocr Pract* 2011;17(6):906-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22193143>.
542. European Medical Agency (EMA). Byetta: EPAR Product Information. 2012 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf
543. Lilly. Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Fachinformation. Stand der Information: Juni 2011. 2011 [cited: 2012 Aug 15]. Available from: <http://www.fachinfo.de>
544. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH, Kim DD, Maggs DG. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(6):483-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634116>.
545. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855571>.
546. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092-100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855572>.
547. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504997>.
548. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Daring M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1163-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930006>.
549. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373(9662):473-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819705>.
550. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372(9645):1240-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782641>, DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61206-4.
551. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):431-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580422>, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60590-9.

552. Diamant M, Van GL, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375(9733):2234-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609969>, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60406-0.
553. Christensen M, Knop FK, Vilsboll T, Holst JJ. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(4):549-57
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21391833>, DOI: 10.1517/13543784.2011.562191.
554. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Exenatide (marked as Byetta). FDA Alert 10/2007. Silver Spring: FDA; 2007.
555. European Medicines Agency (EMA). Victoza liraglutide. EPAR summary for the public. EMEA/H/C/1026. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001026/WC500050013.pdf
556. Food and Drug Administration (FDA). Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm>
557. Novo Nordisk Inc. Victoza® (liraglutide [rDNA origin] injection). 2011 [cited: 2012 Jul 18]. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022341s004lbl.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=victoza&utm_content=7
558. Joffe H, Parks M. FDA Briefing Materials. Liraglutide. Background Memorandum. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf>
559. Parola A. FDA Briefing Materials. Liraglutide. Pharmacology/Toxicology Review of Thyroid c-cell Tumors in Rats and Mice. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf>
560. Parola T. Victoza (liraglutide injection): Human Relevance of Rodent Thyroid C-cell Tumors. Novo Nordisk A/S. NDA 22-341. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, 2. April 2009. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151129.pdf>
561. Mahoney KM, Derr J. Victoza® (liraglutide injection): Major Adverse Cardiovascular Events, Thyroid Cancer, and Calcitonin. Novo Nordisk: New Drug Application 22 22-341. 2009 [cited: 2013 Jul 04]. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151147.pdf>
562. Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013;36(7):2126-32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645884>, DOI: 10.2337/dc12-2504.
563. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36(7):2118-25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645885>, DOI: 10.2337/dc12-2713.
564. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, Festa A, Kiljanski J, Sapin H, Trautmann M, Scherthaner G. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of

- glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9833):2270-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683137>, DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60479-6.
565. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Exenatide (Byetta). Wirkstoff aktuell. 2007 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003753714>
566. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23. Version 1.0. 2007 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf
567. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. 2008 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf
568. Skalioudas S, Hatzikostas H, Lamropoulou N. Comparative clinical study of homeopathic and allopathic treatment in diabetes mellitus type II. In: *Proceedings of the 43rd Congress of the International Homoeopathic Medical League*. Athens, May 22-26. 1988. p. 549-56.
569. Deng R. A review of the hypoglycemic effects of five commonly used herbal food supplements. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2012;4(1):50-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329631>.
570. Ammon HPT. Zimt bei Typ-2-Diabetes: diabetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel. *Diabetologie Stoffwechsel* 2008;3(5):296-300.
571. Khan A, Safdar M, li Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3215-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633804>.
572. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* 2006;36(5):340-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634838>, DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01629.x.
573. Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009;22(5):507-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734396>, DOI: 10.3122/jabfm.2009.05.080093.
574. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr* 2006;136(4):977-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549460>.
575. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):64-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19939489>, DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.013.
576. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(2):87-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088077>.
577. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009;3(3):131-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782016>, DOI: 10.1016/j.pcd.2009.08.007.
578. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):64-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19939489>.

579. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373(9677):1798-807 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465235>.
580. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32(6):1119-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429873>.
581. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154(4):268-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320942>.
582. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;154(4):260-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320941>.
583. Dhatriya K, Flanagan D, Hilton L, Kilvert A, Levy N, Rayman G, Watson B. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards. 2011 [cited: 2013 Jul 04]. Available from: <http://www.diabetes.org.uk/Documents/Professionals/Reports%20and%20statistics/Management%20of%20adults%20with%20diabetes%20undergoing%20surgery%20and%20elective%20procedures%20-%20improving%20standards.pdf>
584. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):340-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978840>, DOI: 10.1016/j.diabres.2011.09.012.
585. Rinnert K. Diabetes in der Arbeitswelt. *Diabetologie* 2012;(8):167-75.
586. Gräcmann N, Albrecht M, Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW; 2009 (Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Mensch und Sicherheit; M 115). Available from: http://www.bast.de/cln_033/nn_42640/SharedDocs/Publikationen/Begutachtungsleitlinien.
587. Richtlinie 2009/113/EG der Kommission vom 25. August 2009 zur Änderung der Richtlinie 2006/126/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über den Führerschein. 2009 [cited: 2013 Jun 04]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:223:0031:0035:DE:PDF>
588. Richtlinie 2006/126/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Führerschein (Neufassung). 2006 [cited: 2013 Jun 04]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:403:0018:0060:DE:PDF>
589. Scherbaum WA, Kiess W, (eds.), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I, Gastes U, Grünekle D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller UA, Zeyfang A. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). *Diabetes Stoffwechsel* 2004;(13):31-56.
590. Zeyfang A. Diabetes im Alter - Werden die Patienten überfordert? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(20):1159-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705538>.
591. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-S280 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694461>.
592. Zeyfang A, Braun A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - Teil 1. *Diabetologie* 2011;(7):57-60.

593. Zeyfang A, Braun A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - Teil 2. Diabetologe 2011;(7):139-42.
594. AOK Rheinland Hamburg, BKK Landesverband NRW, Innungskrankenkasse Nordrhein, Landwirtschaftliche Krankenkasse NRW, Knappschaft, BARMER Ersatzkasse, Deutsche Angestellten-Krankenkasse, Techniker Krankenkasse, KKH-Allianz, Gmünder ErsatzKasse (GEK), Hanseatische Krankenkasse (HEK), Hamburg Münchener Krankenkasse, Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. 2010 [cited: 2013 Jul 17]. Available from: http://www.kvno.de/downloads/vertraege/dmp_diab2_vertrag.pdf
595. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009. 2009 [cited: 2011 Aug 04]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-353/2009-07-01-RSAV20.pdf>
596. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2009 [cited: 2010 Aug 23]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>
597. BKK Bundesverband. Sozialversicherungsgesetze 2011. Kompaktausgabe. SGB IV, V, IX, XI und Verträge. Stand: 1. Januar 2011. Essen: CW Haarfeld; 2007.
598. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. 20. RSA-ÄndV vom 23.06.2009. 2009 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-352/2009-07-01-RSAV20.pdf>
599. Drabik A, Sawicki PT, Muller D, Passon A, Stock S. Die Methoden der Evaluation von Disease Management Programmen im Kontrollgruppendesign am Beispiel Diabetes mellitus - Eine systematische Übersicht. Gesundheitswesen 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454226>.
600. Gerlach FM, Beyer M, Saal K, Peitz M, Gensichen J. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker - Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 2: Chronic Care-Modell und Case Management als Grundlagen einer zukunftsorientierten hausärztlichen Versorgung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2006;100(5):345-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955620>.
601. Gerlach FM, Beyer M, Muth C, Saal K, Gensichen J. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker - Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 1: Chronische Erkrankungen als Herausforderung für die hausärztliche Versorgungspraxis. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2006;100(5):335-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955619>.
602. Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. Berlin: BÄK; 2006 [cited: 2012 Mär 13]. Available from: <http://www.baek.de/page.asp?his=1.100.1143>
603. Kapell A. EDV-gestützte Diabetes-Dokumentation. Dtsch Arztebl/PraxisComp 1999;(3):8-10.
604. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.
605. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 1988 [cited: 2012 Mrz 20]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgb_5/index.html

606. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX) Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 22.12.2008 I 2959. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgeb_9/index.html
607. AOK Bundesverband. Was sind Qualitätsindikatoren? In: AOK Bundesverband, editor. Qualitätsindikatoren der AOK für Arztnetze. Bonn: 2002. p. 10-9.
608. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009 (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
609. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Langfassung. Version 1.13. 2006 Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>, DOI: 10.6101/AZQ/000041.