

# Diabetologie und Stoffwechsel

*Supplement*

**S2**

Oktober 2023  
Seite S81–S480  
18. Jahrgang

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

Offizielles Organ  
der Deutschen  
Diabetes Gesellschaft

**DDG** Deutsche  
Diabetes  
Gesellschaft

**PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG**

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen  
der Deutschen  
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von  
M. Kellerer  
K. Müssig  
im Auftrag der DDG*

▪ **Aktualisierte Version 2023**

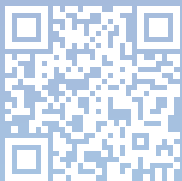
 **Thieme**

# eRef

Mehr wissen. Besser entscheiden.  
Ein Mediziner\*innen-Leben lang.

Die medizinische Wissensplattform eRef unterstützt Sie ab Tag 1 der Weiterbildung, während Klinik-Rotationen bis zur bestandenen Facharztprüfung und darüber hinaus.

Mit intelligent verknüpften, interdisziplinären und leitlinienbasierten Inhalten. Am PC, Tablet und Smartphone. Angepasst an Ihr individuelles Wissenslevel. Für den gezielten und nachhaltigen Aufbau Ihres Fachwissens – ein Mediziner\*innen-Leben lang.



[eref-testen.thieme.de](http://eref-testen.thieme.de)

# Diabetologie und Stoffwechsel

## Schriftleitung

Baptist Gallwitz, Tübingen  
Karsten Müssig, Georgsmarienhütte  
Robert Ritzel, München  
Jochen Seufert, Freiburg  
Cora Weigert, Tübingen

## Beiräte

Matthias Blüher, Leipzig  
Matthias Kaltheuner, Leverkusen  
Olga Kordonouri, Hannover  
Hendrik Lehnert, Salzburg  
Juris J. Meier, Bochum  
Martin Merkel, Hamburg  
Nikolaos Papanas, Xanthi (Griechenland)  
Katharina Andrea Schütt, Aachen  
Jochen Seißler, München  
Norbert Stefan, Tübingen  
Julia Szendrödi, Heidelberg

**Impact Factor: 0,7**

## Offizielles Organ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

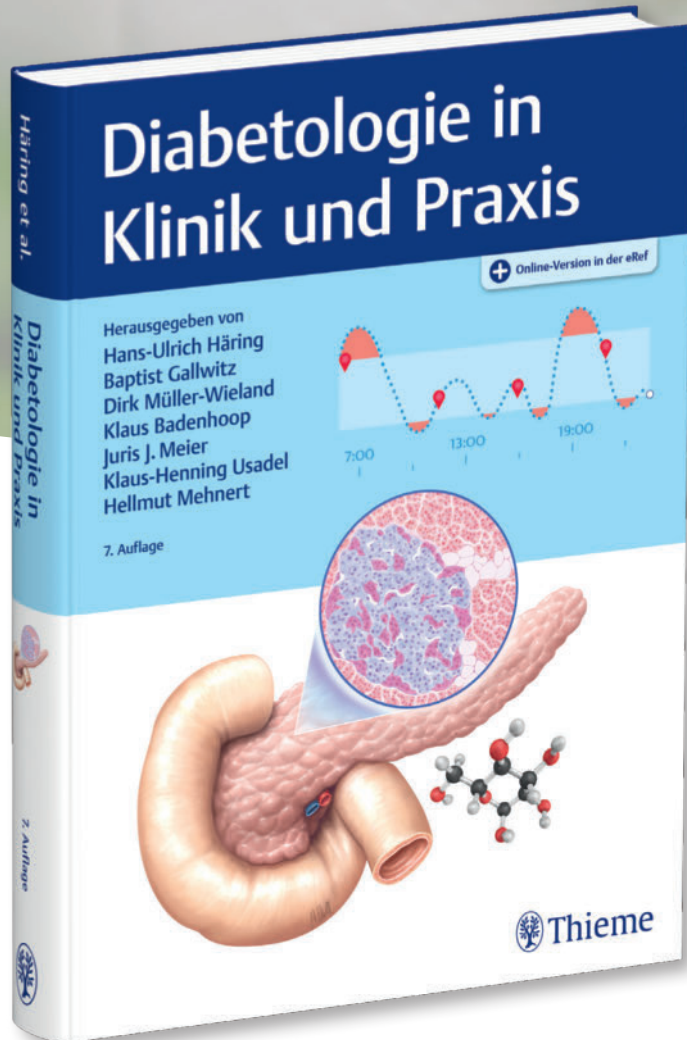
**DDG** Deutsche  
Diabetes  
Gesellschaft



## Verlag

**Georg Thieme Verlag KG**  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
[www.thieme.de/dus](http://www.thieme.de/dus)  
[www.thieme-connect.de/products](http://www.thieme-connect.de/products)

# Jetzt wieder topaktuell!



## Ein Gesamtüberblick – evidenzbasiert und leitlinienorientiert:

- Neueste Therapiestrategien und Behandlungsempfehlungen für den klinischen Alltag.
- Umfassende diagnostische Möglichkeiten.
- Anschauliche Grafiken zu Diagnostik und Therapie.
- Mit vielen Praxistipps.

## Lösungskonzepte für die Diabetestherapie:

- Organkomplikationen und Diabetesfolgen vorbeugen und zuverlässig therapieren.
- Die Bedeutung der digitalen Transformation und Diabetestechnologie für die Therapie des Diabetes.
- Berücksichtigung sozial- und arbeitsrechtlicher Aspekte sowie psychologischer und gesundheitspolitischer Gesichtspunkte.

Buch + Online-Version in der  
eRef ISBN 978 3 13 242891 1  
262,99 € [D]

# Diabetologie und Stoffwechsel

## Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

### Aktualisierte Version 2023

Koordination und Redaktion:

Prof. Dr. Monika Kellerer, Stuttgart

Prof. Dr. Karsten Müssig, Georgsmarienhütte

Im Auftrag des Vorstandes der Deutschen  
Diabetes Gesellschaft (DDG)

### Präsident

Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen

### Past Präsident

Prof. Dr. Andreas Neu, Tübingen

### Vizepräsidentin

Prof. Dr. Julia Szendrödi, Heidelberg

### Schatzmeister

Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg

### Pressesprecher

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

### Vorstandsmitglieder

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

Prof. Dr. Martin Heni, Ulm

Prof. Dr. Karsten Müssig, Georgsmarienhütte

Dr. Dorothea Reichert, Landau

PD Dr. Kilian Rittig, Berlin

Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg

Dr. Tobias Wiesner, Leipzig

### Geschäftsführerin

Barbara Bitzer, Berlin

[www.thieme.de/fz/dus](http://www.thieme.de/fz/dus)

[www.thieme-connect.de/products](http://www.thieme-connect.de/products)

# ALLE RELEVANTEN INFORMATIONEN GRIFFBEREIT IN DEINER KITTELTASCHE



Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Bei Lieferungen außerhalb (D) werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Georg Thieme Verlag KG, Sitz- und Handelsregister Stuttgart, HRB 3499.  
Foto © Thieme/ Kirsten Oborny

**Schnell nachschlagen, kurz orientieren,  
kein überflüssiges Ballastwissen.**

Hier findest du kurzerhand alle entscheidenden Informationen für das „Überleben“ auf Station:

- diagnostische Verfahren, Arbeitstechniken und Therapieprinzipien
- die wichtigsten Leitsymptome und den Weg zur richtigen Diagnose
- relevante internistische Informationen zu Krankheitsbildern sowie Erkrankungen der Neurologie und Dermatologie
- sämtliche maßgeblichen Medikamente und Wirkstoffe zum Nachschlagen

Die klare Struktur hilft dir, gezielt zu suchen und liefert schnelle Antworten auf deine Fragen.

Buch + Online-Version in der eRef  
ISBN 978 3 13 244480 5  
ca. 61,99 € [D]

[shop.thieme.de](http://shop.thieme.de)



 **Thieme**

# Diabetologie und Stoffwechsel

Oktober 2023 · 18. Jahrgang · Supplement 2 · Seite S81–S480

## S87 **Vorwort**

**Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft** Karsten Müssig, Monika Kellerer, Andreas Fritsche

## DDG-Praxisempfehlungen

**S89 Grundlagen des Diabetesmanagements** Bernhard Kulzer, Jens Aberle, Thomas Haak, Matthias Kaltheuner, Jens Kröger, Rüdiger Landgraf, Monika Kellerer

## S100 **Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2023**

Stefan Pleus, Andrea Tytko, Rüdiger Landgraf, Lutz Heinemann, Christoph Werner, Dirk Müller-Wieland, Anette-Gabriele Ziegler, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann, Helmut Kleinwechter, Erwin Schleicher, Matthias Nauck, Astrid Petersmann

## S114 **Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes**

Sandra Schlüter, Dorothee Deiss, Bernhard Gehr, Karin Lange, Simone von Sengbusch, Andreas Thomas, Ralph Ziegler, Guido Freckmann

## S136 **Therapie des Typ-1-Diabetes – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage)**

Thomas Haak, Stefan Gözl, Andreas Fritsche, Martin Füchtenbusch, Thorsten Siegmund, Elisabeth Schnellbacher, Harald H. Klein, Til Uebel, Diana Droßel

## S148 **Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter**

Martin Holder, Thomas Kapellen, Ralph Ziegler, Jutta Bürger-Büsing, Thomas Danne, Axel Dost, Reinhard W. Holl, Paul-Martin Holterhus, Beate Karges, Olga Kordonouri, Karin Lange, Susanne Müller, Klemens Raile, Roland Schweizer, Simone von Sengbusch, Rainer Stachow, Verena Wagner, Susanna Wiegand, Andreas Neu

## S162 **Therapie des Typ-2-Diabetes**

Rüdiger Landgraf, Jens Aberle, Andreas L. Birkenfeld, Baptist Gallwitz, Monika Kellerer, Harald H. Klein, Dirk Müller-Wieland, Michael A. Nauck, Tobias Wiesner, Erhard Siegel

**S218 Diabetes und Schwangerschaft** Michael Hummel, Martin Füchtenbusch, Wilgard Battefeld, Christoph Bühner, Tanja Groten, Thomas Haak, Franz Kainer, Alexandra Kautzky-Willer, Andreas Lechner, Thomas Meissner, Christine Nagel-Reuper, Ute Schäfer-Graf, Thorsten Siegmund

## S228 **Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-008)**

Ute Schäfer-Graf, Katharina Laubner, Sandra Hummel, Ulrich Gembruch, Tanja Groten, Franz Kainer, Melita Grieshop, Dagmar Bancher-Todesca, Mila Cervar-Zivakovic, Irene Hösl, Matthias Kaltheuner, Reinhold Gellner, Alexandra Kautzky-Willer, Christoph Bühner

**S239 Diabetes mellitus im Alter** Andrej Zeyfang, Jürgen Wernecke, Anke Bahrmann

## S250 **Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus**

Diana Rubin, Anja Bosy-Westphal, Stefan Kabisch, Peter Kronsbein, Karsten Müssig, Marie-Christine Simon, Astrid Tombek, Katharina S. Weber, Thomas Skurk

## S270 **Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus**

Thomas Skurk, Anja Bosy-Westphal, Arthur Grünerbel, Stefan Kabisch, Winfried Keuthage, Peter Kronsbein, Karsten Müssig, Helmut Nussbaumer, Andreas F. H. Pfeiffer, Marie-Christine Simon, Astrid Tombek, Katharina S. Weber, Diana Rubin

## S305 **Adipositas und Diabetes**

Jens Aberle, Anne Lautenbach, Svenja Meyhöfer, Sebastian M. Meyhöfer, Markus Menzen, Lars Selig, Knut Mai, Matthias Blüher

## S314 **Diabetes, Sport und Bewegung**

Katrin Esefeld, Stephan Kress, Meinolf Behrens, Peter Zimmer, Michael Stumvoll, Ulrike Thurm, Bernhard Gehr, Martin Halle, Christian Brinkmann

**S324 Diabetes und Fettleber** Norbert Stefan, Michael Roden

- S330 Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus – Eine gemeinsame Stellungnahme der Kommission Fettstoffwechsel sowie der AG Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Sektion Diabetes, Adipositas und Stoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der AG Herz und Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der gemeinsamen AG Herz – Hormone – Diabetes der DGK, DGE und DDG** Klaus G. Parhofer, Andreas L. Birkenfeld, Wilhelm Krone, Michael Lehrke, Nikolaus Marx, Martin Merkel, Katharina S. Schütt, Andreas Zirlik, Dirk Müller-Wieland
- S337 Diabetes mellitus und Herz** Katharina Schütt, Thomas Forst, Andreas L. Birkenfeld, Andreas Zirlik, Dirk Müller-Wieland, Nikolaus Marx
- S342 Nephropathie bei Diabetes** Ludwig Merker, Thomas Ebert, Erwin Schleicher, Martina Guthoff, Berend Isermann
- S348 Diabetische Retinopathie und Makulopathie** Hans-Peter Hammes, Klaus Dieter Lemmen, Bernd Bertram
- S355 Diabetische Neuropathie** Dan Ziegler, Jutta Keller, Christoph Maier, Jürgen Pannek
- S370 Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus – Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)** Bernd Balletshofer, Dittmar Böckler, Holger Diener, Jörg Heckenkamp, Wulf Ito, Marcus Katoh, Holger Lawall, Nasser Malyar, Hui Jing Qiu, Peter Reimer, Kilian Rittig, Markus Zähringer
- S381 Diabetisches Fußsyndrom** Stephan Morbach, Michael Eckhard, Armin Koller, Ralf Lobmann, Eckhard Müller, Heinrich Reike, Alexander Risse, Gerhard Rümenapf, Maximilian Spraul
- S393 Diabetes und Straßenverkehr** Oliver Ebert, Barbara Bohn, Bernd Bertram, Barbara Buchberger, Hermann Finck, Jürgen Hoß, Peter Hübner, Laura Krabbe, Bernhard Kulzer, Eva Küstner, Bernhard Lachenmayr, Klaus-Dieter Lemmen, Friedhelm Petry, Kurt Rinnert, Markus Salomon, Wolfgang Schütt, Reinhard W. Holl, Stephan Maxeiner, Wolfgang Wagener
- S411 Psychosoziales und Diabetes** Bernhard Kulzer, Christian Albus, Stephan Herpertz, Johannes Kruse, Karin Lange, Florian Lederbogen, Frank Petrak
- S428 Diabetes und Migration** Sebahat Şat, Kadriye Aydınoç-Tuzcu, Faize Berger, Alain Barakat, Ina Danquah, Karin Schindler, Peter Fasching
- S449 Empfehlungen zur Ernährungsprävention des Typ-2-Diabetes mellitus** Thomas Skurk, Arthur Grünerbel, Sandra Hummel, Stefan Kabisch, Winfried Keuthage, Karsten Müssig, Helmut Nussbaumer, Diana Rubin, Marie-Christine Simon, Astrid Tombek, Katharina S. Weber
- S466 Gesundheits-Pass Diabetes** Bernhard Kulzer
- S471 FINDRISK – Test für Diabetesrisiko** Peter Schwarz
- S475 Dife – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST**
- S480 Impressum**



## Vorwort

### Autorinnen/Autoren

Karsten Müssig<sup>1</sup>, Monika Kellerer<sup>2</sup>, Andreas Fritsche<sup>3</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Niels-Stensen-Kliniken Franziskus-Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte, Deutschland
- 2 Zentrum für Innere Medizin I, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 3 Klinik für Innere Medizin IV – Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

### Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S87

DOI 10.1055/a-2120-2343

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Niels-Stensen-Kliniken Franziskus-Hospital Harderberg, Alte Rothenfelder Str. 23, 49124 Georgsmarienhütte, Deutschland  
karsten.muessig@niels-stensen-kliniken.de

## Liebe Leserinnen und Leser,

anlässlich der Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) möchten wir Ihnen in gewohnter Weise eine Aktualisierung der „Praxisempfehlungen“ unseres Fachbereichs in dem vorliegenden Supplement von *Diabetologie und Stoffwechsel* für Ihre tägliche Arbeit am Patienten an die Hand geben. Die Herbsttagung findet in diesem Jahr in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin unter dem Motto „Appetit auf Gesundheit“ statt. Die große Bedeutung der Ernährung bei der Prävention und Behandlung des Diabetes wird auch daran deutlich, dass sich nun neben den beiden Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes eine weitere von dem Ausschuss für Ernährung erstellte Empfehlung der Ernährungsprävention des Typ-2-Diabetes widmet. Damit findet sich in inzwischen 28 Praxisempfehlungen bzw. Kurzfassungen von evidenzbasierten Leitlinien die Diabetologie in ihrer gesamten Breite dargestellt. Das Spektrum der Beiträge reicht von den Grundlagen des Diabetesmanagements bis hin zu den (angesichts der weiterhin hohen Dunkelziffer von an Diabetes Erkrankten außerordentlich wichtigen) Screening-Instrumenten FINDRISK und dem Deutschen Diabetes-Risiko-Test. Um Ihnen als Leserinnen und Leser einen noch schnelleren Überblick über die Aktualisierungen zu ermöglichen, sind Infokästen mit den wichtigsten Änderungen den Kapiteln vorangestellt.

Hinweise zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes fanden sich bisher in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur diabetischen Nephropathie. Diese ist aktuell in Überar-

beitung. Bis zum Vorliegen der Neufassung verweisen wir auf die Praxisempfehlung Diabetische Nephropathie sowie auf die Empfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S158–S190).

Allen Autorinnen und Autoren sowie den beteiligten Gremien der DDG danken wir für ihre Beiträge bei der Erstellung und Aktualisierung der Praxisempfehlungen und Leitlinien. Nur durch ihr Engagement und ihre Expertise ist es der DDG möglich, den aktuellen medizinischen Standard in der Diabetologie zu definieren und abzubilden. Allen Nutzerinnen und Nutzern möge diese Ausgabe der Praxisempfehlungen eine verlässliche Hilfestellung in ihrer täglichen Arbeit sein und zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Diabetes beitragen.

Leider hat der große Erfolg der Praxisempfehlungen mit einer wachsenden Zahl an Beiträgen auch seine Kehrseite. Angesichts der über die Jahre hinweg erheblich gestiegenen Setz- und Druckkosten, aber auch aus Nachhaltigkeitsgründen hat der DDG-Vorstand entschieden, dass es ab dem kommenden Jahr keine Druckversion, sondern nur noch eine Onlineversion geben soll, die natürlich frei zugänglich sein wird. Auch wenn wir um die Beliebtheit der Druckausgabe wissen, hoffen wir, dass Sie Verständnis für die getroffene Entscheidung haben werden.

Monika Kellerer, Karsten Müssig, Andreas Fritsche  
Herausgeber im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft

# Durchstarten in der Allgemeinmedizin



Dieses Buch liefert den roten Faden für Ihren Einstieg in die Hausarztmedizin. Sie erhalten fundierte Informationen zum Berufsbild, den Arbeitsbereichen und Arbeitsgrundlagen, den rechtlichen Grundlagen und aktuelle Informationen zur Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin.

Neu in der 9. Auflage:

- Neue Kapitel zu Videosprechstunde und Digitalisierung
- neue Beiträge zu den Rechtsgrundlagen
- Erweiterung der Tertiärprävention und diverser Therapieverfahren
- Aufnahme neuer Krankheitsbilder

Ideales Nachschlagewerk und Repetitorium zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung Allgemeinmedizin.

Buch + Online-Version in der eRef

ISBN 978 3 13 243593 3

129,99 € [D]

**NEU**

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Bei Lieferungen außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Georg Thieme Verlag KG, Sitz- und Handelsregister Stuttgart, HRA 3499.

[shop.thieme.de](http://shop.thieme.de)



 **Thieme**

# Grundlagen des Diabetesmanagements

## Autoren

Bernhard Kulzer<sup>1</sup>, Jens Aberle<sup>2</sup>, Thomas Haak<sup>3</sup>, Matthias Kalthéuner<sup>4</sup>, Jens Kröger<sup>5</sup>, Rüdiger Landgraf<sup>6</sup>, Monika Kellerer<sup>7</sup>

## Institute

- 1 Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim, Universität Bamberg, Deutschland
- 2 Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas Centrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 3 Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland
- 4 dialev, Diabetes Zentrum, Innere- und Allgemeinmedizin, Leverkusen, Deutschland
- 5 diabetesDE-Deutsche Diabetes-Hilfe, Berlin, Deutschland
- 6 Deutsche Diabetes Stiftung, Düsseldorf, Deutschland
- 7 Zentrum für Innere Medizin, Marienhospital, Stuttgart, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S89–S99

DOI 10.1055/a-2075-9798

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2021;

16 (Suppl 2): S99–S109. doi: 10.1055/a-1590-7867

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernhard Kulzer

Diabetes Zentrum Mergentheim

Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim,

Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim,

Deutschland

kulzer@diabetes-zentrum.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Therapieziele des Diabetes

Diabetes ist eine chronische Erkrankung, die Menschen mit Diabetes bei der Therapie tagtäglich vor erhebliche Herausforderungen stellt. Neben der medikamentösen Therapie spielt das Therapieverhalten des Menschen mit Diabetes für die Prognose der Erkrankung eine bedeutsame Rolle. Es gilt daher in der Diabetestherapie gemeinsam mit dem Menschen mit Diabetes unter Einbezug einer Vielzahl von biologischen, somatischen, sozialen und verhaltensbezogenen Faktoren Therapieziele zu formulieren und die Betroffenen bestmöglich bei deren Umsetzung in ihrem persönlichen Lebensumfeld und ihrem Selbstmanagement zu unterstützen.

Die wichtigsten übergeordneten Therapieziele bei Diabetes werden sowohl in den evidenzbasierten Leitlinien Typ-1- und Typ-2-Diabetes [1, 2], als auch der DMP-Anforderungsrichtlinie (DMP-A-RL) [3] beschrieben.

- **Erhalt bzw. Verbesserung der durch Diabetes beeinträchtigten Lebensqualität:** Für Menschen mit Diabetes stellt der Erhalt der Lebensqualität das wichtigste Ziel der Diabetestherapie dar. Dies bedeutet, trotz und mit Diabetes physisch und psychisch weitgehend gesund zu bleiben, die eigenen Lebensziele verwirklichen zu können und sozial integriert zu sein – ohne wichtige Einbußen in den für Menschen wichtigen

Lebensbereichen wie beispielsweise Familie/Beziehung, Beruf, Interessen, Freizeit etc. hinnehmen zu müssen. Studienergebnisse zeigen relativ übereinstimmend, dass diese für Menschen mit Diabetes bedeutsamen Ziele weltweit bislang nicht erreicht werden [5, 6].

- **Vermeidung von Symptomen der Erkrankung:** Erhöhte, erniedrigte oder auch stark schwankende Glukosewerte (erhöhte Glukosevariabilität) können zu Symptomen wie verstärktem Harndrang (Polyurie), starkem Durstgefühl (Polydipsie), Abgeschlagenheit, Schwäche und Müdigkeit führen. Zu den Symptomen, die im Rahmen der Therapie vermieden werden sollten, zählen auch trockene oder juckende Haut, neuropathische Symptome sowie Schwankungen der Linsenbrechkraft durch osmotische Effekte von erhöhten Glukosewerten.
- **Vermeidung von Akutkomplikationen:** Nebenwirkungen der antihyperglykämischen Therapie, insbesondere Hypoglykämien – vor allem schwere Unterzuckerungen, bei denen Betroffene auf Fremdhilfe (z. B. durch Angehörige oder medizinisches Personal) angewiesen ist – sowie schwere hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen (z. B. mit diabetischer Ketoazidose) sollten wegen der damit verbundenen Belastungen und Gefährdungen für den Menschen mit Diabetes sowie den damit verbundenen gesundheitlichen, in Einzelfällen sogar letalen Risiken vermieden werden.
- **Vermeidung von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen:** Dies betrifft vor allem die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeschäden, insbesondere die Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz

mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und ischämischen Schlaganfall. Ziel ist auch die Vermeidung von Neuropathien und des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und Amputationen.

- **Vermeidung von diabetesassoziierter erhöhter Morbidität und Mortalität:** Ein wesentliches Ziel ist die Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität bei Diabetes. Anhand der Daten von 65 Millionen bundesdeutschen Versicherten konnte die Exzessmortalität aufgrund des Diabetes in Deutschland auf 174.627 Menschen abgeschätzt werden. Insgesamt waren in dieser Untersuchung 21 % aller Todesfälle in Deutschland mit Diabetes assoziiert [7].

Bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus sollen die Therapieziele stets in Absprache mit dem Betroffenen festgelegt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Therapieziele zwischen Menschen mit Diabetes und dem Arzt/Ärztin dem Diabetesteam differieren können. Während bei Menschen mit Diabetes oft der „Erhalt der Lebensqualität“ und die „Vermeidung von Akutkomplikationen“ als wichtigste Therapieziele genannt werden, stehen für Ärzte oft die Ziele „Vermeidung von diabetesassoziierter erhöhter Mortalität“ und „Vermeidung von Folgeerkrankungen“ im Vordergrund. Die individuell mit den Menschen mit Diabetes vereinbarten Therapieziele sollen im Laufe der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen weiterverfolgt oder angepasst werden [2].

### Unterschiedliche Kategorien von Therapiezielen

Die Leitliniengruppe der NVL Typ-2-Diabetes [2] schlägt nach Elwyn et al. [8] vor, die Therapieziele in drei Kategorien einzuteilen:

- **Übergeordnete Lebensziele:** Darunter werden generelle Ziele von Menschen wie z. B. Autonomie, Selbstbestimmtheit, Teilhabe am Leben, Erhalt der Gesundheit oder Lebensqualität verstanden. Eine mögliche Frage zu den übergeordneten Lebenszielen könnte lauten: *„Wenn Sie an Ihren Diabetes denken, was ist Ihnen dann für Ihr Leben besonders wichtig?“*
- **Funktionsbezogene Ziele:** Damit sind Ziele gemeint, die darauf abzielen, funktionale Beeinträchtigungen, die ein selbstbestimmtes und gesundes Leben beeinträchtigen, zu verhindern bzw. zu vermindern wie z. B. die Behandlung einer Funktionseinschränkung, die Förderung von Aktivitäten des täglichen Lebens, die Verbesserung sportlicher Aktivitäten, der kognitiven Leistungsfähigkeit oder auch der Arbeitsfähigkeit, der Erhalt des Arbeitsplatzes. Eine Frage zu den funktionsbezogenen Zielen könnte beispielhaft so formuliert werden: *„Was treibt Sie an, sich gut um Ihren Diabetes zu kümmern – was wollen Sie damit in Ihrem Alltagsleben erreichen?“* oder *„Welche Aktivitäten in Ihrem Leben sind so wichtig, dass sie diese durch eine schlechte Diabeteseinstellung nicht gefährden möchten?“*
- **Krankheitsbezogene Ziele:** Darunter fallen alle Ziele, die direkt mit der Behandlung des Diabetes und dessen Begleit- und Folgeerkrankungen assoziiert sind. Damit sind sowohl somatische Ziele (z. B. Vermeidung von Akut- und Folgekom-

plikationen, weniger Schmerzen, besserer Schlaf) als auch psychische (z. B. Vermeidung von diabetesbezogenem Stress, Ängsten, Depressionen) und soziale Ziele gemeint (z. B. sichere Teilnahme am Straßenverkehr) gemeint. *„Was möchten Sie ganz konkret erreichen, wenn Sie sich gut um Ihre Diabetes-therapie bemühen, was haben Sie davon?“* könnte etwa eine Frage zu den krankheitsbezogenen Zielen lauten.

Die Autoren der NVL Typ-2-Diabetes empfehlen, bei der Vereinbarung individueller Therapieziele mit den übergeordneten Lebenszielen zu beginnen, da diese die funktions- und krankheitsbezogenen Ziele beeinflussen („Top-down-Ansatz“). Fällt es Betroffenen schwer, übergeordnete Lebensziele zu formulieren, können auch zuerst konkretere, funktionsbezogene und krankheitsbezogene Ziele gemeinsam erarbeitet werden – darauf aufbauend kann es dann leichter fallen, übergeordnete Lebensziele daraus abzuleiten („Bottom-up-Ansatz“). Da sich die Priorisierung der Ziele von Therapiestrategien ändern kann, soll in der Praxis die Frage der individuellen Therapiestrategien in regelmäßigen Abständen erneut gestellt werden [2] und dieser auch schriftlich festgehalten werden.

### Rolle von Menschen mit Diabetes in der Therapie

Bei der Diabetestherapie kommt Menschen mit Diabetes die entscheidende Rolle zu, da diese die wesentlichen Therapiemaßnahmen in ihrem persönlichen Alltag dauerhaft und selbstverantwortlich umsetzen müssen. Daher hängt die Prognose des Diabetes zu einem großen Teil davon ab, inwieweit es den Betroffenen gelingt, sich gefühlsmäßig mit seinem Diabetes auseinanderzusetzen (emotionale Ebene), eine positive Einstellung zu seiner Erkrankung zu gewinnen sowie genügend Wissen und Fertigkeiten zur Selbstbehandlung zu erwerben (kognitive Ebene) und die Diabetestherapie mit Unterstützung des Diabetesteam bestmöglich umzusetzen (Verhaltens Ebene). Die Motivation von Menschen, eigenverantwortlich und möglichst gut mit ihrer Erkrankung umzugehen, stellt daher eines der Hauptziele der Diabetestherapie dar. Diese Ziele sind in dem Maße zu verwirklichen, wie es die kognitiven und emotionalen Voraussetzungen der jeweils Betroffenen erlauben. Es ist von Diabetesteam zu akzeptieren, wenn Menschen mit Diabetes Ziele verfolgen, die von den Zielen und Empfehlungen des Diabetesteam abweichen.

Angesichts des zentralen Stellenwerts der Menschen mit Diabetes für die Therapie des Diabetes fühlen sich moderne Behandlungskonzepte dem „Selbstmanagement“- oder „Empowerment-Ansatz“ verpflichtet:

- **Empowerment:** Strategien und Maßnahmen mit dem Ziel, die Autonomie und Selbstbestimmung von Menschen mit Diabetes zu erhöhen, um ihnen einen eigenmächtigen und selbstverantwortlichen Umgang mit Diabetes zu ermöglichen („Hilfe zur Selbsthilfe“).
- **Selbstmanagement:** Darunter wird die Kompetenz verstanden, das eigene Leben (mit dem Diabetes als chronischer Erkrankung) selbstständig nach eigenen Zielen, Werten und Überzeugungen zu gestalten. Zu den wichtigen Selbstmanagementfähigkeiten gehören unter anderem die Fertigkeit, sich sinnvolle Ziele zu setzen, eine Strategie für die er-

folgreiche Umsetzung dieser Ziele zu erarbeiten und diese konsequent umzusetzen. Zudem soll die Umsetzung beobachtet und kontrolliert werden und aus den Ergebnissen des eigenen Handelns sollen reflektierte Schlussfolgerungen abgeleitet werden.

Inhaltlich sind beide Begriffe eng miteinander verknüpft, häufig wird auch der Ausdruck „Selbststeuerung“ verwendet. Bezogen auf den Diabetes wird als Konsequenz dieses Ansatzes angestrebt, die individuellen Ziele der Menschen mit Diabetes bezüglich ihres Lebens und ihres Umgangs mit dem Diabetes ernst zu nehmen und sie zu befähigen, möglichst eigenständig mit den krankheitsspezifischen Anforderungen und Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes zurechtzukommen. Menschen mit Diabetes sollen befähigt werden, informierte Entscheidungen für das eigene Leben und den Umgang mit dem Diabetes zu treffen.

Häufig wird in diesem Zusammenhang auch von „geteilter Expertenschaft“ gesprochen: Der Mensch mit Diabetes ist „Experte“ für sein Leben, seine Werte und Überzeugungen und weiß am besten, wie der Alltag der Therapie basierend auf dem Hintergrund seines sozialen, kulturellen, familiären und beruflichen Umfelds aussieht. Der Arzt und das Diabetesteam sind hingegen die „Experten“ für die Diabetestherapie und medizinische Aspekte des Diabetes, die Diabetesberatung und -schulung. Eine gelungene Therapie sollte auf dem Boden einer guten Beziehung zwischen Arzt/Diabetesteam und Menschen mit Diabetes basieren und in einer gemeinsamen Therapieplanung münden [9].

## Partizipative Entscheidungsfindung

Das Konzept des Empowerments/Selbstmanagements hat auch Auswirkungen auf die Festlegung der Therapie, die in einer von Arzt/Diabetesteam und Menschen mit Diabetes gemeinsam verantworteten Übereinkunft über die angemessene medizinische Behandlung erfolgen sollte. Dafür wird in der Regel der Begriff der „partizipativen Entscheidungsfindung“ (PEF; englisch: „Shared decision-making“, SDM) verwendet. Darunter versteht man, dass unter gleichberechtigter, aktiver Beteiligung des Arztes/des Diabetesteams und der Menschen mit Diabetes mögliche Behandlungsoptionen diskutiert werden und eine gemeinsam verantwortete, informierte Entscheidung getroffen wird.

Dieser partizipative Ansatz wird auch in einem gemeinsamen Statement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) [10] als Standard der modernen Diabetestherapie befürwortet und in einem Extrakapitel der NVL Typ-2-Diabetes [2] beschrieben. Er entspricht auch dem aktuellen Patientenrechtegesetz, in dem das Recht des Patienten auf Selbstbestimmung, Informiertheit und Aufklärung über die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung und die Therapie festgelegt ist. Auch Studien belegen, dass die meisten Erkrankten, wie auch Ärzte, eine gemeinsame Entscheidung favorisieren und dass dies insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes die Autonomie, die Fähigkeit zum Selbstmanagement, Therapiezufriedenheit, Motivation und Adhärenz fördert [11].

Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen [2]. Die einzelnen Handlungsschritte der partizipativen Entscheidungsfindung sind in ► **Abb. 1** dargestellt.

## Arzt-Patienten-Kommunikation

Bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes ist eine gute Beziehung zwischen Arzt/Diabetesteam und den Menschen mit Diabetes eine wichtige Bedingung für ein erfolgreiches Arbeitsbündnis zur Behandlung des Diabetes. Das Ziel einer gelungenen Arzt-Patienten-Kommunikation besteht darin, eine gute, fürsorgliche zwischenmenschliche Beziehung zu schaffen, die das Gespräch sowie den Informationsaustausch über die Therapie erleichtert und die Basis für eine gemeinsame Entscheidungsfindung darstellt.

Kernkompetenzen für eine gelungene Kommunikation sind:

- die Echtheit der Beziehung (Kongruenz)
- und ein einführendes Verstehen des anderen (Empathie).

Dies ist bei der Diabetestherapie besonders wichtig, da es eine entscheidende Voraussetzung dafür ist, dass sich Menschen mit Diabetes im Gespräch mit dem Arzt/dem Diabetesteam öffnen und auch von den Schwierigkeiten, Problemen, aber auch Erfolgen und Herausforderungen der Diabetestherapie im Alltag berichten.

- Eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation hat auch den Vorteil, dass Menschen mit Diabetes medizinische Informationen leichter verstehen, da sie sich trauen nachzufragen. Auf der Grundlage einer bevölkerungsbasierten deutschen Untersuchung (Kora-Studie) konnte gezeigt werden, dass eine positive Beziehung zwischen Menschen mit Diabetes und dem Arzt/Diabetesteam mit einer erhöhten Adhärenz und psychischen Lebensqualität der untersuchten Personen einhergeht [12].
- Wichtig ist ebenfalls, dass im Rahmen der Diabetestherapie die Person und dessen Hintergrund, Bedürfnisse, Wahrnehmungen und Erwartungen erfasst werden, da dies für eine gelungene Kommunikation zwischen dem Arzt/Diabetesteam und Betroffenen entscheidend ist.
- Die Wahrnehmung einer gelungenen Kommunikation wird häufig von Arzt/Diabetesteam und Menschen mit Diabetes unterschiedlich bewertet. Exemplarisch konnte dies bei der DAWN-Studie gezeigt werden. Während der überwiegende Anteil der Ärzte angab, in den Gesprächen mit den Menschen mit Diabetes den Einfluss des Diabetes auf das Leben thematisiert zu haben, gab dies nur jeder 5. Mensch mit Diabetes an [5].

Für das Gespräch des Arztes/des Diabetesteams mit Menschen mit Diabetes können die Fragen der ► **Tab. 2** zur Reflexion über eine gelungene Kommunikation und Interaktion dienen.

## Personalisierte Diabetestherapie, Präzisionsmedizin

Da die Diabetestherapie von einer Fülle unterschiedlichster Einflussfaktoren abhängt, sollen diese im Sinne eines patientenzent-

► **Tab. 1** Sinnvolle Schritte in der Praxis im Hinblick auf eine partizipative Entscheidungsfindung.

1. **Übereinkunft zwischen Arzt und Patient**, dass eine Entscheidung ansteht (z. B. „Wir sollten heute darüber sprechen, ob bei Ihrer Diabetestherapie zusätzlich zu den Tabletten auch eine Insulintherapie sinnvoll und notwendig ist“).
2. Betonung der **Gleichberechtigung der Partner im Entscheidungsprozess** (z. B. „Ich denke, dass dies für Sie aus verschiedenen Gründen eine gute Therapieoption wäre, aber natürlich liegt die Entscheidung bei Ihnen“).
3. **Beschreibung der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten** und Information über deren Vor- und Nachteile („Lassen Sie mich Ihnen kurz die Vor- und Nachteile der bisherigen Therapie sowie einer möglichen Insulintherapie erläutern“).
4. Das Verständnis, die **Gedanken, Bedenken, offene Fragen und Erwartung des Patienten erfragen** („Was denken Sie über eine mögliche Insulintherapie, haben Sie Bedenken oder Fragen an mich?“).
5. Klärung der **vorhandenen Behandlungsoptionen** („Ich verstehe, dass Sie weiterhin lieber nur Tabletten einnehmen möchten, aber leider gibt es in Ihrer Situation keine weiteren Medikamente, die Ihren erhöhten Glukosespiegel normalisieren, da Ihnen Insulin fehlt. Oder denken Sie noch an andere Behandlungsmöglichkeiten?“).
6. **Klärung der Präferenzen** des Patienten und Herbeiführen der Entscheidung („Ich spüre, dass Sie noch nicht völlig von der Insulintherapie überzeugt, aber auch besorgt über Ihre deutlich erhöhten Glukosewerte sind. Sollen wir Ihnen einmal zeigen, wie das Insulinspritzen funktioniert, damit Sie sich das besser vorstellen können?“).
7. **Aushandeln der Entscheidungsmöglichkeiten** („Wenn ich Sie richtig verstanden habe, möchten Sie die Insulintherapie einmal ausprobieren, um genauer zu erfahren, ob Sie sich das Spritzen zutrauen und ob es im Alltag auch funktioniert. Wenn Sie möchten, können Sie dies gleich nach unserem Gespräch ausprobieren“).
8. **Vereinbarung zur Entscheidungsumsetzung** treffen („Dann bin ich gespannt, was Sie das nächste Mal berichten werden und ob Sie mit der Insulintherapie zufrieden sind. Ich würde vorschlagen, dass Sie gleich für die nächste Woche einen Termin ausmachen. Sie bekommen gleich von einer Mitarbeiterin eine erste Einweisung in das Spritzen des Insulins und die Insulintherapie“).

trierten, individualisierten bzw. personalisierten Therapieplans umgesetzt werden. Dies wird auch in dem Statement von American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) [10] zur Therapie des Typ-2-Diabetes betont.

Bei der gemeinsamen Festlegung einer Therapie sollen eine Reihe von Faktoren in die Entscheidung einfließen. Dabei gilt, sollen dass unter Berücksichtigung der geplanten bzw. umgesetzten therapeutischen Maßnahmen ein positives Verhältnis zwischen dem Nutzen (z. B. Risikoreduzierung von Folgeerkrankungen, Komplikationen) und einem möglichen Schaden (z. B. schwere Hypoglykämien, Belastungen durch Übertherapie) zu erwarten sein muss. Zudem müssen die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen berücksichtigt werden [2].

Die folgenden wichtigsten Faktoren sind dabei zu berücksichtigen:

- **Merkmale der Erkrankung bzw. Therapie:** Erkrankungsdauer, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen im Kontext des Diabetes (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie), Ausmaß an Insulinsekretion bzw. -resistenz, Nebenwirkungen (z. B. Hypo-, Hyperglykämien, Medikamentennebenwirkungen, -interaktionen, -unverträglichkeiten, Hautirritationen aufgrund von Pflastern, Devices).

► **Tab. 2** Fragen zur Reflexion über eine gelungene Kommunikation und Interaktion zwischen dem Diabetesteam und Menschen mit Diabetes.

- Habe ich im Gespräch eine akzeptierende, wertschätzende, personenzentrierte und empathische Haltung eingenommen?
- Habe ich das Anliegen des Patienten wahrgenommen und den Inhalt des Gesprächs auch darauf abgestimmt?
- Habe ich im Gespräch die Wünsche, Erwartungen und Vorstellungen, aber auch mögliche Bedenken, Probleme des Patienten aufgegriffen?
- Habe ich im Gespräch offene Fragen gestellt und den Patienten ermuntert, selbst Fragen zu stellen oder nachzufragen?
- Habe ich im Gespräch die Eigeninitiative des Patienten aktiv gefördert?
- Habe ich die Möglichkeiten des Patienten, seine Diabetestherapie eigenverantwortlich umsetzen zu können, richtig eingeschätzt?
- Habe ich die konkreten Therapieziele – vor allem auch Etappenziele – mit dem Patienten besprochen und darüber mit dem Patienten eine Vereinbarung getroffen?
- Habe ich den Patienten gegebenenfalls danach gefragt, was ihn an der Erfüllung der Therapieziele hindert und ob bzw. wie ich ihn seiner Meinung nach unterstützen kann?
- Habe ich den Patienten nach seinen bisherigen Erfolgen gefragt und diese gewürdigt?
- Habe ich zum Abschluss des Gesprächs eine konkrete Vereinbarung mit dem Patienten getroffen oder mit ihm ein bestimmtes Gesprächsthema für den nächsten Termin vereinbart?

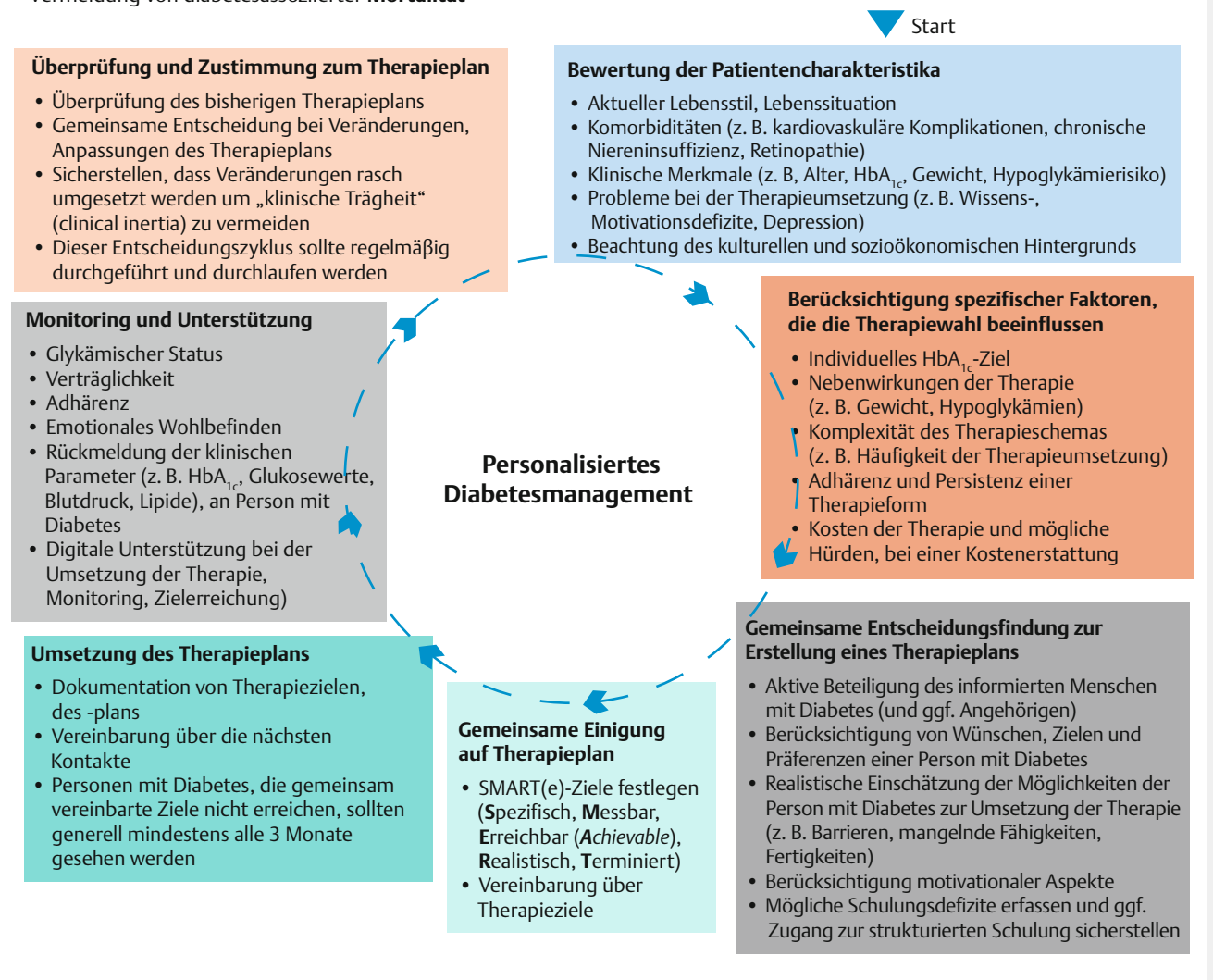
- **Körperliche Funktionen:** Genetische Faktoren, Immunsystem, Folgeerkrankungen des Diabetes, komorbide Erkrankungen, Gebrechlichkeit, motorische Defizite (z. B. bei Handhabung von Insulinpen und Hilfsmitteln), Schmerzen, Sehbehinderung (Makulopathie, Retinopathie).
- **Psychische Faktoren:** Befindlichkeit, psychosoziale Probleme, komorbide psychische Erkrankungen, Krankheitsbewältigung, -akzeptanz, Selbstwirksamkeit, Motivation zur Diabetestherapie.
- **Merkmale der Person:** Alter, voraussichtliche Lebenserwartung, kognitive Fähigkeiten bzw. Einschränkungen, Gesundheitskompetenz, Sprache und Sprachverständnis, krankheitsbezogenes Wissen und Fertigkeiten, Besuch einer Diabetesschulung.
- **Soziale Kontextfaktoren:** Soziales, berufliches Umfeld, kultureller Hintergrund, Bildungsstand, Unterstützung bei Diabetes, Armut, Krankenversicherung.
- **Kontextfaktor medizinische Versorgung:** Verfügbarkeit von Medikamenten, Mobilität zum Aufsuchen medizinischer Institutionen, Krankenversicherung.

Um diese verschiedenen Einflussfaktoren zu gewichten, gibt es verschiedene Hilfsmittel und Behandlungsheuristiken, die in der Praxis als Entscheidungshilfe dienen können.

- Von einer Arbeitsgruppe von Inzucchi et al. [13] gibt es beispielweise ein Schema, bei dem die Faktoren Alter, Erkrankungsdauer, Lebenserwartung, Komorbiditäten, Gefäßserkrankungen, Motivation/Adhärenz, Ressourcen/Unterstützung je nach Ausprägung mit strengeren bzw. nicht so strengen Bemühungen zur Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts bei der Therapie des Typ-2-Diabetes in Beziehung gebracht werden.

## Therapieziele:

- Erhalt bzw. Verbesserung der durch Diabetes beeinträchtigten **Lebensqualität**
- Vermeidung von **Symptomen** der Erkrankung
- Vermeidung von **Akut- und Folgekomplikationen**
- Vermeidung von diabetesassoziierter **Mortalität**



► **Abb. 1** Entscheidungszyklus für ein personalisiertes Diabetesmanagement.

- Zunehmend werden auch Risikoscores, Algorithmen, die auf künstlicher Intelligenz (KI) beruhen, in der klinischen Praxis eingesetzt, um das individuelle Risiko für die Entwicklung von Folgeerkrankungen oder ein Mortalitätsrisiko zu bestimmen [14, 15]. Basierend auf den jeweils für die Analyse wichtigen Faktoren wird somit das persönliche Risiko erhoben, was eine wichtige Voraussetzung für eine personalisierte Behandlung im Sinne einer Präzisionsmedizin ist. Forschung mithilfe von KI hat dazu beigetragen, Subtypen der Erkrankung zu identifizieren, die hinsichtlich Ätiologie, klinischer Merkmale und Prognose unterschiedlich sind.

Mit den in der Medizin oft weitgehend synonym gebrauchten Begriffen „individualisierte, personalisierte, stratifizierende oder

Präzisionsmedizin“ wird allgemein ein Ansatz bezeichnet, bei dem Merkmale und Faktoren des einzelnen Patienten und seiner Erkrankung einen zunehmenden Einfluss auf die Therapie gewinnen [16, 17]. Der übergeordnete Begriff der „Präzisionsmedizin“ bezieht sich darauf, die medizinische Versorgung in Bezug auf genetische, molekulare, Umwelt- und Lebensstilfaktoren bestimmter Patientengruppen so auszurichten, dass die Behandlung individueller, präziser und gegenüber anderen Behandlungsoptionen wirksamer und nebenwirkungsärmer wird. Im Idealfall soll die Therapie individuell auf den einzelnen Menschen mit Diabetes und seine Erkrankung zugeschnitten sein. Die Präzisionsmedizin bezieht sich neben der Stratifizierung nach Biomarkern und der präzisen Diagnostik und Therapie mithilfe der Analyse großer Datenmengen – oft mithilfe künstlicher Intelligenz – auch

auf die Berücksichtigung der Bedürfnisse und Präferenzen der Betroffenen. Strategien der Präzisionstherapie können in Bezug auf die Prävention, Diagnostik, Interventionen, Medikamente, Prognose und Monitoring unterschieden werden [16].

## Integriertes, personalisiertes Diabetesmanagement

Von mehreren Arbeitsgruppen [18–20] wurden Modelle eines integrierten, personalisierten Diabetesmanagements entwickelt. Gemeinsam ist allen Ansätzen, dass in einem strukturierten Entscheidungsprozess zu Beginn ein Assessment der wichtigsten Patientencharakteristika und wichtigsten Einflussfaktoren der Therapie erfolgt. In dem anschließenden Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung soll dann gemeinsam zwischen Arzt/Ärztin/Diabetesteam und Menschen mit Diabetes ein Behandlungsplan entwickelt und daraus dann operationalisierbare Behandlungsziele abgeleitet werden. Im darauffolgenden Prozess der Umsetzung wird gemeinsam zwischen Menschen mit Diabetes und dem Arzt/der Ärztin analysiert, inwieweit die Umsetzung der Therapie gelingt und die vereinbarten Ziele erreicht werden oder eine Anpassung der Therapie vorgenommen werden muss.

Der prozesshafte Verlauf dieses Diabetesmanagementprozesses stellt sicher, dass zum einen die individuellen Kontextfaktoren immer wieder bei der Therapieplanung und -anpassung berücksichtigt werden und zum anderen, dass die Therapieanpassung regelhaft unter Einbezug der Menschen mit Diabetes erfolgt. Durch das im EASD/ADA-Positionspapier [10] beschriebene Vorgehen sollen sowohl der/die Arzt/Ärztin als auch Menschen mit Diabetes auf allen Ebenen dieses Feedback-Prozesses (Assessment – Diagnostik – Dokumentation – systematische Analyse – partizipative, personalisierte Entscheidung – Monitoring und ggf. Anpassung der Therapie) unterstützt werden. Durch die zunehmende Digitalisierung der Diabetestherapie dient dieser Prozess auch als ein heuristischer Rahmen für mögliche digitale Anwendungen zur Automatisierung und Optimierung dieses Feedbackprozesses. Für die klinische Praxis haben sich die in ▶ **Tab. 1** skizzierten Handlungsschritte als sinnvoll herausgestellt.

### Schritt 1: Assessment

Zu Beginn des Entscheidungszyklus stehen die Erhebung der Ausgangssituation der Menschen mit Diabetes und die Erfassung relevanter Charakteristika wie z. B. Alter, Diabetesdauer, Lebenssituation, bisheriger Umgang mit der Erkrankung, aber auch klinische Daten wie z. B. vorhandene Begleit- oder Folgeerkrankungen oder der Medikamentenplan. In diesem Stadium des Prozesses ist es wichtig, sicherzustellen, dass möglichst alle relevanten Kontextfaktoren erfasst werden die einen Einfluss auf Diagnostik, Therapie und Verlauf haben. Da es sich dabei um potenziell viele unterschiedliche Einflussfaktoren handelt, bieten sich digitale Formen der Unterstützung an, um die verschiedenen Einflussfaktoren für eine individuelle Therapieplanung zu berücksichtigen. Eine digitale Verknüpfung mit Befunden aus anderen Datenquellen oder über die Zeit ermöglicht auch ein einfacheres Assessment wichtiger

Faktoren, die sich in der bisherigen Behandlungshistorie als besonders bedeutsam herausgestellt haben.

### Schritt 2: Berücksichtigung spezifischer Faktoren, die die Therapiewahl beeinflussen

Der zweite Schritt bezieht sich auf die Erfassung von Einflussfaktoren, die sehr speziell die Therapie betreffen, wie z. B. die gemeinsame Festlegung des individuellen Therapieziels oder ein Schema zur Titration oder Dosiselbstanpassung der Insulintherapie. Dabei sollen auch das Nebenwirkungsprofil und mögliche Auswirkungen auf andere Parameter thematisiert werden (z. B. Körpergewicht, Hypoglykämierisiko, allergische Hautreaktionen bei der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM)). Besonders sollte bei der Wahl einer Therapie, vor allem aber auch während deren Umsetzung, der Aspekt der Adhärenz und Persistenz der Therapie mitberücksichtigt werden [21].

### Schritt 3: Gemeinsame Entscheidungsfindung zur Erstellung eines Therapieplans

Vor einer gemeinsamen Entscheidungsfindung wird in der Regel zwischen Arzt/Ärztin/Diabetesteam und den Menschen mit Diabetes vorab eine Analyse der Glukosewerte oder anderer wichtiger Parameter wie z. B. Blutdruckwerte, Bewegungs- oder Ernährungsdaten vorgenommen. Dabei ist es sehr erleichternd, dass viele Daten mittlerweile digital vorliegen. Wenn alle relevanten Informationen und Einflussfaktoren für eine Entscheidung vorliegen, kommt es im 3. Schritt zu einer gemeinsamen Entscheidung für die Initiierung oder Anpassung einer Therapie bzw. einer therapief flankierenden Maßnahme (z. B. Protokollierung des Ernährungsverhaltens, Gewichtsreduktion). Dabei ist eine realistische Einschätzung der Möglichkeiten des Menschen mit Diabetes zur Umsetzung der Therapie wichtig – auch vor dem Hintergrund des Vorliegens von Barrieren (z. B. aufgrund mangelnder Fähigkeiten, fehlender Motivation oder der Dominanz anderer Lebensumstände, die eine Therapieumsetzung aktuell erschweren).

### Schritt 4: Gemeinsame Einigung auf Therapieplan

Für die Umsetzung des gemeinsam festgelegten Therapieplans müssen in einem weiteren Schritt gemeinsam zwischen Arzt/Ärztin/Diabetesteam und dem Betroffenen realistische Ziele festgelegt werden. Die wesentlichen wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Formulierung realistischer Ziele sind in dem Wort SMART zusammengefasst: Gute Ziele sollten spezifisch, messbar, attraktiv, realistisch und terminisiert sein (▶ **Tab. 3**).

### Schritt 5: Umsetzung des Therapieplans

Es ist günstig, für die Umsetzung des Therapieplans einen Zeitrahmen festzulegen und die nächsten Kontakte zu planen. In der Praxis hat es sich als sinnvoll erwiesen, dass Patienten, die gemeinsam vereinbarte Ziele nicht erreichen, mindestens alle 3 Monate gesehen werden.

### Schritt 6: Monitoring und Unterstützung

Es gibt mittlerweile eine Reihe von Möglichkeiten, den Verlauf der Therapie zu monitoren und bei Bedarf eine Unterstützung anzubieten.



► **Tab. 3** Smarte Ziele.

- **Spezifisch:** Ein Ziel sollte niemals vage und unkonkret, sondern sehr genau formuliert werden und alle Aspekte, die ein Teil des Ziels sind, konkret benennen (Beispiel: Statt: „Ich werde zukünftig häufiger meine Glukosewerte messen“ besser „Ich werde mindestens 5 × täglich messen und mir dafür in der ersten Zeit eine Erinnerungsfunktion im Smartphone aktivieren. Ich werde auf jeden Fall nach dem Aufstehen, vor den Hauptmahlzeiten und vor dem Zu-Bett-Gehen meine Glukosewerte messen“).
- **Messbar:** Ein gutes Ziel sollte messbar sein und eine quantitative Einheit für die Zielerreichung enthalten (z. B. Tage, km, Kalorien, Stunden, Häufigkeit, kg etc.). (Beispiel: Statt: „Ich werde meine Glukosewerte auf meinen Computer übertragen und mit einem Programm auswerten“ besser „Ich werde gleich morgen das Auswertprogramm auf meinem Computer installieren und mich am nächsten Sonntag mit meinen Glukosewerten beschäftigen. Wenn meine ‚Time in Range‘ sich nicht innerhalb der nächsten 3 Wochen um mindestens 5 % reduziert, mache ich einen erneuten Termin mit Ihnen aus“).
- **Attraktiv:** Ziele sollten attraktiv und möglichst motivierend sein. (Beispiel: Statt: „Ich werde versuchen, mich wegen meines Gewichts mehr zu bewegen“ besser „Ich schicke Ihnen eine Mail mit einem Foto meines Smartphones mit der Analyse meiner Schritte, wenn ich es die erste Woche geschafft habe, an jeden Tag mehr als 10 000 Schritte zu laufen“).
- **Realistisch:** Die Ziele sollten so realistisch formuliert sein, dass sie auch erreichbar sind (Beispiel: Statt: „Ab sofort werde ich meine orthopädischen Schuhe immer tragen“ besser „Ich nehme mir ab sofort vor, meine orthopädischen Schuhe auch zu Hause zu tragen, was ich bislang noch nicht gemacht habe“).
- **Terminiert:** Ein gutes Ziel sollte nicht nur allgemein messbar, sondern auch terminiert sein. (Beispiel: Statt: „Schauen Sie doch, wie gut Sie mit dem Medikament xxx in Alltag zurecht kommen?“ besser „Ich schlage vor, wir vereinbaren einen Termin in 4 Wochen und werten dann gemeinsam aus, wie gut Sie mit dem Medikament zurecht gekommen sind und welche Erfahrungen Sie damit gemacht haben“).

bieten. Dies kann auf Vereinbarungen zwischen Arzt/Ärztin/Diabetesteam und Menschen mit Diabetes basieren, die Kriterien vereinbaren, wann auf die Hilfe des Diabetesteams zurückgegriffen wird (Definition von yellow, red flags). Auch bestimmte Ereignisse (z. B. schwere Unterzuckerungen, Gewichtszunahme über einen vorher festgelegten Schwellenwert, TIAs) können Anlass für eine gezielte Unterstützung sein. Mit modernen Technologien fällt das Monitoring von bestimmten Ereignissen, Körperzuständen deutlich leichter.

### Schritt 7: Überprüfung und Zustimmung zu dem Therapieplan

In dem letzten Schritt wird der bisherige Therapieplan analysiert und gemeinsam mit dem Menschen mit Diabetes eine Entscheidung getroffen, ob dieser verändert oder angepasst werden muss oder andere Maßnahmen eingeleitet werden müssen, um die Therapie zu optimieren (z. B. Schulung, Überweisung zu Fußpflege). Danach wird der Zyklus erneut begonnen. Diese iterative Wiederholung des personalisierten Diabetesmanagement-Prozesses zielt darauf ab, Menschen mit Diabetes im Sinne des Empowerment-Ansatzes zu ermutigen, die oben vorgestellten Strategien zur Analyse und Bewertung der Therapie und darauf basierende Problemlösungen selbstständig umzusetzen.

## Adhärenz

Die Adhärenz stellt eine bedeutsame Variable für den Behandlungserfolg dar und wird von der WHO als eine der wichtigsten unspezifischen Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose des Diabetes, aber auch zu Kosteneinsparung genannt. Dies gilt besonders für den Diabetes, bei dem häufig eine Polypharmazie mit wechselnden Dosierungen, Einnahmezeitpunkten, Neben- und Wechselwirkungen vorliegt und auch die Umsetzung von Ernährungs- und Bewegungsvorsätzen oft mangelhaft ist [22]. Die Adhärenz bei Diabetes wird von Behandlern oft überschätzt und sollte daher in der klinischen Praxis mehr Beachtung finden [21]. In systematischen Reviews konnte festgestellt werden, dass die Adhärenzrate bei oralen Antidiabetika nur zwischen 60 % bis 85 % liegt, bei Antihypertensiva und Antidepressiva unter 60 %. Auch die Adhärenz der Insulintherapie ist unter 80 %. Patienten mit einer geringeren Adhärenz weisen eine schlechtere Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck, Lipide), eine höhere Mortalität und höhere Hospitalisierungsraten auf [23].

Non-Adhärenz kann sich auf

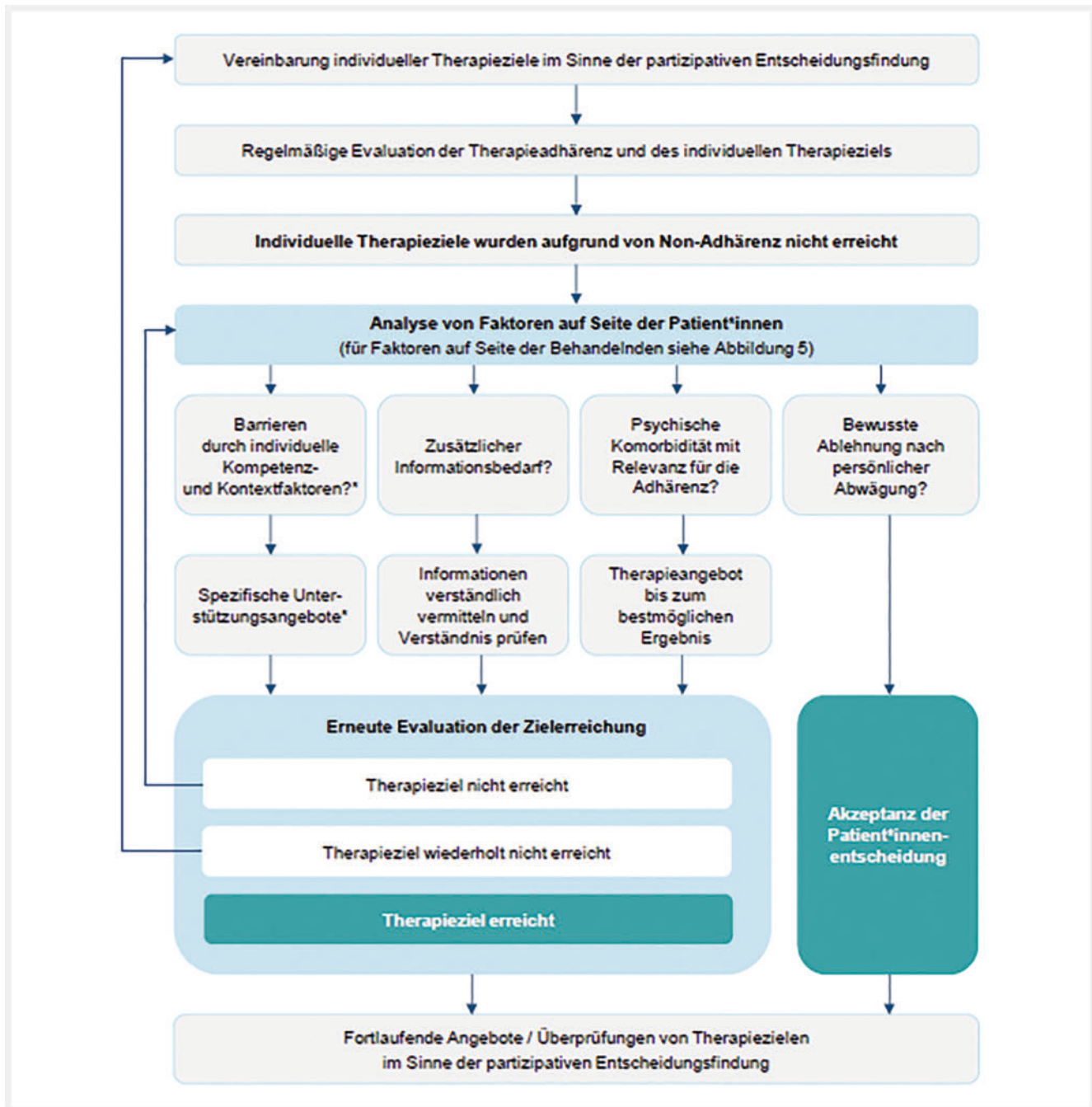
- alle Bereiche des Selbstbehandlungsverhaltens von Menschen mit Diabetes (Ernährung, Bewegung, Selbstkontrolle etc.),
- das Verhalten von Behandlern (z. B. wenig Empathie, schlechte Kommunikationsfähigkeiten, zu wenig Zeit für den Betroffenenkontakt, falsche Therapieentscheidungen etc.)
- und auch die allgemeinen Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems (z. B. Zuzahlungen, schlechte Erreichbarkeit von Behandlern, hohe Zuzahlungen, fehlende Kostenerstattung etc.) beziehen.

Ist ein Therapieziel im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Menschen mit Diabetes vereinbart worden, kann es aus unterschiedlichen Gründen vorkommen, dass Betroffene in ihrem tatsächlichen Verhalten von der Vereinbarung abweichen (Non-Adhärenz). In der NVL Typ-2-Diabetes wird vorgeschlagen, nach dem folgenden Schema (► **Abb. 2, 3**) vorzugehen, um zu analysieren, ob eine vereinbarte Therapiestrategie umgesetzt wurde oder nicht und welche Ursachen infrage kommen. Damit soll keine Bewertung im Sinne einer Schuldzuweisung oder eines Scheiterns verbunden sein, sondern es geht vielmehr darum, potenziell beheb- bare Gründe zu identifizieren oder die gemeinsamen Ziele und Strategien auf Alltagstauglichkeit zu überprüfen.

In der klinischen Praxis können das regelmäßige Erfragen der Adhärenz und möglicher Gründe für Non-Adhärenz, der Einsatz von Kombinationstherapien, elektronischen Medikationspläne und digitale Hilfsmittel wie Apps mit Erinnerungsfunktionen die Adhärenz erhöhen.

## Clinical Inertia

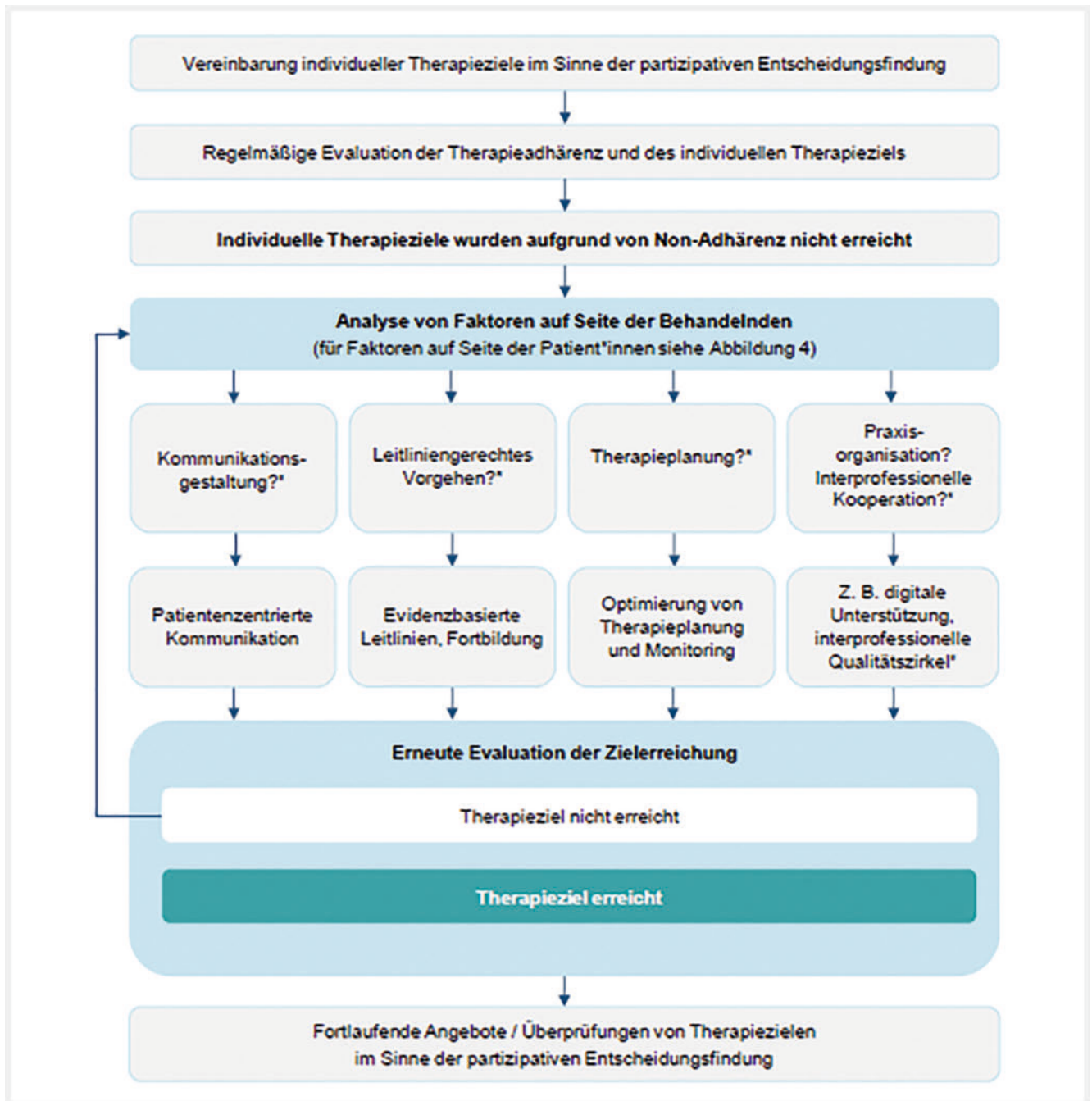
Eine wichtige Ursache für das Nichterreichen von Therapiezielen und eine suboptimale glykämische Kontrolle ist die sogenannte „Therapeutische Trägheit“ (Clinical Inertia). Darunter wird verstanden, dass eine Therapie nicht entsprechend angepasst bzw. intensiviert wird, wenn bestimmte Behandlungsziele nicht erreicht werden. Ursache dafür ist entweder eine zu späte oder



► **Abb. 2** Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) aufseiten von Menschen mit Diabetes. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Im Internet: [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes); Stand: 17.8.2021. [rerif]

unterlassene Anpassung der Therapie trotz Überschreitens von in Leitlinien beschriebenen Grenzen zur Therapieeskalation oder das Nichterkennen oder Überwinden von Barrieren der Therapie. Unter Versorgungsaspekten handelt es sich um ein wichtiges Problem, da die Versorgungsforschung zeigt, dass die Umsetzung von Therapiemaßnahmen im Alltag anderen Gesetzmäßigkeiten unterliegt als in klinischen Studien [24, 25].

Für „Clinical inertia“ sind vor allem arztbezogene Ursachen verantwortlich. In einem systematischen Übersichtsartikel [26] wird der Anteil des Arztes auf ca. 60 % geschätzt, ca. 20 % der Ursachen/Gründe liegen in der Praxisorganisation und nur ca. 30 % der Ursachen/Gründe liegen aufseiten von Menschen mit Diabetes. Mangelnde Kenntnisse und negative Einstellungen gegenüber evidenzbasierten Leitlinien, der zu geringe Einbezug des Betroffenen in die Therapieentscheidungen und mangelhafte



► **Abb. 3** Therapeutischer Umgang mit einzelnen nicht erreichten individuell vereinbarten Therapiezielen (Non-Adhärenz) aufseiten von Behandelnden. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Im Internet: [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes); Stand: 17.8.2021. [rerif]

Organisation der Praxis (z. B. Fehlen von Remindersystemen, mangelnde Teamabsprachen, fehlende Routinen zum Monitoring des Behandlungserfolgs) sind wesentliche Ursachen der therapeutischen Trägheit.

### Multiprofessionelle Zusammenarbeit

Die Behandlung von Menschen mit Diabetes und auch die Absprachen über Therapieentscheidungen erfolgen oft im Team zwischen unterschiedlichen Behandlungsprofessionen. Voraussetzung für eine gute Diabetesversorgung ist eine funktionierende

► **Tab. 4** Multiprofessionelle Behandlung des Diabetes.

Allgemeinmedizin	Versorgung der meisten Menschen mit Diabetes; manche Allgemeinmedizinische Praxis hat den Status einer diabetologischen Schwerpunktpraxis; Diabetologe (DDG)
Anästhesiologie	Besonderes Risiko bei Narkosen; Schmerztherapie bei sensibler oder autonomer Neuropathie
Angiologie	Gefäßerkrankungen
Apotheke	Medikamentöse Therapie; Beratung; Medikamenteninteraktionen
Arbeitsmedizin	Berufliche Risiken bei besonders gefährdeten Berufen; Tätigkeiten aufgrund von Hypo- oder Hyperglykämien; Folgeerkrankungen
Augenheilkunde	Diabetische Retinopathie
Biochemie	Stoffwechselerkrankungen; Translation von Forschungsergebnissen in die Praxis
Chirurgie	Diabetischer Fuß; bariatrische Chirurgie
Diabetesberatung	Diabetesberater (DDG), Diabetesassistent (DDG); Schulung und Beratung; Diabetestechnologien; Qualitätsmanagement
Diätassistent	Ernährungstherapie, -beratung
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Vorsorgeuntersuchungen; Verhütung; Sexualberatung mit Fokus Diabetes; Schwangerschaft; Geburt; Diagnostik und Therapie der Harn- und postpartalen Analinkontinenz; Screening auf Gestationsdiabetes
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Obstruktive Schlafapnoe
Haut- und Geschlechtskrankheiten	Diabetische Hauterkrankungen; Sklerödem; Hautirritationen; Kontaktallergie
Humangenetik	MODY-Diabetes; autoimmun vermittelte Diabetesformen; humangenetische Beratung
Innere Medizin	Spezielle Versorgung von Menschen mit Diabetes; ambulant oft Status einer diabetologischen Schwerpunktpraxis; Diabetologe (DDG)
Kardiologie	Herz-, Kreislauferkrankungen
Kinder- und Jugendmedizin	Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter; Diabetologe (DDG)
Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychotherapie	Psychische Erkrankungen bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter
Neurologie	Sensomotorische, autonome Neuropathie; Schmerztherapie; Schlaganfall
Oecothropologie	Ernährungsberatung, -therapie
Onkologie	Krebserkrankungen bei Diabetes; Krebsvorsorgeuntersuchung
Orthopädeschuhmacher	Schuhversorgung bei diabetischem Fuß
Pflege	Ambulante, stationäre Pflege; Altenpflege; Gesundheits- und Krankenpflege; Pflegehilfsmittel; Diabetes-Pflegefachkraft (Klinik) (DDG); Diabetes-Pflegefachkraft für die (ambulante und stationäre) Langzeitpflege (DDG)
Pharmakologie	Medikamentöse Therapie
Physikalische und rehabilitative Medizin	Rehabilitation
Podologie	Medizinische Haut- und Nagelbehandlung des Fußes; Podologe (DDG)
Psychologie	Psychologische Unterstützung; psychische Erkrankungen bei Diabetes; Fachpsychologe (DDG)
Psychiatrie und Psychotherapie	Psychische Erkrankungen bei Diabetes
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie	Psychische Erkrankungen bei Diabetes
Sozialarbeit/-pädagogik	Soziale Folgen des Diabetes; Führerschein; Beruf
Sportwissenschaft, Sportassistent	Bewegungsangebote
Urologie	Sexualstörungen bei Mann und Frau; Blasenentzündungen; Harnblasenentleerungsstörungen
Wundassistent	Diabetisches Fußsyndrom; Wundassistent (DDG)

Teamarbeit mit klaren Absprachen. Im Team abgestimmte Verantwortlichkeiten und gute Kommunikationsstrukturen sind eine Voraussetzung für eine gelungene Teamarbeit. Darüber hinaus sind viele andere Professionen, teilweise mit speziellen Weiterbildungen der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), an der Behandlung des Diabetes beteiligt, die ebenfalls wichtige Infor-

mationen benötigen und über die Ergebnisse kommunizieren müssen. Dazu kann eine elektronische Patientenakte (ePA), ergänzt durch die diabetesspezifische elektronische Krankenakte (eDA), in der Zukunft gerade bei der Behandlung des Diabetes große Vorteile bieten [27] (► **Tab. 4**).

## Interessenkonflikte

Bernhard Kulzer gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Advisory Boards: Bayer, Becton Dickinson, Berlin Chemie, Novo Nordisk, Sanofi, Roche. Vorträge, Studienprojekte (FIDAM): Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Berlin Chemie, Dexcom, Novo Nordisk, Sanofi, Roche. Jens Aberle gibt folgende Interessenkonflikte an: Beratungsgremien und Referent: Astra Zeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care. Institutionelle Forschungsförderung: Astra Zeneca.

Thomas Haak gibt folgende Interessenkonflikte an: Advisory Boards: MSD, AstraZeneca, Roche, Abbott. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Diabetes Akademie Bad Mergentheim e. V., Abbott. Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: Boehringer Ingelheim, Principal Investigator, AstraZeneca, Abbott REPLACE-Studie.

Matthias Kaltheuner gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.

Jens Kröger gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Advisory Boards: Abbott GmbH, AstraZeneca, BD, MSD, Novo-Nordisk, Lilly; Vorträge, Studienprojekte: Abbott GmbH und Co. KG, AstraZeneca, Bayer vital, Boehringer-Ingelheim, Boehringer-Mannheim, BERLIN-CHEMIE, Dexcom, Glaxo, Medtronic, MSD, Novo-Nordisk, Lilly, Roche, Sanofi-Aventis, Vitalaire; Beteiligungen, Aktien: Keine; Ehrenamt: Vorstandsvorsitzender diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Rüdiger Landgraf gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma. Andere Aktivitäten: Bevollmächtigter des Vorstands der Deutschen Diabetes-Stiftung, Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinien Diabetes.

Monika Kellerer gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Forschungsunterstützung (RCT): AstraZeneca; Lilly; Novo Nordisk; Mitgliedschaft in Beratungsgremien: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Vortragstätigkeit: Bayer Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, MSD, Novo Nordisk.

## Literatur

- [1] Haak T, Gözl S, Fritsche A et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 2019; 15: 135–145
- [2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung 2021. 2. Auflage. Version 1. Zugriff am 17.08.2021 unter [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes)
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Zugriff am 17.08.2021 unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2111/DMP-A-RL\\_2020-03-27\\_ik-2020-04-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2111/DMP-A-RL_2020-03-27_ik-2020-04-08.pdf)
- [4] Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG et al. Correlates of psychological outcomes in people with diabetes: results from the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN 2™) study. *Diabet Med* 2016; 33: 1194–1203
- [5] Kulzer B, Lüthgens B, Landgraf R et al. Diabetesbezogene Belastungen, Wohlbefinden und Einstellung von Menschen mit Diabetes. *Diabetologie* 2015; 11: 211–218
- [6] Kulzer B, Lüthgens B, Landgraf R et al. Wie belastend erleben Angehörige den Diabetes? *Diabetologie* 2017; 13: 570–580
- [7] Jacobs E, Hoyer A, Brinks R et al. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care* 2017; 40: 1703–1709
- [8] Elwyn G, Vermunt NP. Goal-Based Shared Decision-Making: Developing an Integrated Model. *J Pat Exper* 2020; 7: 688–696
- [9] Bierwirth R, Paust R Hrsg. Compliance und Empowerment in der Diabetologie. Bremen: UNI-MED Science; 2004
- [10] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701
- [11] Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006; 60: 301–312
- [12] Schunk M, Stark R, Reitmeir P et al. Towards patient-oriented diabetes care: results from two KORA surveys in southern Germany. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 368570
- [13] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. 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: 1577–1596
- [14] Dankwa-Mullan I, Rivo M, Sepulveda M et al. Transforming diabetes care through artificial intelligence: the future is here. *Popul Health Manag* 2019; 22: 229–242
- [15] Kulzer B. Wie profitieren Menschen mit Diabetes von Big data, künstlicher Intelligenz? *Die Diabetologie* 2021; 17: 799–809
- [16] Stellungnahme der Bundesärztekammer Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten. *Dtsch Arztebl* 2020; 117: A-1184/B-1000
- [17] Chung WK, Erion K, Florez JC et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 1671–1693
- [18] Ceriello A, Barkai L, Christiansen JS et al. Diabetes as a case study of chronic disease management with a personalized approach: the role of a structured feedback loop. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 5–10
- [19] Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: results of the PDM-ProValue study program. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 144: 200–212
- [20] Lange K, Ziegler R, Neu A et al. Optimizing insulin pump therapy: the potential advantages of using a structured diabetes management program. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 477–485
- [21] Petrak F, Meier J, Albus C. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel? – Ein Positionspapier. *Diabetologie* 2019; 14: 193–203
- [22] Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1299–1307
- [23] Khunti K, Seidu S, Kunutsor S et al. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2017; 40: 1588–1596
- [24] Khunti K, Gomes MD, Pocock S et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Primary Care Diabetes* 2017; 11: 3–12
- [25] Edelman S, Polonsky W. Type 2 Diabetes in the real world. *Diabetes Care* 2017; 40: 1425–1432
- [26] O'Connor P, Sperl-Hillen JM, Johnson PE et al. Clinical inertia and outpatient medical errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al, Hrsg. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005: 293–304
- [27] Müller-Wieland D, Ickrath M. Die elektronische Diabetesakte eDA der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft). *Der Diabetologe* 2021; 3: 1–5

# Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2023

## Autorinnen/Autoren

Stefan Pleus<sup>1\*</sup>, Andrea Tytko<sup>2\*</sup>, Rüdiger Landgraf<sup>3</sup>, Lutz Heinemann<sup>4</sup>, Christoph Werner<sup>5</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>6</sup>, Anette-Gabriele Ziegler<sup>7</sup>, Ulrich A. Müller<sup>8</sup>, Guido Freckmann<sup>1</sup>, Helmut Kleinwechter<sup>9</sup>, Erwin Schleicher<sup>10,11</sup>, Matthias Nauck<sup>12,13</sup>, Astrid Petersmann<sup>12,14</sup>

## Institute

- 1 Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Deutschland
- 2 Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland
- 3 Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), Düsseldorf, München, Deutschland
- 4 Science-Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf, Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 6 Medizinische Klinik I, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 7 Institut für Diabetes Forschung, Helmholtz Zentrum München, München-Neuherberg, Deutschland
- 8 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Dr. Kielstein Ambulante Medizinische Versorgung GmbH, Jena, Deutschland
- 9 diabetologium kiel, Kiel, Deutschland
- 10 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 11 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, München-Neuherberg, Deutschland
- 12 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

13 DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Partnerseite Greifswald, Universitätsmedizin, Greifswald, Deutschland

14 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S100–S113

DOI 10.1055/a-2075-9943

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S98–S110. doi: 10.1055/a-2075-9943

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S98–S110. doi: 10.1055/a-1789–5615

## Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Pleus  
Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Lise-Meitner-Straße 8/2, 89081 Ulm, Deutschland  
stefan.pleus@idt-ulm.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Verschiedene Änderungen im Abschnitt „Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose“ und „Präanalytik der Glukosemessung“. Die neuen Vorgaben zur Präanalytik und Analytik der Glukosebestimmung gemäß der überarbeiteten Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) werden aufgeführt.

\* Erstautoren

**Begründung:** Im Mai 2023 erschien eine aktualisierte Fassung der Rili-BÄK.

**ggf. stützende Quellenangabe:** [13]

**Neuerung 2:** Die Formulierung zur Zuverlässigkeit des HbA<sub>1c</sub>-Werts bei Niereninsuffizienz wurde angepasst.

**Begründung:** Angleichung an die Praxisempfehlung „Nephropathie und Diabetes“.

**ggf. stützende Quellenangabe:** [23]

**Neuerung 3:** Neuer Abschnitt „Bestimmung von Ketonkörpern“.

**Begründung:** Die Messung von Ketonkörpern ist in einigen klinischen Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit einer Insulintherapie festzustellen. Die Urindiagnostik, bei der Acetoacetat gemessen wird, ist zeitverzögert, und Urinproben können auch nicht jederzeit problemlos gewonnen werden. Dagegen ermöglicht die Messung von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Plasma oder Blut, das Risiko einer Ketoazidose schneller zu beurteilen.

**ggf. stützende Quellenangabe:** [36, 37]

**Neuerung 4:** Ergänzung des Abschnitts „Differenzialdiagnostik“ um eine zusammenfassende Beschreibung der Verläufe bei der Entwicklung eines Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes.

**Begründung:** Die Differenzialdiagnostik des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes soll zusammengefasst werden und so leichter für die Leser erfassbar sein.

**Neuerung 5:** Entfernung des Fluss-Diagramms zur Differentialdiagnose von Typ-1-, Typ-2-Diabetes und MODY

**Begründung:** Aufgrund der zum Teil erheblichen Schwankungen, die bei der Bestimmung von C-Peptid bzw. Autoantikörpern je nach Labor und Methode auftreten können, und aufgrund der fehlenden Standardisierung in diesem Kontext, wird das Fluss-Diagramm entfernt. Der in dieser Abbildung dargestellte Diagnose-Algorithmus wird weiterhin im Text zitiert, allerdings wird dort auch auf die Variabilität bei den Bestimmungen von C-Peptid und Autoantikörpern hingewiesen.

**Neuerung 6:** Im Abschnitt „Ausblick“ wird die Subtypisierung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes angesprochen.

**Begründung:** Eine Subtypisierung wird zunehmend diskutiert und findet bei Typ-2-Diabetes bereits Anwendung. Eine detaillierte Betrachtung der Subtypisierung fehlt derzeit noch, sodass noch keine abschließende Beurteilung möglich ist.

**ggf. stützende Quellenangabe:** [66, 67]

**Neuerung 7:** Kurze Diskussion der Diabetes-Diagnose in Kliniken im Abschnitt „Ausblick“.

**Begründung:** Ein systematisches Diabetes-Screening in Kliniken fehlt. Der Diagnose-Algorithmus ist auch nicht ohne weiteres anwendbar. Es gibt allerdings keinen nationalen oder internationalen Konsens, ab welchem Glukose-Grenzwert eine Diabetes-Diagnose bei stationären Patienten wahrscheinlich ist. Die zusätzliche Messung des HbA<sub>1c</sub> kann nützlich sein, um den Anteil an Patienten mit nichterkanntem Diabetes zu senken.

## Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund eine chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte oder fehlende Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides in unterschiedlicher Ausprägung.

## Klassifikation

### Typ-1-Diabetes

- $\beta$ -Zell-Zerstörung, die zu einer fehlenden Insulinsekretion und folglich zu einem absoluten Insulinmangel führt, meist immunologisch vermittelt.
- Checkpoint-Inhibitor-induzierter Diabetes mit und ohne Autoantikörper [1, 2].
- LADA (latent autoimmune diabetes in adults) ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes im höheren Alter, der dem Typ-1-Diabetes zugeordnet wird.

### Typ-2-Diabetes

- Kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem weitgehenden sekretorischen Insulin-Ausfall mit Insulinresistenz.
- Ist häufig assoziiert mit anderen Erkrankungen wie Hypertonie, Adipositas, Lipidstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, Depression und metabolisch-bedingten Fettlebererkrankungen (MAFLD; metabolic-dysfunction associated fatty liver disease).

### Andere spezifische Diabetestypen

- Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose, Pankreaskarzinom, nach Pankreaschirurgie („pankreopriver Diabetes mellitus“))
- Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom)
- Medikamentös induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin, Streptozocin)
- Infektionen (z. B. Mumps)
- Seltene Formen eines autoimmunvermittelten Diabetes
- Genetische Defekte:
  - der  $\beta$ -Zell-Funktion (z. B. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) und neonatale Formen)
  - der Insulinwirkung
- Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können

### Gestationsdiabetes

Erstmals während der Schwangerschaft diagnostizierte Glukoseverwertungsstörung [3–6].

## Diagnostik

### Diagnosekriterien

#### Diabetes mellitus

Die folgenden Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus entsprechen den Empfehlungen internationaler Diabetes-Fachgesellschaften (International Diabetes Foundation (IDF), American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) usw.) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die hier dargestellten medizinischen Bewertungsgrenzen stellen den aktuellen Stand des wissenschaftlichen Konsensus dar.

#### Messgröße venöse Plasmaglukosekonzentration

- Gelegenheitsplasmaglukosekonzentration von  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl; mmol/l ist die Ausgangseinheit, die mg/dl-Angaben wurden auf ganze Zahlen gerundet) oder
- Nüchternplasmaglukosekonzentration von  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) (Fastenzeit 8 bis 12 Stunden) oder
- oGTT-2 h-Wert im venösen Plasma  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (Vorgaben für die Durchführung des oGTT, siehe ► **Tab. 1**)

oder

#### Messgröße HbA<sub>1c</sub>-Wert

- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol Hb ( $\geq 6,5$  %)

unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren und Besonderheiten (► **Tab. 5**)

#### Abnormal erhöhte Nüchternplasmaglukosekonzentration

IFG (impaired fasting glucose, „abnormale Nüchtern glukose“) für den Bereich der Nüchtern glukose von 5,55 bis  $< 7,0$  mmol/l (100 bis  $< 126$  mg/dl) im venösen Plasma. Ein Nüchtern glukosewert von  $< 7,0$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

Eine abnormal erhöhte Nüchtern glukosekonzentration ist international uneinheitlich definiert. Die ADA legt den Glukosegrenzwert beispielsweise auf 5,6 mmol/l (100 mg/dl) fest [7], während IDF und WHO diese Grenze bei 6,1 mmol/l (110 mg/dl) ansetzen [8, 9].

#### Gestörte Glukosetoleranz

IGT (impaired glucose tolerance) entspricht einem 2 h-Plasmaglukosewert beim oGTT im Bereich von 7,8 bis  $< 11,1$  mmol/l (140 bis  $< 200$  mg/dl) bei einer Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration von  $< 7,0$  mmol/l ( $< 126$  mg/dl) im venösen Plasma.

International besteht keine einheitliche Definition einer gestörten Glukosetoleranz. Während die WHO eine IGT nur im Zusammenhang mit einer IFG definiert [8], besteht bei der ADA eine IGT mit und ohne IFG [7]. Die IDF unterscheidet klar zwischen IGT (2 h-Wert zwischen 7,8 bis  $< 11,0$  mmol/l (140 bis  $< 200$  mg/dl) und getrennt davon eine IFG mit Nüchtern glukosewerten von 6,1 bis 6,9 mmol/l (110 bis 125 mg/dl) [9].

► **Tab. 1** Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).

#### Durchführung des 75 g oGTT – oraler Glukosetoleranztest – nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen

- nach 8 bis 12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz,
- nach einer  $\geq 3$ -tägigen kohlenhydratreichen Ernährung ( $\geq 150$  g Kohlenhydrate pro Tag),
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des oGTT.

Zum Zeitpunkt 0 Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke gelöst in 250 bis 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min.

- Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g),
- venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min,
- sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode (s. u.).

Ein oGTT ist kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion, bei Z. n. bariatrischer Chirurgie oder gastro-intestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde.

Die Selbsterstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [15, 16]. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen ist Voraussetzung für die Diagnosestellung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten. Das intra- und interindividuell variierende Resorptionsverhalten kann zu erhöhter Variabilität der Glukosekonzentrationen im oGTT führen [17].

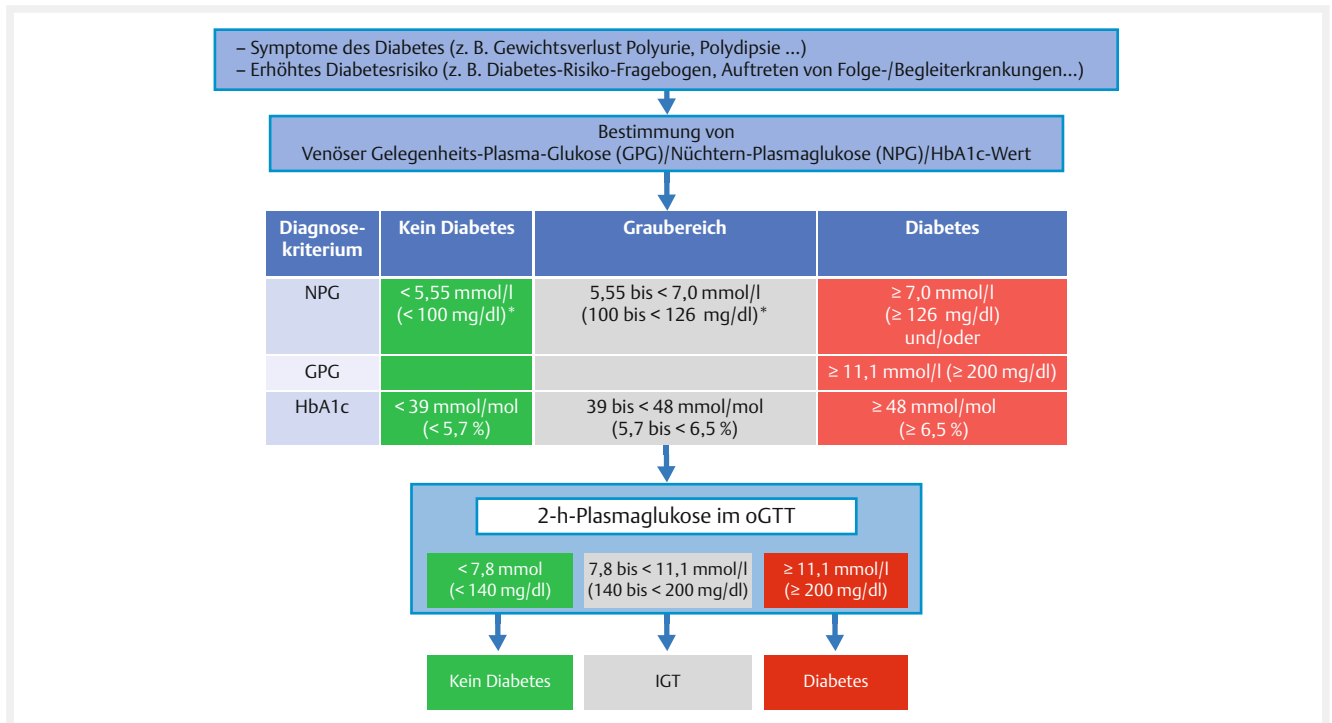
Bei vielen Menschen mit einer Glukoseverwertungsstörung bestehen jedoch eine IFG und eine IGT. In Empfehlungen von diversen internationalen Diabetes-Fachgesellschaften wird ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 39 bis 48 mmol/mol Hb (5,7 bis 6,4 %) als „Prädiabetes“ bezeichnet (► **Abb. 1**) [7], allerdings ist dieser Umstand nicht zwangsläufig mit einer Manifestation einer Diabeteserkrankung assoziiert. Zur Altersabhängigkeit des HbA<sub>1c</sub>-Wertes s. ► **Tab. 2**.

#### Gestationsdiabetes

Entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der letzten Fassung vom 1.1.2022 soll allen schwangeren Frauen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ein Screening mit 50 g Glukoselösung („Screening-Test“) auf „Schwangerschaftsdiabetes“ zwischen 24 + 0 und 27 + 6 Schwangerschaftswochen angeboten werden. Dabei müssen die Schwangeren nicht-nüchtern sein und das Screening kann unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit durchgeführt werden [https://www.g-ba.de/richtlinien/19/]. Die Plasma-Glukosekonzentration sollte 60 min nach Gabe der Glukoselösung in einer venösen Blutprobe mit einer qualitätskontrollierten Methode bestimmt werden.

Um eine informierte Entscheidung der Schwangeren über die Durchführung des Tests und mögliche Therapieoptionen zu erlauben, wird ihr frühzeitig ein Merkblatt als Hilfestellung zur Verfügung gestellt. (https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/170/). Bei Schwangeren mit einem Ergebnis des 1-h-Wertes von 7,5 bis 11,1 mmol/l (135 bis 200 mg/dl) soll zeitnah ein 75-g oGTT standardisiert durch-





► **Abb. 1** Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die simultane Messung von Glukose und HbA1c hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine weitere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT durchgeführt werden. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 1 bis 2 Wochen. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance.  
\*Eine normale Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration (<5,55 mmol/l; < 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

► **Tab. 2** Referenzbereiche für HbA<sub>1c</sub>-Werte, die bei zwei großen Erwachsenen-Populationen in Deutschland ermittelt wurden.

	Roth J et al., 2016 [26] (n = 6783)	Masuch A et al., 2019 [27] (n = 8665)
< 40 Jahre	27 bis 41 mmol/mol Hb (4,6 bis 5,9 %)	20 bis 42 mmol/mol Hb (4,0 bis 6,0 %)
40 bis < 60 Jahre	29 bis 44 mmol/mol Hb (4,8 bis 6,2 %)	21 bis 44 mmol/mol Hb (4,1 bis 6,2 %)
≥ 60 Jahre	31 bis 46 mmol/mol Hb (5,0 bis 6,4 %)	25 bis 49 mmol/mol Hb (4,4 bis 6,6 %)

geführt werden. Bei einem Ergebnis > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) wird die Diagnose „Gestationsdiabetes“ direkt gestellt. Der Screening-Test kann seit 2019 auch von Hebammen durchgeführt werden ([https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/ambulante\\_leistungen/hebammen/aktuelle\\_dokumente/Hebammen\\_Anlage\\_1.3\\_Verguetungsverzeichnis\\_ab\\_01.01.19.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/hebammen/aktuelle_dokumente/Hebammen_Anlage_1.3_Verguetungsverzeichnis_ab_01.01.19.pdf)). Die in ► **Tab. 3** angegebenen klinischen Entscheidungswerte für Glukosemessergebnisse im oGTT in Hinsicht auf die Diagnose eines Gestationsdiabetes beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [3]. Zur Diagnose reicht die Überschreitung eines Glukosegrenzwertes im oGTT aus [4–6]. Eine aktuelle Studie aus Neuseeland

► **Tab. 3** Grenzwerte der Glukosemessergebnisse zur Diagnose eines Diabetes/Gestationsdiabetes mit einem 75 g oGTT. Ein Diabetes liegt vor, wenn einer der Glukosewerte überschritten wird. Zu den Aspekten, die bei der Präanalytik der Glukosebestimmung (s. u.) sowie bei der Güte der Glukosemessung zu beachten sind und zur weiterführenden Information wird auf die S3-Leitlinie Gestationsdiabetes [5] und auf einen aktuellen Review [6] sowie die aktuellste Version der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) verwiesen [13].

	venöse Plasmaglukosekonzentration	
	mmol/l	mg/dl
nüchtern	≥ 5,1	≥ 92
60 min	≥ 10,0	≥ 180
120 min	≥ 8,5	≥ 153

deutet darauf hin, dass diese Glukosegrenzwerte das Risiko einer Makrosomie der Neugeborenen nicht senken im Vergleich zu etwas höheren Glukosegrenzwerten [10]. Dem gegenüber standen in der Studie höhere Kosten in der Gesundheitsversorgung bei Verwendung der etablierten, niedrigeren Grenzwerte.

Bei Schwangeren, bei denen im 75 g oGTT **nur ein Messwert erhöht ist** und dieser in der Nähe des Entscheidungswerts liegt –

► **Tab. 4** Kommerziell erhältliche Blutentnahmeröhrchen, bei denen durch Zusatz von Fluorid und Citrat eine vollständige Glykolysehemmung erreicht wird (siehe Homepages der Hersteller).

Hersteller	Produktname	Korrekte Befüllung absolut notwendig	Ausreichendes Mischen erforderlich	Verdünnungsfaktor
Greiner bio-one	Vacuette FC-Mix	nein	10-mal	nein (Granulat)
Kabe	Primavette, KABEVETTE	ja	wenige Male	1,16 (flüssiger Zusatz)
Sarstedt	S-Monovette GlucoEXACT	ja	wenige Male	1,16 (flüssiger Zusatz)

In den Röhrchen der Firma Greiner bio-one (Vacuette FC-Mix) befindet sich ein Granulat. Die Röhrchen müssen nach der Blutbefüllung 10-mal geschwenkt werden, um eine ausreichende Lösung und Durchmischung des Blutes mit dem Glykolysehemmer zu erreichen. Bei den Blutentnahmeröhrchen der Firma Kabe (Primavette, KABEVETTE) und der Firma Sarstedt (S-Monovette GlucoEXACT) kann es bei nicht vollständigem Füllen der Röhrchen zu Verdünnungsfehlern kommen. Das Labor muss solche Röhrchen sicher identifizieren, um die Röhrchen erkennen zu können, die nicht entsprechend den Vorgaben der Hersteller korrekt befüllt wurden, und diese von der Analyse ausschließen, und um den Verdünnungsfaktor von 1,16 adäquat zu berücksichtigen.

bzw. unter Berücksichtigung der „Minimalen Differenz“ (s. u.) kein definitiver Ausschluss oder eine Bestätigung der Diagnose möglich ist – soll **nach einer Woche** der oGTT wiederholt werden.

### Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose

Das empfohlene diagnostische Prozedere ist in ► **Abb. 1** dargestellt.

Zur Messung der **venösen** Plasmaglukosekonzentration und des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Rahmen der Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [11, 12]. Dies ist in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) einheitlich für Laboratorien in Kliniken und im niedergelassenen Bereich wie auch für die patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) geregelt [13]. Dazu zählen nicht Systeme für die Patientenselbstmessung.

In der aktualisierten Rili-BÄK vom Mai 2023 gibt es in Hinblick auf die Glukosebestimmungen zwei wichtige Änderungen, die nach einer Übergangszeit von drei Jahren im Juni 2026 verbindlich werden:

1. Präanalytik: Wenn die Plasmaseparation oder die Glukosemessung nicht innerhalb von 15 min erfolgt, sind Blutentnahmegefäße mit geeigneter Glykolyseinhibition zu verwenden. Die Verwendung von Serum ist ungeeignet.
2. Analytik: Die Vorgaben für die Messgüte der Glukosebestimmung verringern sich für die interne Qualitätssicherung von  $\pm 11\%$  auf  $\pm 5\%$ , für die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) von  $\pm 15\%$  auf  $\pm 8\%$ .

Dabei ist die Teilnahme an Ringversuchen bisher für die patientennahe Sofortdiagnostik („POCT-Methoden“) zur Messung dieser Messgrößen, wie sie in Praxen eingesetzt werden, nicht verbindlich, wengleich die aktualisierte Fassung der Rili-BÄK beim Einsatz in Praxen niedergelassener Ärzte sowie medizinischen Diensten ohne Zentrallabor eine Teilnahme grundsätzlich empfiehlt. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass vor einem Einsatz bei der Diabetesdiagnostik sichergestellt wird, dass die jeweiligen Glukosemesssysteme zur patientennahen Sofortdiagnostik vom Hersteller für die Diagnose zugelassen sind.

### Ausgewählte analytische Gesichtspunkte

#### Präanalytik der Glukosemessung

Entscheidend für eine zuverlässige Glukosemessung ist eine adäquate präanalytische Handhabung der Blutproben. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass die Glykolyse in dem entnommenen Blut vollständig gehemmt wird. Dafür ist der Zusatz von Citrat plus Fluorid notwendig; Fluorid allein ist nicht ausreichend. Die zurzeit am Markt befindlichen Blutentnahmeröhrchen mit Glykolysehemmern weisen bei der Handhabung verschiedene Merkmale auf, die in ► **Tab. 4** dargestellt sind. Diese Glykolysehemmer funktionieren zuverlässig und es konnte gezeigt werden, dass die Glukosewerte mit exakt bestimmten Ausgangswerten übereinstimmen [14]. Die These einer Überbestimmung der Glukosekonzentration bei Verwendung solcher Röhrchen konnte damit widerlegt werden.

Alternativ wird empfohlen, bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung diese nach der Probengewinnung umgehend zu zentrifugieren und das Plasma von den Zellen zu trennen. Bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit einem Gel wird bei der Zentrifugation der Plasmaüberstand von den Blutzellen automatisch getrennt. Wird ein Blutentnahmeröhrchen ohne Gel verwendet, muss unmittelbar nach der Zentrifugation der Plasmaüberstand geeignet abgehoben werden. Wird ein Zeitfenster von 15 min bis zur Zentrifugation überschritten, müssen die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse und der dadurch induzierten falsch-niedrigen Glukosewerte verworfen werden [13].

#### HbA<sub>1c</sub> zur Diabetes-Diagnose

Die Verwendung eines einzelnen HbA<sub>1c</sub>-Wertes für die Diabetes-Diagnose wird – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer internationaler Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen, da HbA<sub>1c</sub>-Werte von verschiedenen Faktoren, einschließlich dem diabetesunabhängigen Altersanstieg (s. u.), beeinflusst werden. Bei pathologischen Werten liegt i. d. R. ein Diabetes mellitus vor; ein Ausschluss eines Diabetes bei HbA<sub>1c</sub>-Werten im Referenzbereich ist aber nicht möglich; hier gibt es zu viele andere Faktoren, die zu falsch-niedrigen Werten führen können. Liegt dem Verdacht auf eine Diabetesdiagnose eine HbA<sub>1c</sub>-Messung zugrunde,

dann ist eine Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. o.). Da **HbA<sub>1c</sub> ein Hämoglobin** ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [18] (siehe auch Infobox). Weiterhin gilt es eine Reihe methodischer Probleme zu beachten [19, 20].

Um die Präzision und Richtigkeit der HbA<sub>1c</sub>-Messung zu verbessern, wurden die erlaubten Bestehensgrenzen für die interne Qualitätssicherung und die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) angepasst. So wurde die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle von ± 10 % auf zunächst ± 5 % und für die externe Qualitätskontrolle von ± 18 % auf ± 8 % gesenkt [21]. Ab Dezember 2023 ist die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle verbindlich von ± 5 % auf ± 3 % abgesenkt [13].

### Merke

**Faktoren, die den HbA<sub>1c</sub>-Wert beeinflussen oder zu Störungen bei der HbA<sub>1c</sub>-Messung führen. Einflussfaktoren die den HbA<sub>1c</sub>-Wert**

- **senken (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen)**
  - Hämolytische Anämie, verursacht z. B. durch immunologische Vorgänge, Medikamente wie Cephalosporine
  - Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
  - Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
  - Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, pathologische Hämoglobine)
- **erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern)**
  - Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)
  - Splenektomie
  - Alter [22]
  - Ethnizität, der HbA<sub>1c</sub>-Wert ist ca. 4 mmol/mol Hb (~0,4%) höher bei Afroamerikanern als bei Kaukasiern

**Störfaktoren, die die HbA<sub>1c</sub>-Messung verfälschen können**

- Vor allem Hämoglobinvarianten, die abhängig von der Messmethode zu einem falschen HbA<sub>1c</sub>-Messergebnis führen.
- Ab Stadium G3b/G4 KDIGO ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert kein zuverlässiger Parameter mehr für die Güte der Stoffwechseleinstellung, da er, insbesondere bei Vorliegen und/oder Behandlung einer renalen Anämie, unzuverlässig sein kann [23].

**Nicht geeignet zur Diabetes-Diagnose ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei**

- Neugeborenen (HbF ~90 %)
- Schwangeren zur Diagnose eines Gestationsdiabetes
- Frauen bis ca. 2 Monate post-partum
- hyperglykämisch wirkenden Medikamenten, z. B. Glukokortikoiden, Psychopharmaka bei Einnahme < 2 Monate
- anderen Erkrankungen des Pankreas, inkl. Pankreas-OP
- Bluttransfusionen, Blutspende, größeren Blutungen (OP, Unfälle)

► **Tab. 5** Vergleich ausgewählter, für die Diabetes-Diagnose relevanter Einflussfaktoren auf den Nüchternplasmaglukose- bzw. den HbA<sub>1c</sub>-Wert (+ = Einfluss, – = kein oder kaum Einfluss).

	Glukose	HbA <sub>1c</sub>
Muskelarbeit	+	–
Nahrungsaufnahme	+	–
Ort der Blutabnahme	+	–
Hämoglobinopathien	–	+
Hämatologische Erkrankung	–	+
Erythrozyten-Turnover	–	+
Alter	–	+
Individuelle Variation von Tag zu Tag	+ (12 bis 15 %)	– (<2 %)
Blutprobe	+ (im Vollblut instabil)	– (stabil bis 7 Tage bei Raumtemperatur)

Um mögliche Einflüsse auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert zu erkennen, sollte ein **aktueller Hb-Wert** im Rahmen eines Blutbildes vorliegen, vor allem, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Diagnose eines Diabetes mellitus genutzt werden soll.

### Altersabhängigkeit des HbA<sub>1c</sub>

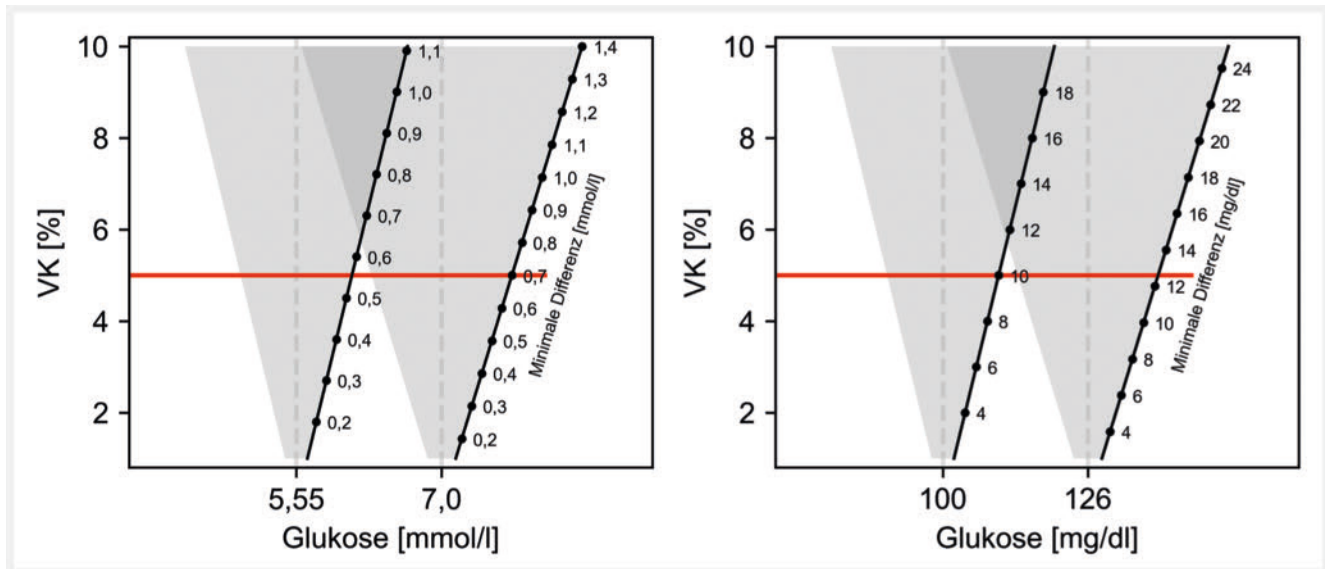
Der HbA<sub>1c</sub>-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an [24–30]. Dieser Anstieg kann absolut 4 bis 8 mmol/mol Hb (0,4 bis 0,7 %) betragen. Der Anstieg schränkt neben den methodisch bedingten Unterschieden die Verwendung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes für die Diabetes-Diagnose insbesondere in dem Bereich < 53 mmol/mol Hb (7,0 %) bei Personen ab 60 Jahren ein. ► **Tab. 2** zeigt HbA<sub>1c</sub>-Referenzwerte bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit einem jüngeren, mittleren und höheren Alter aus zwei deutschen Populationen [26, 27]. Als Referenzbereich werden die 2,5 bis 97,5 Perzentile angegeben. Ein Messwert über dem Referenzbereich muss aber nicht zwingend pathologisch sein [31].

### Vor- und Nachteile der Messgrößen Glukose und HbA<sub>1c</sub>

Die beiden für die Diabetes-Diagnose zugelassenen Labormessgrößen Glukose und HbA<sub>1c</sub>-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sie sich (► **Tab. 5**).

### Vergleich von Glukose und HbA<sub>1c</sub>

Für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind sowohl Nüchternplasmaglukose, der 2-h-Stundenwert nach oGTT und der HbA<sub>1c</sub>-Wert zugelassen (s. o.). In der DECODE-Studie zeigt sich jedoch, dass eine normale Nüchternplasmaglukose einen Diabetes nicht ausschließt. So fanden sich bei ca. 1/3 der Personen mit einem deutlich diabetischen 2-h-Wert normale Nüchternplasmaglukosewerte [32]. Andererseits schließt ein HbA<sub>1c</sub> < 48 mmol/mol Hb einen manifesten Diabetes nicht aus. Bei mehr als einem Drittel der Menschen mit einem diabetischen 2-h-Plasmaglukosewert



► **Abb. 2** Minimale Differenz, angegeben in der Einheit der Glukosebestimmung (mmol/l bzw. mg/dl) für die betrachteten diagnostischen klinischen Entscheidungswerte in Abhängigkeit vom Variationskoeffizienten. Liegen die Messwerte unterhalb des Überschneidungsbereichs der eingezeichneten Trichter, können die diagnostischen klinischen Entscheidungswerte analytisch voneinander unterschieden und somit für die Diagnosestellung herangezogen werden.

( $\geq 11,10$  mmol/l bzw. 200 mg/dl) lag der  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert unterhalb des Schwellenwertes von 48 mmol/mol Hb (6,5 %) [33, 34].

## Qualitätssicherung

Die interne Qualitätskontrolle für die Glukose- und  $\text{HbA}_{1c}$ -Messung muss nach Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) arbeitstäglich mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen ist einmal pro Quartal erforderlich.

Diese Vorgabe gilt für alle Laborsysteme. Sie sollte auch für „Unit use“-Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik (einzelne Teststreifen oder Küvetten, nach der Definition der Rili-BÄK) gelten, die von Praxen eingesetzt werden und die vom Hersteller für die Diabetes-Diagnose vorgesehen sind. Die aktualisierte Rili-BÄK empfiehlt nun auch für diesen Bereich die Teilnahme an Ringversuchen [13].

### Minimale Differenz

#### Wie soll ein einzelner Messwert unter Berücksichtigung der Messunsicherheit der Messergebnisse bewertet werden?

Bei den Ergebnissen der Messungen von Messgrößen besteht generell die Frage, ob die Abweichung vom diagnostischen klinischen Entscheidungswert so weit entfernt von dieser Entscheidungsgrenze liegt (d. h. größer ist als die Minimale Differenz (MD), s. u.), dass dieser Messwert mit Sicherheit als darunter oder darüber liegend bewertet werden kann. Zur Beurteilung dieser Frage sollte die MD herangezogen werden.

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, wird die analytische Variabilität in Absolutwerten an den Entscheidungsgrenzen angegeben. Die sogenannte MD stellt ein Werkzeug dar,

um den Anwendern die Bedeutung des zufälligen Fehlers bei der Messung zu veranschaulichen, und berechnet sich aus der Standardabweichung (SD) ( $\text{MD} = 2 \times \text{SD}$ ) (► **Abb. 2**) [35]. Der Faktor 2, mit dem die SD multipliziert wird, hängt vom Konfidenzniveau ab. Während der Faktor 2 einem Konfidenzniveau von 95 % entspricht [35], liegt dieses bei einem Faktor von 1,65 ([13]) nur bei 90 %.

Die MD, die im jeweiligen Labor erfragt werden sollte, gibt konkrete Konzentrationen in absoluten Werten an, ab denen sich ein Messwert von einem diagnostischen klinischen Entscheidungswert unterscheidet. Bei einem klinischen Entscheidungswert für die Nüchternplasmaglukosekonzentration von 7,0 mmol/l (126 mg/dl) sollte die MD nicht  $> 0,7$  mmol/l ( $> 12,6$  mg/dl) sein. Entsprechendes gilt für einen klinischen  $\text{HbA}_{1c}$ -Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5 %). Hier sollte die MD nicht  $> 2$  mmol/mol Hb ( $> 0,2$  %) betragen.

## Bestimmung von Ketonkörpern

Die Messung von Ketonkörpern ist bei Erstmanifestation eines Diabetes mellitus in einigen Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit des Beginns einer Insulintherapie festzustellen.

Die Ketonkörpermessung erfolgt häufig qualitativ im Urin (Aceton), allerdings können Urinproben nicht jederzeit problemlos gewonnen werden. Grundsätzlich kann auch  $\beta$ -Hydroxybutyrat, welches bei einer Ketoazidose vorrangig entsteht, im Blut bzw. Plasma sensitiv gemessen werden. Während ein Konzentrationsanstieg von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Blut, anders als ein Konzentrationsanstieg von Aceton im Urin, ohne Zeitverzögerung auftritt [36], ist die Messung derzeit mit höheren Kosten verbunden. Bei klinischer Symptomatik einer Ketoazidose, die insbesondere bei SGLT2-Inhibitoren-Therapie auch normoglykämisch auftreten kann, kann die Messung im Blut bzw. Plasma Vorteile gegenüber der Urindiagnostik bieten. Dabei

► **Tab. 6** In der Routinediagnostik verwendete Insel-Autoantikörper bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus. Daten nach [38].

Antigen	Insel-Autoantikörper <sup>1</sup>	Prävalenz bei Erstdiagnose <sup>2</sup>
Glutamatdecarboxylase	GADA	60 bis 85 %
Insulinoma-assoziiertes Antigen-2	IA-2A	50 bis 85 %
Zinktransporter ZnT8	ZnT8A	50 bis 80 %
Insulin	IAA <sup>3</sup>	Erwachsene: < 30 % Kinder < 5 Jahren: > 90 %
Verschiedene Inselzellantigene	ICA <sup>4</sup>	variabel

<sup>1</sup> Es gibt inzwischen zertifizierte Kombinationsteste mit denen GADA, IA-2A und ZnT8A gleichzeitig gemessen werden können.

<sup>2</sup> Die Prävalenzangaben sind auf Grund der eingeschränkten Studienlage unter Vorbehalt zu sehen.

<sup>3</sup> Die Prävalenz der IAA korreliert invers mit dem Alter des Patienten bei der Diabetes-Diagnose.

<sup>4</sup> Auf Grund der Messmethode (indirekte Immunfluoreszenz auf humanem Pankreasgewebe) ist die Beurteilung des Testergebnisses von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Der Test liefert nur semiquantitative Ergebnisse und ist daher obsolet.

sind Werte von > 3 mmol/l  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Serum als sicher pathologisch anzusehen [37].

## Bestimmung von Insel-Autoantikörpern

Die Messung von spezifischen Insel-Autoantikörpern (AAK) ist für die Differenzialdiagnose der verschiedenen Diabetes-Typen hilfreich, sie erfolgt in der Praxis nur in begründeten Einzelfällen (► **Tab. 6, 7**) [38]. So kann das Vorliegen von Insel-AAK als frühes Stadium in der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus gewertet werden, ohne dass Symptome bzw. metabolische Veränderungen vorliegen. Da sich die Insel-AAKs oft Jahre vor der klinischen Manifestation bei Personen mit hohem Erkrankungsrisiko nachweisen lassen, stellen sie wichtige prädiktive und frühdiagnostische Marker dar. Auch für die Differenzialdiagnostik von Patienten mit Insulinmangel aufgrund einer autoimmunen  $\beta$ -Zelldestruktion und von Patienten mit klinisch recht ähnlichem „severe-insulindeficient“-Diabetes (SIDD) [39–41], die aber beide eine unterschiedliche Prognose haben, ist die Antikörperdiagnostik zielführend. Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei Patienten bei polyglandulären Autoimmunsyndromen ist Insel-AAK-Bestimmung ebenfalls nützlich.

Anders als bei klassischen Labormessgrößen in der Diabetologie, wie z. B. Glukose, HbA1c, C-Peptid und Insulin, die molekular genau definiert sind, weisen Insel-AAK eine hohe biologische Variabilität auf. Daher sind eine molekulare Definition und somit auch eine Standardisierung unmöglich [38, 42]. Die biologische Variabilität beruht auf verschiedenen Faktoren:

► **Tab. 7** Indikation für die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern. Daten nach [38].

- Frühdiagnostik eines Typ-1-Diabetes bei Personen mit Typ-1-Diabetes in der Familie, im Rahmen von Screening-Programmen oder Studien (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA)
- Sicherung der Diagnose eines Typ-1-Diabetes (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA bis 14 Tage nach Beginn der Insulintherapie)
- Sicherung der Diagnose eines LADA (GADA/IA-2A/ZnT8A)
- Diabetes bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICPI). Die Insel-Autoantikörper können positiv oder negativ sein
- Differentialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

- Die Insel-AAK werden von den jeweiligen Menschen individuell produziert und unterscheiden sich damit in ihrer Aminosäuresequenz und somit in der Bindungsregion des Autoantigens.
- Die Insel-AAK sind polyklonal, das heißt sie unterscheiden sich auch molekular innerhalb einer einzelnen Person (auch in einem Individuum weisen Autoantikörper eine unterschiedliche Affinität für das Antigen auf).
- Die von Insel-AAK erkannten Epitope sind meist Konformations-Epitope. Das heißt, dass nicht nur eine bestimmte Aminosäuresequenz, sondern auch sekundäre bzw. tertiäre Proteinstrukturen erkannt werden. Daher ist ein Test, der nur auf einem Epitop beruht, nicht ausreichend. Mit falsch negativen Ergebnissen muss gerechnet werden.
- Die Insel-AAK variieren im Zeitverlauf. Das bedeutet, dass sich die Insel-AAK eines Patienten im Verlaufe der Zeit bezüglich der Immunglobulin-Isotypen, Subtypen (IgG1 bis IgG4) und der Zielepitope verändern können.

Bei der Bestimmung der verschiedenen Insel-Autoantikörper ist damit die Messgröße nicht genau molekular definiert. Die Autoantikörper sind also nicht selbst, sondern über die Erkennung ihres Zielantigens und über ihren Isotyp definiert und werden auch so bestimmt. Eine Vergleichbarkeit der Messwerte, wenn diese in verschiedenen (Spezial-)Laboratorien erfolgen, muss über eine externe Qualitätssicherung und mögliche Verwendung von Referenzmethoden unter der Verwendung von Insel-AAK-Standards erfolgen [43]. In der Praxis sollten nur noch unabhängig evaluierte Insel-AAK-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden.

## Messung der $\beta$ -Zellfunktion

Die Messung der Funktionalität der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln im Pankreas ist nicht nur für die Typisierung eines Diabetes [44], bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [45] und Prädiabetes mit deren Subtypen zunehmend wichtig [39–41], sondern auch für die Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist [45]. Mit Hilfe des HOMA-Modells (Homeostasis Model Assessment) ist es möglich,

► **Tab. 8** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. Daten nach [52].

	Typ-1-Diabetes <sup>1</sup>	Typ-2-Diabetes	MODYs
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal dominant; Diabetes in $\geq 3$ Generationen
Häufigkeit unter allen Diabetestypen	5 bis 10 %	90 bis 95 %	ca. 2 %
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum (absoluten) Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der $\beta$ -Zellen
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	Akut: Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, variable Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes (auch Metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ
Neigung zur Ketose	ja	nein	nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainsulin/Serum-C-Peptid HOMA-B <sup>2</sup>	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	ja	nein	nein
Insulinresistenz HOMA-IR <sup>3</sup>	nein	ja	nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, GLP-1-RA, Insulin	evtl. keine, OADs, Insulin (je nach MODY-Typ)

GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist; MODYs: Maturity-Onset Diabetes of the Young; OADs: orale Antidiabetika.

<sup>1</sup> Der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist mit einem langsameren Verlust der  $\beta$ -Zellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA wird die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern empfohlen.

<sup>2,3</sup> HOMA-B bzw. Homa-IR Homeostasis Model Assessment (s. u.) zur Quantifizierung der  $\beta$ -Zellfunktion und der Insulinresistenz.

eine qualitative Aussage zu dem Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten  $\beta$ -Zellsekretion zu treffen [46, 47].

Die  $\beta$ -Zellen sezernieren in äquimolarer Menge Insulin und C-Peptid als die beiden  $\beta$ -Zell-spezifischen intrazellulären Spaltprodukte von Proinsulin ins Blut. Bereits bei der ersten Passage durch die Leber wird bis zu 90 % des sezernierten Insulins dort abgebaut. C-Peptid dagegen wird vorwiegend (ca. 80 %) in den Nieren eliminiert [48, 49]. Beide Peptidhormone sind mit immunologischen Methoden in Heparin-/EDTA-Plasma-Proben oder Serum messbar. Auf Grund der wesentlich längeren in vivo-Halbwertszeit von C-Peptid im Vergleich zu Insulin, der weitgehenden Resistenz von C-Peptid gegenüber Abbau in hämolysierten Blut und der besseren labormedizinischen Standardisierung der Messung von C-Peptid in Immunoassays [42], ist die C-Peptidmessung als Surrogat-Parameter der  $\beta$ -Zellfunktion der Insulinmessung überlegen.

Die Beurteilung der im Plasma bzw. Serum gemessenen C-Peptid-Konzentration ist mit abnehmender Filterfunktion der Nieren (eGFR) nur eingeschränkt möglich [50]. Bei Patienten mit einge-

schränkter Nierenfunktion sollte dies berücksichtigt bzw. auf eine Durchführung dieser Diagnostik verzichtet werden.

Wie bei vielen anderen Messmethoden hängt beim C-Peptid die Reproduzierbarkeit der Messung (VK), sowie die untere Nachweisgrenze von den verwendeten Assays ab. Es sollten nur CE-gekennzeichnete Assays, durchgeführt in medizinischen Laboren, zum Einsatz kommen.

## Differenzialdiagnostik

Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in ► **Tab. 8** aufgelistet. Der Diagnose-Algorithmus, wie z. B. der von der ADA und der EASD entwickelte [53], ist von zunehmender Bedeutung, da die verschiedenen Diabetestypen unterschiedliche Therapiestrategien erfordern und eine unterschiedliche Langzeitprognose besitzen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei jedem klinisch und laborchemisch eindeutigen Typ-1-Diabetes zusätzlich ein sicherer Ausschluss eines MODY-Diabetes mit erheblichem finanziellem Aufwand erfolgen sollte.

► **Tab. 9** Stadien des Typ-1-Diabetes.

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Merkmale	Insel-Autoimmunität Normoglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Dysglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Hyperglykämie 3a: Präsymptomatisch* (siehe ► <b>Abb. 1</b> ) 3b: Symptomatisch [54]
Diagnose-Kriterien	≥ 2 Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper können nicht (mehr) vorhanden sein

\* Andere internationale Fachgesellschaften klassifizieren nur symptomatische Menschen mit Typ-1-Diabetes in Stadium 3 [7].

Bei unklarem Diabetestyp sollte jedoch eine Differenzialdiagnostik eingeleitet werden, wobei sowohl C-Peptid-Konzentrationen als auch Autoantikörper-Titer je nach Labor und deren Analysen variieren können.

Bei der Entwicklung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes kommt es zu verschiedenen pathologischen Ereignissen. Die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes wird durch genetische Prädisposition und konstitutionelle Faktoren ausgelöst, welche Insulinresistenz fördern und initial kompensatorisch mit erhöhten Insulin- und C-Peptidspiegeln einhergehen. Im Laufe von meist Jahren kommt es zu einer zunehmenden  $\beta$ -Zelldysregulation (abnehmende Insulin- und C-Peptidkonzentrationen) mit der Folge eines Prädiabetes und schließlich eines manifesten Diabetes. Im Gegensatz dazu ist der Typ-1-Diabetes eine Autoimmunerkrankung (meist nachweisbar durch Autoantikörper), die wahrscheinlich durch Einwirken einer Reihe von Umweltfaktoren bei genetischer Prädisposition ausgelöst wird [55]. Es kommt durch Autoimmunprozesse zu einer Zerstörung der  $\beta$ -Zellen und damit zu einem absoluten Insulinmangel.

### Typ-1-Diabetes – Stadien und Frühdiagnostik

In einer neuen Einteilung werden drei Stadien des Typ-1-Diabetes definiert (► **Tab. 9**).

Multiple Insel-Autoantikörper sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Diabetes [57] und eine Indikation zur Intervention im Rahmen von klinischen Studien, die den fortschreitenden Verlust von  $\beta$ -Zellen verzögern oder verhindern sollen.

Ein Screening auf einen präsymptomatischen Typ-1-Diabetes durch Screening-Tests zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Insulin, GAD, IA-2 oder Zink-Transporter-8 wird derzeit im Rahmen von Screening-Programmen (z. B. Fr1da, <https://www.fr1da.de>), klinischen Forschungsstudien, und für Familienmitglieder eines Probanden mit Typ-1-Diabetes empfohlen. Durch Früherkennung, Schulung und Monitoring kann bei Betroffenen im Stadium 1 und 2 das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose bei klinischer Manifestation verhindert werden. Dies kann zu einer Verminderung der damit verbundenen kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität, einer verbesserten  $\beta$ -Zellrestfunktion durch frühzeitige Therapie, und einer besseren Langzeitglukosekontrolle beitragen [58].

### Late onset autoimmune diabetes in the adult (LADA)

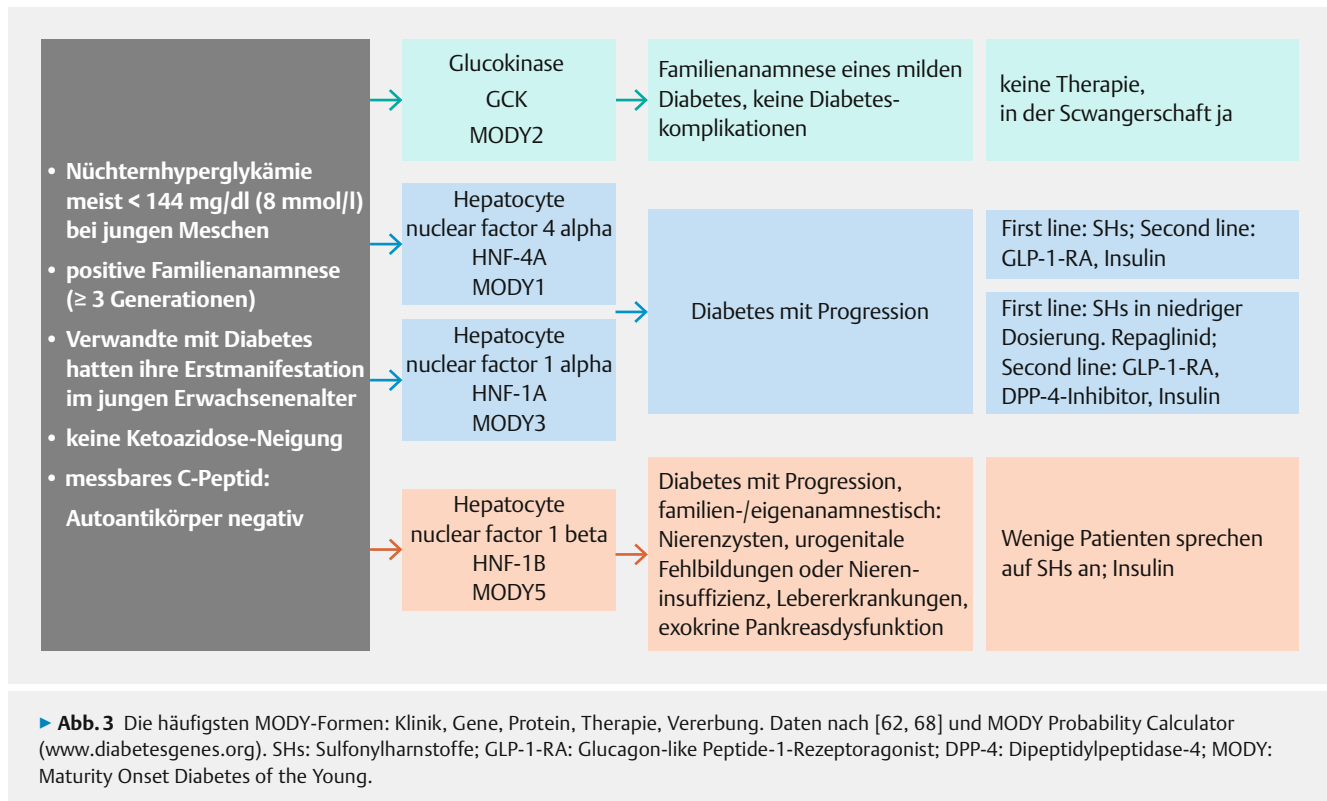
Der LADA ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes, der vor allem bei erwachsenen Menschen (> 35 Jahre) auftritt und genotypisch und phänotypisch extrem heterogen ist. Hinweise auf einen LADA ergeben sich aus einer positiven Familienanamnese für autoimmunologische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Zöliakie, Vitiligo mit und ohne Typ-1-Diabetes) und Normal- bis Übergewicht. Lebensstiländerungen mit Reduktion eines Übergewichtes, Steigerung der körperlichen Aktivität und orale Antidiabetika können therapeutisch effektiv sein und entsprechen damit phänotypisch einem Typ-2-Diabetes. Es kommt jedoch auffallend schnell (innerhalb von Monaten oder 1 bis 2 Jahren) zu einer Verschlechterung der Glukosekontrolle bei relativ niedrigen C-Peptidwerten. Spätestens dann sollte die Diagnose Typ-2-Diabetes überdacht und Insel-Autoantikörper gemessen werden, um frühzeitig eine Insulintherapie einzuleiten [59, 60]. Wegen der häufig eingeschränkten Spezifität der Autoantikörper-Bestimmungen gibt es bei den LADA-Patienten sowohl „echte“ Patienten mit Typ-1-Diabetes und Patienten mit Typ-2-Diabetes mit falsch positivem Antikörpertest. Ein aktueller systematischer Review zeigt eine hohe Inzidenz von Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, wobei die weltweiten Inzidenzen bei Asiaten am niedrigsten und in den nordischen Ländern am höchsten ist. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen [61].

### MODY

Unter dem Begriff MODY werden verschiedene Diabetestypen zusammengefasst, deren Diagnose meist vom jugendlichen bis zum Erwachsenenalter gestellt wird und deren Ursache auf bekannten genetischen Mutationen beruht. Der Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen ist in ► **Abb. 3** dargestellt.

### Pankreopriver Diabetes mellitus

Ein Diabetes, der sich aufgrund von Erkrankungen des Pankreas entwickelt, wird unter dem Begriff pankreopriver Diabetes mellitus subsumiert. Die diagnostischen Kriterien sind in ► **Tab. 10** aufgelistet.



## Screening

Zum primären Screening auf Typ-2-Diabetes wird ein Diabetes-Risiko-Test empfohlen.

Folgende Fragebögen werden empfohlen:

- Deutscher Diabetes-Risiko-Test (<https://drs.dife.de/>)
- FINDRISK-Fragebogen (<https://www.diabetesstiftung.de/findrisk>)

Das Vorgehen bei erhöhten Scores, manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, z. B. Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride oder LDL-Cholesterin oder erniedrigtes HDL-Cholesterin), oder bei einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Gestationsdiabetes, PCOS (Polycystisches-Ovar-Syndrom) oder nichtalkoholischer Fettleber wird in ► **Abb. 1** beschrieben.

Es fehlt ein systematisches Screening in Kliniken in Hinsicht auf den Anteil von Menschen mit Diabetes die dort behandelt werden. Nach einer Untersuchung des Universitätsklinikums Tübingen wiesen 24% der neu ins Klinikum aufgenommenen Patienten einen Prädiabetes und 22% einen manifesten Diabetes auf, wobei bei jedem 6. Menschen mit Diabetes die Erkrankung vorher nicht bekannt war [64].

## Ausblick

Zunehmend wird eine Subtypisierung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes diskutiert [66, 67]. Während die Relevanz der Subtypisierung des Typ-1-Diabetes derzeit in der Praxis fraglich ist, fin-

► **Tab. 10** Diabetes-Diagnose aufgrund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas. Daten nach [63].

Kriterien	Ausprägung
Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ exokrine Pankreasinsuffizienz (nachgewiesen mittels Stuhltests auf Elastase-1 oder eines direkten Funktionstests)</li> <li>▪ pathologische Bildgebung des Pankreas (Sonografie, Endosonografie, MRT, CT)</li> <li>▪ Fehlen von Autoantikörpern als Hinweis für einen Typ-1-Diabetes</li> </ul>
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gestörte <math>\beta</math>-Zellfunktion (z. B. HOMA-B, C-Peptid-Glukose-Quotient) [45]</li> <li>▪ keine stark erhöhte Insulinresistenz (z. B. HOMA-IR)</li> <li>▪ reduzierte Inkretinsekretion (z. B. GLP-1, pankreatisches Polypeptid)</li> <li>▪ niedrige Konzentrationen von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K)</li> </ul>

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment für Insulin Resistenz;  
HOMA-B = Homeostasis Model Assessment der  $\beta$ -Zell-Funktion;  
CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie;  
GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1.

det die Subtypisierung des Typ-2-Diabetes bereits statt, um eine angemessene Therapie, z. B. bei älteren Menschen mit mildem Diabetes, zu ermöglichen. Eine detaillierte Betrachtung der im Vergleich zum Behandlungsstandard zusätzlich benötigten Parameter sowie des Bedarfs an regelmäßig wiederholten Bestimmungen dieser Parameter um den möglichen Wechsel zwi-



schen den Subtypen abzubilden, im Vergleich zum klinischen Nutzen ist derzeit nicht verfügbar.

Da in Kliniken häufig eine Plasmaglukosebestimmung erfolgt, könnten die Messwerte genutzt werden, um den Anteil an Menschen mit nichterkanntem Diabetes vor allem in der Notaufnahme und in internistischen Abteilungen zu senken. Allerdings ist der in ► **Abb. 1** gezeigte Diagnose-Algorithmus nicht ohne weiteres anwendbar. Ein nationaler oder internationaler Konsens über mögliche Grenzwerte für die Diabetesdiagnose bei stationären Patienten fehlt bislang. Die zusätzliche, parallele Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> kann in diesem Kontext nützlich sein.

Die hohe Variabilität im oGTT ist seit langem bekannt [17], sodass die Frage nach dem Zusammenhang des Nüchtern- bzw. 1-h- bzw. 2-h-Werts mit dem Risiko von Folgeerkrankungen gestellt wird. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass dem 1-h-Wert beim oGTT ein höherer prädiktiver Wert für einen Typ-2-Diabetes zukommt als dem 2-h-Wert [65].

## INFORMATIONEN/LINKS

### Adressen im Internet

<https://www.ddg.info>

Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien:

<https://www.ddg.info/behandlung/leitlinien>

## Interessenkonflikt

S. Pleus ist Angestellter des Instituts für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm (IfDT), Ulm, das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. Das IfDT (bzw. dessen Mitarbeiter) erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Berlin Chemie, BoydSense, Dexcom, Lilly, Novo Nordisk, Roche und Terumo.

A. Tytko ist niedergelassene Diabetologin und erhielt Beraterhonorare der Firma Roche im Rahmen eines Projektes des Vereins Niedergelassener Diabetologen Niedersachsens (VNDN); Vortragshonorare bzw. Reisekostenerstattungen der Firmen Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

R. Landgraf erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma. Andere Aktivitäten: Kurator der Deutschen Diabetes-Stiftung, Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinien Diabetes.

L. Heinemann ist Anteilseigner des Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss. Er ist Berater einer Reihe von Firmen, die neue diagnostische und therapeutische Optionen für die Diabetestherapie entwickeln.

C. Werner erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Reisekostenerstattung von Novartis Oncology, zuletzt 2018. Aktienbesitz der Firmen Medtronic und Novo Nordisk.

D. Müller-Wieland erklärt potenzielle Interessenkonflikte: Mitglied in Advisory Boards und Vortragshonorare: Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, AstraZeneca, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi.

A.G. Ziegler erhielt Berater- und Vortragshonorare von Provention Bio und Sanofi.

U.A. Müller hat keine Interessenkonflikte. Public declaration of interests: <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Dol/Mueller.pdf>

G. Freckmann ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IfDT.

E. Schleicher hat keinen Interessenkonflikt.

H. Kleinwechter hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diese Praxisempfehlung.

M. Nauck erhielt Vortragshonorare von Amgen, Novartis, Synlab, Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Technopath. Advisory Board: Novartis.

A. Petersmann erhielt Berater- und Vortragshonorare von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Technopath.

## Literatur

- [1] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36: 1075–1081
- [2] Chen X, Affinati AH, Lee Y et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1170–1176
- [3] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Im Internet: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/schwangerschaft-mutterschaft/>
- [5] Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hrsg. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 057-008. 2018. Im Internet (Stand: 14.08.2019): 2. Auflage: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008I\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008I_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf)
- [6] Kleinwechter H. Gestational diabetes mellitus – update 2022. *MMW Fortschr Med* 2022; 164 (Suppl 1): 29–34
- [7] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S19–S40
- [8] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006
- [9] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Im Internet: <https://diabetesatlas.org/data/en/>
- [10] Crowther CC, Samuel D, McCowan LME et al. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387: 587–598
- [11] Pleus S, Heinemann L, Freckmann G et al. Glukosemessung in der Diabetesdiagnostik und -therapie: Laboratoriumsmedizinische Untersuchung inkl. Patientennaher Sofortdiagnostik, Blutglukoseselbstmessung und kontinuierliches Glukosemonitoring. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17: 52–60
- [12] Freckmann G, Heinemann L, Pleus S et al. Messqualität bei der Glukosemessung im Rahmen der Diabetesdiagnose und -therapie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 413–417
- [13] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2023. doi:10.3238/arztebl.2023.rili\_baek\_QS\_Labor
- [14] Fischer MM, Hannemann A, Winter T et al. Relative Efficacy of Different Strategies for Inhibition of in Vitro Glycolysis. *Clin Chem* 2021; 67: 1032–1034
- [15] Heinemann L, Adamczewski H, Neumann Ch et al. Gemeinsames Positionspapier der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DGG und DGKL und der Kommission Apotheker in der Diabetologie BAK/DDG zur Herstellung einer oGTT-Lösung für die Diagnose eines Diabetes einschließlich eines Gestationsdiabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2020; 15: 470–471
- [16] Krüger M, Heinemann L. Verfügbarkeit von Fertiglösungen für den oGTT: ein Update. *Diabetes Stoffw Herz* 2023; 23: 90–91

- [17] Heil W, Jachtmann A, Rick W. Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des oralen Glucose-Toleranz-Tests. *Lab Med* 1990; 14: 440–444
- [18] Landgraf R. HbA1c in der Diabetes-Diagnostik. *Der Goldstandard? Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [19] Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA1c Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 687–695
- [20] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. Higher HbA1c Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res* 2018; 50: 728–734
- [21] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2019. doi:10.3238/arztebl.2019.rili\_baek\_QS\_Labor20192312
- [22] Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31: 1991–1996
- [23] Merker L, Ebert T, Guthoff M et al. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S327–S331
- [24] Baker L, Maley JH, Arévalo A et al. Real-world characterization of blood glucose control and insulin use in the intensive care unit. *Sci Rep* 2020; 10: 10718
- [25] Pieri M, Paleari R, Dalfrá MG et al. Reference intervals for HbA1c partitioned for gender and age: a multicenter study. *Acta Diabetol* 2016; 53: 1053–1056
- [26] Roth J, Müller N, Lehmann T et al. HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 637–642
- [27] Masuch A, Friedrich N, Roth J et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 20
- [28] Ma Q, Liu H, Xiang G et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep* 2016; 4: 737–740
- [29] Wu L, Lin H, Gao J et al. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA1c for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study. *PLoS One* 2017; 12: e0184607
- [30] Qi J, Su Y, Song Q et al. Reconsidering the HbA1c Cutoff for Diabetes Diagnosis Based on a Large Chinese Cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 86–92
- [31] Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T et al. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 420–431
- [32] The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–654
- [33] van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; 33: 61–66
- [34] Peter A, Fritsche A, Stefan N et al. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 234–237
- [35] Keutmann S, Zylla S, Dahl M et al. Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus: Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. *Diabetes Ther* 2020; 11: 293–303
- [36] Taboulet P, Deconinck N, Thurel A et al. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 2007; 33: 135–139
- [37] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 835–856
- [38] Thaler M, Roos M, Petersmann A et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17: 382–388
- [39] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369
- [40] Wagner R, Heni M, Tabák AG et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 2021; 27: 49–57
- [41] Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022; 65: 1770–1781
- [42] Hörber S, Achenbach P, Schleicher E et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 2020; 39: 107359
- [43] Lampasona V, Pittman DL, William AJ et al. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. *Clin Chem* 2019; 65: 1141–1152
- [44] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803–817
- [45] Fritsche A, Heni M, Peter A et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130: 200–204
- [46] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419
- [47] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495
- [48] Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R et al. Renal metabolism of C-peptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 494–498
- [49] Bonser AM, Garcia-Webb P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297–352
- [50] D'Elia JA, Mulla CH, Liu J et al. Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 1–7
- [51] de Leur K, Vollenbrock Ch, Dekker P et al. How low is really low? Comparison of two C-peptide assays to establish residual C-peptide production in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2022; 39: e14785
- [52] Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung Version 1. 2021. AWMF Register Nr. nvl-001. Im Internet: [www.leitlinien.de/themen/diabetes](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes)
- [53] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44: 2589–2625
- [54] Besser RE, Bell KJ, Couper JJ et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. [https://www.ispad.org/resource/resmgr/consensus\\_guidelines\\_2018/\\_guidelines2022/ch.\\_2\\_pediatric\\_diabetes\\_-\\_2.pdf](https://www.ispad.org/resource/resmgr/consensus_guidelines_2018/_guidelines2022/ch._2_pediatric_diabetes_-_2.pdf)
- [55] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340–2348
- [56] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964–1974
- [57] Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479

- [58] Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022; 71: 610–623
- [59] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 674–686
- [60] Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care* 2021; 44: 2449–2456
- [61] Harding JL, Wander PL, Zhang X et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care* 2022; 45: 994–1006
- [62] Badenhoop K. MODY und andere monogenetische Diabetesformen. *Diabetologie* 2017; 13: 453–463
- [63] Bojunga J, Schlereth F. Type 3c diabetes mellitus-prevalence, diagnosis, special aspects of treatment. *Diabetologie* 2018; 14: 269–277
- [64] Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA<sub>1c</sub>-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 123–129
- [65] Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA et al. Accuracy of 1-hour plasma glucose during the oral glucose tolerance test in diagnosis of type 2 diabetes in adults: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2021; 44: 1062–1069
- [66] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [67] Achenbach P, Hippich M, Zapardiel-Gonzalo J et al. A classification and regression tree analysis identifies subgroups of childhood type 1 diabetes. *EBioMedicine* 2022; 82: 104118
- [68] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 237–250

# Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

## Autoren

Sandra Schlüter<sup>1</sup>, Dorothee Deiss<sup>2</sup>, Bernhard Gehr<sup>3</sup>, Karin Lange<sup>4</sup>, Simone von Sengbusch<sup>5</sup>, Andreas Thomas<sup>6</sup>, Ralph Ziegler<sup>7</sup>, Guido Freckmann<sup>8</sup>

## Institute

- 1 Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland
- 2 MEDICOVER Berlin-Mitte, Berlin, Deutschland
- 3 m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Deutschland
- 4 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
- 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland
- 6 Selbstständiger wissenschaftlicher Berater, Pirna, Deutschland
- 7 Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Deutschland
- 8 Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S114–S135

DOI 10.1055/a-2075-9968

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S111–S132. doi:10.1055/a-2075-9968

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schlüter S, Deiss D, Gehr B et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S111–S132. doi:10.1055/a-1869-4025

## Korrespondenzadresse

Dr. Guido Freckmann

IfDT – Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Lise-Meitner-Str. 8/2, 89081 Ulm, Deutschland  
buero@diabetes-technologie.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Aktualisierung ► **Tab. 6:** Angaben zu aktuellen CGM-Systemen.

**Begründung:** Systeme befinden sich in stetiger Weiterentwicklung.

**Neuerung 2:** Aktualisierung der CGM/Pumpen/AID Adhärenz von Kindern.

**Begründung:** Mehr Erfahrungen zu dieser Technologie-Nutzung von Kindern sind verfügbar.

**Neuerung 3:** Aktualisierung der Empfehlungen zum Einsatz von SMBG bei den verschiedenen Diabetestypen und Therapieformen (► **Tab. 2**).

**Begründung:** Die Gruppe „Typ 1 mit AID-System“ wurde hinzugefügt.

**Neuerung 4:** Streichung Hinweis zu iscCGM.

**Begründung:** Produkt wird vom Hersteller nicht mehr verfolgt.

**Neuerung 5:** Aktualisierung Konsens ATTD: Alle Parameter sollten zur Beurteilung der CGM-Daten zur Verfügung stehen (► **Tab. 4**).

**Begründung:** Neue Angaben sind exakter und konsistent mit ► **Tab. 5**.

**Neuerung 6:** Detaillierte Erläuterung zur Problematik, dass einige Hersteller eine Art „Austauschprogramm“ anbieten, wenn ein neues CGM-System auf den Markt kommt, andere aber nicht.

**Begründung:** Mehr Details beschrieben.

## ABKÜRZUNGEN

AGDT Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie

AGP Ambulatory Glucose Profile (Ambulantes Glukoseprofil)

AGPD Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie

AID Automated Insulin Delivery (automatische Insulindosierung)

ATTD	Advanced Technologies and Treatments for Diabetes
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII	Continuous subcutaneous Insulin Infusion (Insulinpumpentherapie)
CT	konventionelle Insulintherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOD	Glukoseoxidase
GDH	Glukosedehydrogenase
GMI	Glukose-Management-Indikator
FDA	Food and Drug Administration (Regulierungsbehörde in den USA)
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
iscCGM	Intermittent-scanning CGM (CGM mit intermittierendem Scannen)
ISF	interstitielle Flüssigkeit
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
MARD	Mean Absolute Relative Difference (mittlere absolute relative Differenz)
MD	Medizinischer Dienst
PARD	Precision Absolute Relative Deviation (Genauigkeit der absoluten relativen Abweichung)
rtCGM	real-time CGM (CGM mit Anzeige der aktuellen Glukosewerte)
SMBG	Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration
SUP	sensorunterstützte Pumpentherapie
TaR	Time-above-Range
TbR	Time-below-Range
TiR	Time-in-Range
VK	Variationskoeffizient

## Überblick

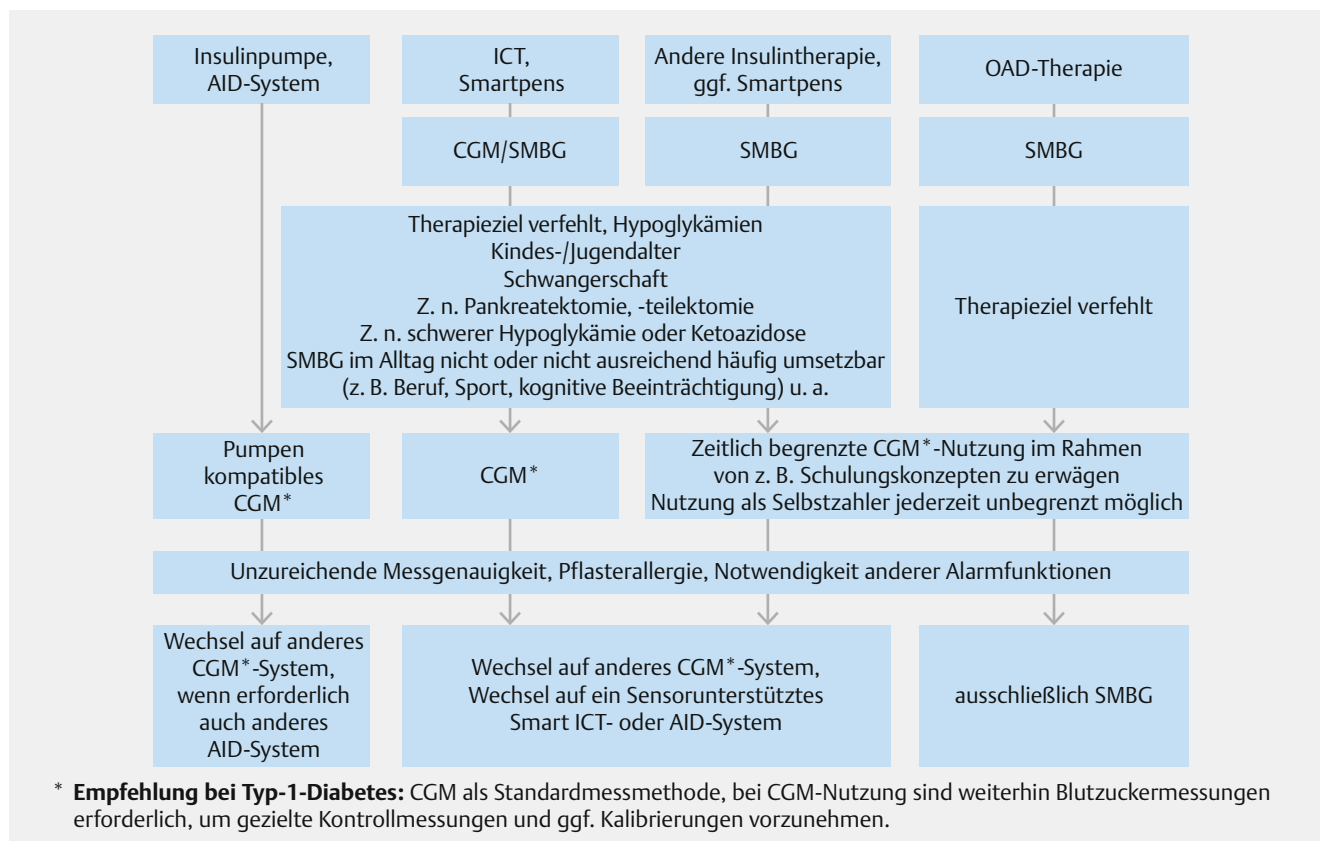
Regelmäßige Glukosemessungen sind in der modernen Diabetes-therapie unverzichtbar. Insbesondere zur Insulindosisermittlung oder Hypoglykämieerkennung werden Glukosewerte benötigt. Die retrospektive Analyse der Stoffwechsellage, zum Beispiel durch die HbA<sub>1c</sub>-Messung, dient vor allem der Abschätzung des Langzeitrisikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Durch neue Statistikparameter zur Auswertung, wie der Anteil der Zeiten in den verschiedenen Glukosebereichen (Zeit im Zielbereich (TiR), Zeit unterhalb des Zielbereiches (TbR), Zeit oberhalb des Zielbereiches (TaR) oder dem Variationskoeffizienten (VK) aus den Softwareangeboten der Gewebezuckermesssysteme, kann die Qualität der DiabetesEinstellung noch weiter spezifiziert werden.

Die klassische Methode zur Selbstkontrolle war die kapilläre Blutzuckermessung (SMBG). Einige Blutzuckermesssysteme erreichen inzwischen eine Messgenauigkeit, die an die von Laborsystemen heranreicht. Die Blutzuckermessung gibt den aktuellen Glukosezustand wider. Informationen zum Verlauf der Glukose aus der Vergangenheit und den Trend in die nahe Zukunft sind mit einer kontinuierlichen Gewebezuckermessung (CGM) möglich. Seit 1999 stehen Systeme zum kontinuierlichen Glukose-

monitoring in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit (ISF) zur Verfügung: Während Messungen mit SMBG-Systemen unter Alltagsbedingungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes durchschnittlich 4–7-mal täglich durchgeführt wurden, liefern CGM-Systeme einen vollständigen Überblick über 24 Stunden, mit Messwerten in 1–5-minütigen Abständen (je nach System). Die registrierten CGM-Profile visualisieren den Glukoseverlauf, d. h. sie zeigen Schwankungen in den Glukosekonzentrationen an. Wenn auch bei etlichen Patienten mit ausreichend häufigen SMBG-Messungen eine befriedigende Glukosekontrolle möglich ist, können durch CGM die Teilhabe am Leben gefördert und psychische Belastungen reduziert werden. Dies gilt insbesondere für Kinder mit Typ-1-Diabetes, die noch nicht in der Lage sind, körperliche Symptome, z. B. einer Hypoglykämie, zu identifizieren. Die Zahl der täglich erforderlichen Blutglukosemessungen lag bei ihnen oft über 20 – mit entsprechender Belastung der Kinder und Eltern. Dies kann bei Nutzung eines CGM drastisch reduziert werden (z. B. nur noch bei vermuteten Differenzen zwischen dem angezeigten Wert und der Befindlichkeit, besonders bei rasch sinkenden Werten). Weiterhin können die meist verwendeten CGM-Systeme die Daten auf das Smartphone der Eltern/Betreuer senden und so die Sicherheit dieser beim Umgang mit dem Kind deutlich erhöhen. CGM-Systeme stellen zudem eine technische Innovation dar, da diese erst die Etablierung von Systemen mit automatisierter Insulinabgabe (Automated Insulin Delivery (AID)-Systeme) passend zu den aktuellen Glukosewerten ermöglichen.

Die aktuellen Generationen der CGM-Systeme besitzen im Vergleich zu Systemen früherer Generationen eine erheblich verbesserte Messgenauigkeit. Ein Standardverfahren wie bei Blutzuckermesssystemen zur Bestimmung der Genauigkeit existiert aktuell für CGM-Systeme nicht. Davon unabhängig kann es aufgrund einer physiologischen zeitlichen Verzögerung zwischen Blut- und Gewebezuckerkonzentration vor allem bei raschen Anstiegen und Abfällen im Glukoseverlauf zu Abweichungen zwischen den Messwerten in den beiden Kompartimenten kommen. Ein Bias der Systeme kann ebenso durch Werkskalibration, wenn unterschiedliche Referenzen genutzt werden, entstehen oder durch eigene Kalibration bei fehlerhaftem Verhalten bei der Blutzuckermessung oder bei Nutzung von ungenauen Blutzuckermesssystemen.

Eine langfristige Stoffwechseleoptimierung setzt eine kontinuierliche Nutzung der CGM-Systeme voraus, wobei bisher nicht gut untersucht wurde, wie Patienten CGM-Systeme in der Realität nutzen. Erste Studien legen jedoch nahe, dass ohne eine entsprechende umfassende und spezielle CGM-Schulung und ohne eine qualifizierte Betreuung die Möglichkeiten der CGM-Systeme unzureichend genutzt werden und damit zu keiner Verbesserung der Glukosekontrolle führen. In einer US-amerikanischen Studie zeigte sich insbesondere unter Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, dass es zu einem Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Werts kam, nachdem diese Technologien eingeführt worden waren, was unter anderem an einer mangelnden Schulung in den USA liegen kann. In Deutschland wurde mit der CGM-TRAIN-Studie gezeigt, dass durch das Schulungsprogramm SPECTRUM ein Wissenszuwachs zu CGM Wissen bei den Teilnehmern erzielt werden konnte – sowohl im theoretischen Wissen als auch in der praktischen Umsetzung. Unserer



▶ **Abb. 1** Entscheidungsbaum für die verschiedenen Optionen zur Glukosemessung. SMBG: Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration; CGM: kontinuierliches Glukosemonitoring; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; OAD: Orale Antidiabetika; AID: Automated Insulin Delivery (automatische Insulindosierung).

Ansicht nach ist dies der Beleg dafür, dass die Bereitstellung der technischen Optionen per se nicht ausreichend ist, sondern Patienten und Diabetesteam in der adäquaten Nutzung dieser diagnostischen Option ausreichend geschult werden müssen. Außerdem ist eine regelmäßige retrospektive Datenanalyse zur Anpassung der Therapie notwendig, um eine anhaltende Verbesserung der Glukosekontrolle zu erreichen. Die Hersteller unterstützen diesen Prozess durch immer bessere Softwarelösungen bei den Auswertungen der CGM-Daten. Solche Analysen können konkrete Hinweise für die Anpassung der Diabetestherapie liefern. Insgesamt sollte der Patient einen „aktiven“ Blick auf die Glukosewerte haben und mit ihnen „arbeiten“. Ebenso sollten Arzt und Diabetesteam den Patienten regelmäßig mit einer konstruktiven und strukturierten Datenanalyse unterstützen.

Im Folgenden werden die verschiedenen Optionen zur Glukosemessung unter Verwendung einer einheitlichen Gliederungsstruktur erläutert. Der Entscheidungsbaum dazu (▶ **Abb. 1**) vermittelt einen raschen Überblick, welches Glukosemesssystem für welchen individuellen Patienten am besten geeignet erscheint.

Die Entscheidung für eine Option zur Glukosekontrolle sollte primär durch medizinische und soziale Indikationen (z. B. Hypoglykämien, Schwangerschaft, berufliche und private Lebenssituation) geleitet werden, nicht durch ökonomische Aspekte. Dabei stellt SMBG eine Option dar, die jeder Patient unbedingt beherr-

schen und nutzen soll. Erst dann sollte eine Umstellung auf CGM erfolgen. Die Entscheidung darüber hängt von den individuellen Bedingungen des Patienten ab, z. B. die geplante Nutzung eines spezifischen AID-Systems (AID: „automated insulin delivery“). Eine intensive Schulung in der jeweiligen Diabetestherapieform ist Vorbedingung für die CGM-Nutzung und begleitend erforderlich. Mangelnde Adhärenz bei CGM sollte zur Beendigung der Nutzung dieser Systeme führen.

Kinder erhalten heute im Regelfall schon bei Manifestation oder zeitnah danach ein CGM-System. Jüngere Kinder werden bei Manifestation sofort auf eine Insulinpumpe eingestellt, jetzt ist dies zumeist bereits eine AID-(fähige) Pumpe mit dazu kompatiblen CGM-System. Schulkinder und Jugendliche starten vielfach noch mit einer ICT und CGM-System und wechseln im Verlauf bei Therapieproblemen auf eine AID-Pumpe, ggf. mit dann nötigem Wechsel des CGM-Systems.

Von AID-Pumpen mit hohem Automatisierungsgrad der Insulintherapie profitieren Klein- und Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene, für die so ein System zugelassen ist, aber auch deren Eltern, Partner/innen oder Betreuungspersonen. Die Weiterleitung von CGM-Alarmen, CGM-Kurven oder Spiegelung des kompletten Pumpendisplays auf eine Follower-App erleichtern die Überwachung aus der Ferne und Beratung von Betreuungspersonen.

► **Tab. 1** Praktisches Vorgehen bei der kapillären Blutglukosemessung.

**Vorbereitung**

Vor dem Messen Hände waschen und abtrocknen, da Speisereste, Hautcreme oder Desinfektionsmittel die Messung verfälschen können. Ist dies nicht möglich, den ersten Blutstropfen abwischen und den zweiten Blutstropfen für die Messung verwenden.

Nach dem Stich in die Fingerbeere zur Gewinnung eines Blutstropfens sollte die Messung zügig durchgeführt werden. Daher alles Material vorher griffbereit zusammenstellen.

**Einstich**

Seitlich in die Fingerbeere stechen:

Die Fingerspitze ist besonders empfindlich und die Narbenbildung schädigt den Tastsinn.

Nicht in Zeigefinger oder Daumen stechen.

Stechhilfe fest aufdrücken. Mit der kleinsten Stechtiefe der Stechhilfe beginnen. Prüfen, welche Stechtiefe einen ausreichend großen Blutstropfen ergibt.

Lanzette der Stechhilfe für jede Messung wechseln.

Lanzetten sind Einmalartikel, sie werden durch den Einstich stumpf und schädigen bei Wiederverwendung die Haut.

**Messung**

Besonderheiten des jeweiligen SMBG-Systems kennen, z. B.:

Wie und wo soll die Blutprobe auf den Teststreifen aufgetragen werden?

Darf „nachdosiert“ werden, wenn die Blutmenge nicht ausreichend war?

Welche Medikamente können die Messung stören?

In welchem Temperaturbereich darf gemessen werden? (Wichtig bei niedrigen oder hohen Außentemperaturen im Freien.)

Teststreifen sind empfindlich.

Bei der Messung den Teststreifen nicht berühren bzw. auf den Teststreifen drücken, diesen nicht knicken oder verbiegen.

Teststreifen immer in verschlossener Dose/Verpackung aufbewahren (= trocken und lichtgeschützt).

Lagertemperatur beachten (besonders wichtig bei Hitze oder Frost).

**Messergebnisse**

Messergebnisse müssen dokumentiert werden, Werte in Tagebuch notieren oder elektronische Dokumentationsmöglichkeit verwenden.

Patient und Arzt können nur dann die Güte der Glukosekontrolle und mögliche therapeutische Änderungen besprechen, wenn eine Dokumentation der Messwerte vorliegt. Zielwerte, Messfrequenz und Messzeitpunkte mit Arzt abstimmen.

Messwerten nicht blind vertrauen.

Trotz korrekter Durchführung der Messprozedur kann das Messergebnis falsch sein! Symptome des Patienten sind wichtiger als ein Messwert, bei Diskrepanzen Messung wiederholen.

Aus dem Messergebnis Handlung für das Therapiemanagement ableiten.

**SMBG-Systeme**

Aufgrund der technischen Weiterentwicklung und von Nutzungsschäden am Gerät sollten SMBG-Systeme im Abstand von einigen Jahren ausgetauscht werden.

Bei gleichzeitiger Nutzung mehrerer/verschiedener SMBG-Systeme die Unterschiede bei der Bedienung beachten. Es können systematische Unterschiede zwischen den Systemen bei den Messergebnissen auftreten.

Aussagen zum therapeutischen Einsatz der beim Glukosemonitoring erhaltenen Messwerte bei verschiedenen Patientengruppen werden in den jeweiligen anderen Praxisempfehlungen der DDG gemacht.

Die vorliegenden Praxisempfehlungen nennen keine Produktnamen bei SMBG-Systemen, obwohl der Bedarf für eine Positivliste deutlich vorhanden ist. Ebenso werden keine Angaben zu technischen Details von spezifischen Produkten gemacht, da deren Weiterentwicklung zu rasch verläuft (s. Homepages der Hersteller).

Bei dieser Praxisempfehlung handelt es sich nicht um eine evidenzbasierte S3-Leitlinie. Entsprechend werden Aussagen nicht durch Literaturzitate belegt. Die Empfehlungen beruhen auf klinischen und praktischen Erfahrungen der Autoren und der aus Studien abgeleiteten Evidenz im Sinne einer möglichst guten Nutzbarkeit im Alltag. Außerdem werden keine Aussagen zur Diabetesdiagnose und zum Einsatz von Systemen zur Glukosemessung in diesem Zusammenhang gemacht (s. dazu die entsprechende Praxisempfehlung).

Die Autoren dieser Praxisempfehlung sind Mitglieder der AG Diabetes & Technologie e. V. (AGDT) und/oder der Arbeitsge-

meinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD), die als Arbeitsgemeinschaften unter dem Dach der DDG verortet sind.

## Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration (SMBG)

### Ziele/Indikationen

Zum Erreichen der Therapieziele, z. B. eines mit dem behandelnden Arzt vereinbarten HbA<sub>1c</sub>-Werts, messen entsprechend geschulte Patienten selbst regelmäßig die Glukosekonzentration in kapillären Blutproben (Hinweise zur korrekten Durchführung der Messung in ► **Tab. 1**). Die Blutglukosemessung dient zur Identifikation von akuten Entgleisungen wie Hypo- oder Hyperglykämien.

Bei unterschiedlichen Therapieansätzen (orale Therapie, Bedtime-Insulingabe, konventionelle Insulintherapie (CT), intensivierete Insulintherapie (ICT), Insulinpumpentherapie (CSII)) und verschiedenen Diabetestypen (Typ 1, Typ 2 mit und ohne Insulintherapie, pankreopriver Diabetes, Gestationsdiabetes und andere) sind unterschiedliche Zeitpunkte und Häufigkeiten der Messung der Blutglukosekonzentration üblich und sachlich angezeigt (► **Tab. 2**). Die Ergebnisse

► **Tab. 2** Empfehlungen zum Einsatz von SMBG bei den verschiedenen Diabetestypen und Therapieformen.

Diabetes	Therapie	Messfrequenz	Messsituation präprandial: vor der Mahlzeit postprandial: 1,5 Stunden nach der Mahlzeit	Messintervall	Teststreifenbedarf
Typ 1	ICT	mindestens 4-mal täglich	präprandial und ggf. postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt etc.)	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 4 Streifen täglich, mindestens 500 Streifen pro Quartal
Typ 1 Kinder und Jugendliche	ICT	mindestens 10-mal täglich	präprandial, postprandial, vor dem Schlafengehen, nachts in besonderen Situationen (vor/bei/nach Sport, bei fieberhaften Infektionskrankheiten etc.)	täglich bei Bedarf alle 2–3 Stunden	> 10 Streifen täglich, mindestens 1000 Streifen pro Quartal
Typ 1	Insulinpumpe	mindestens 5-mal täglich	präprandial und ggf. postprandial vor dem Schlafengehen, nachts (2:00–4:00 Uhr)	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 5 Streifen täglich, mindestens 600 Streifen pro Quartal
Typ 1 Kinder und Jugendliche	Insulinpumpe	mindestens 12-mal täglich	in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung etc.) präprandial, postprandial, vor dem Schlafengehen, nachts in besonderen Situationen (vor/bei/nach Sport, bei Infektionskrankheiten, technische Fehlleistung etc.)	täglich bei Bedarf alle 2–3 Stunden	> 12 Streifen täglich, mindestens 1200 Streifen pro Quartal
Typ 1 mit Hypoglykämiewahrscheinlichkeitsstörung	ICT/Insulinpumpe	mindestens 8-mal täglich	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung etc.)	täglich alle 2 Wochen bei Bedarf	> 8 Streifen täglich, mindestens 800 Streifen pro Quartal
Typ 1 mit AID-System	Insulinpumpe	mindestens 2-mal täglich	bei Sensorwechsel (Kalibration, wenn nötig oder möglich), bei Forderung des Algorithmus nach BZ-Messung, in besonderen Situationen (Sport, kein Sensor verfügbar; Schwangerschaft), bei Infektionskrankheiten und bei Diskrepanz zwischen Befunden und angezeigten Sensorwert	bei Bedarf	> 2 Streifen täglich, mindestens 300 pro Quartal
Typ 2	ICT	mindestens 4-mal täglich	präprandial und ggf. postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt etc.)	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 4 Streifen täglich, mindestens 500 Streifen pro Quartal
Typ 2	CT	mindestens 2-mal täglich	präprandial (vor Injektion) nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt etc.)	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 2 Streifen täglich, mindestens 250 Streifen pro Quartal



▶ <b>Tab. 2</b> (Fortsetzung)					
<b>Diabetes</b>	<b>Therapie</b>	<b>Messfrequenz</b>	<b>Messsituation präprandial: vor der Mahlzeit postprandial: 1,5 Stunden nach der Mahlzeit</b>	<b>Messintervall</b>	<b>Teststreifenbedarf</b>
Typ 2	Bedtime-Insulin (BOT)	mindestens 2-mal täglich	präprandial nüchtern, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt etc.)	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 2 Streifen täglich, mindestens 200 Streifen pro Quartal
Typ 2 mit Hypoglykämierisiko	insulinotrope orale Antidiabetika (Sulfonylharmstoffe, Glimide)	mindestens 2-mal pro Woche	präprandial nüchtern, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt etc.)	1-mal pro Woche alle 2–3 Wochen bei Bedarf	> 1–2 Streifen täglich, mindestens 50 Streifen pro Quartal
Typ 2 ohne Hypoglykämierisiko	orale Therapie		in besonderen Situationen (Manifestation, zu Schulungszwecken, Nichterreichen der Therapieziele etc.)	bei Bedarf	mindestens 50 Streifen pro Quartal
Typ 1/Typ 2 Schwangerschaft	ICT/Insulinpumpe	mindestens 7-mal täglich	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung etc.)	täglich wöchentlich bei Bedarf	> 7 Streifen täglich, mindestens 700 Streifen pro Quartal
Gestationsdiabetes	Ernährung	mindestens 15-mal pro Woche	nüchtern	täglich	mindestens 350 Streifen pro Quartal
Gestationsdiabetes	Insulin	mindestens 7-mal täglich	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00–4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung etc.)	3-mal pro Woche täglich alle 2 Wochen bei Bedarf	> 7 Streifen täglich, mindestens 700 Streifen pro Quartal
ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; CT: konventionelle Insulintherapie.					

der Glukosemessungen dienen der Anpassung der Insulindosis oder anderer antidiabetischer Medikamente sowie der körperlichen Bewegung an die aktuelle Glukosekontrolle bzw. der Kohlenhydratzufuhr bei (drohender) Hypoglykämie.

Eine eindeutige Indikation für SMBG besteht bei Patienten mit einem Typ-1- oder einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes. Die Glukosemessung verlangt nicht nur eine geeignete Schulung der Patienten in der korrekten Durchführung der Glukosemessung, sondern insbesondere deren Verständnis dafür, wie die Messergebnisse in adäquate therapeutische Schritte umgesetzt werden. Die Fähigkeit, die SMBG korrekt durchzuführen, ist auch dann unverzichtbar, wenn ein CGM-System genutzt wird. Blutzuckerteststreifen müssen daher weiter verordnet werden. Nur dann können die Patienten bei Bedarf unerklärliche Glukosewerte überprüfen oder haben bei technischen Problemen des CGM-Systems eine Alternative zur Therapiesteuerung. Des Weiteren müssen einige CGM-Systeme kalibriert werden.

## Häufigkeit der Messungen

**Patienten mit Typ-1-Diabetes, die eine Insulintherapie mit mehreren Insulininjektionen täglich durchführen (ICT) oder eine Insulinpumpe nutzen**, sollten mindestens 4-mal täglich (präprandial und vor dem Schlafengehen) sowie alle 2–3 Wochen auch während der Nacht den Blutzucker messen. Hinzu kommen gegebenenfalls Messungen in besonderen Situationen, z. B. zur Überprüfung von Mahlzeitenwirkungen, bei Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, Urlaub etc. Dabei entsteht ein durchschnittlicher Bedarf an Glukoseteststreifen für die SMBG von mindestens 5 pro Tag (► **Tab. 2**). Eine besondere Gruppe stellen **Patienten mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung** dar. Zu den bereits beschriebenen Messzeitpunkten kommen Überprüfungen vor jeder Autofahrt, während körperlicher Aktivität, beim Sport und bei der Alltagsarbeit hinzu; so entsteht ein Quartalsbedarf von mindestens 800 Teststreifen. Nochmals erhöht sich der Bedarf an Teststreifen bei Kindern, insbesondere Kleinkindern, da sie sich selbst nicht verlässlich zu Symptomen von Hypo- oder Hyperglykämien äußern können und gleichzeitig zu deutlich schnelleren und intensiveren Glukoseschwankungen neigen als Erwachsene mit Typ-1-Diabetes. Daher erhalten jüngere Kinder bereits bei Manifestation ein CGM-System. Sehr jung erkrankte Kinder unter 2 Jahren müssen aktuell zugelassene CGM-Systeme mehrfach täglich kalibrieren.

**Patienten mit einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes mit ICT** sollten ebenfalls die präprandialen und gelegentlich die postprandialen Glukosewerte bestimmen sowie vor dem Schlafen gehen messen. Der tägliche Teststreifenbedarf beträgt mindestens 4–5 Stück; das entspricht pro Quartal mindestens 500 Teststreifen. Patienten mit einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes und einer CT oder Bedtime-Therapie (BOT) benötigen mindestens 2 Messungen pro Tag; der Quartalsbedarf liegt somit bei mindestens 200 Teststreifen.

**Patienten mit einem nicht insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes und einer Therapie mit insulinotropen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glinide)** benötigen Teststreifen zum Erkennen von Hypoglykämien. Die Praxiserfahrung zeigt einen Teststreifenbedarf pro Quartal von mindestens 50 Stück. Medizinisch

sinnvoll ist eine Versorgung aller Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer oralen antidiabetischen Therapie mit mindestens 50 Teststreifen pro Quartal bei Manifestation, zu Schulungszwecken oder bei Nichterreichen der Therapieziele.

**Schwangere mit einem vorbestehenden Typ-1- oder Typ-2-Diabetes** führen prä- und postprandiale Glukosemessungen durch, sodass ein Bedarf von mindestens 7 Teststreifen pro Tag entsteht, also mindestens 700 Teststreifen pro Quartal. Frauen mit einem Gestationsdiabetes sollten immer den Nüchtern-Blutglukosewert und 2–3-mal pro Woche auch den postprandialen Glukosewert messen. Bei Insulinpflichtigkeit sollen diese Frauen regelmäßige prä- und postprandiale Glukosemessungen durchführen; dies führt zu einem Bedarf von mindestens 7 Teststreifen pro Tag.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit regelmäßigen Teststreifenbedarf sind Anwender von CGM-Systemen und AID-Systemen. Hier sollte das CGM-System regelmäßig durch eine blutige Messung überprüft werden.

## Messmethodik

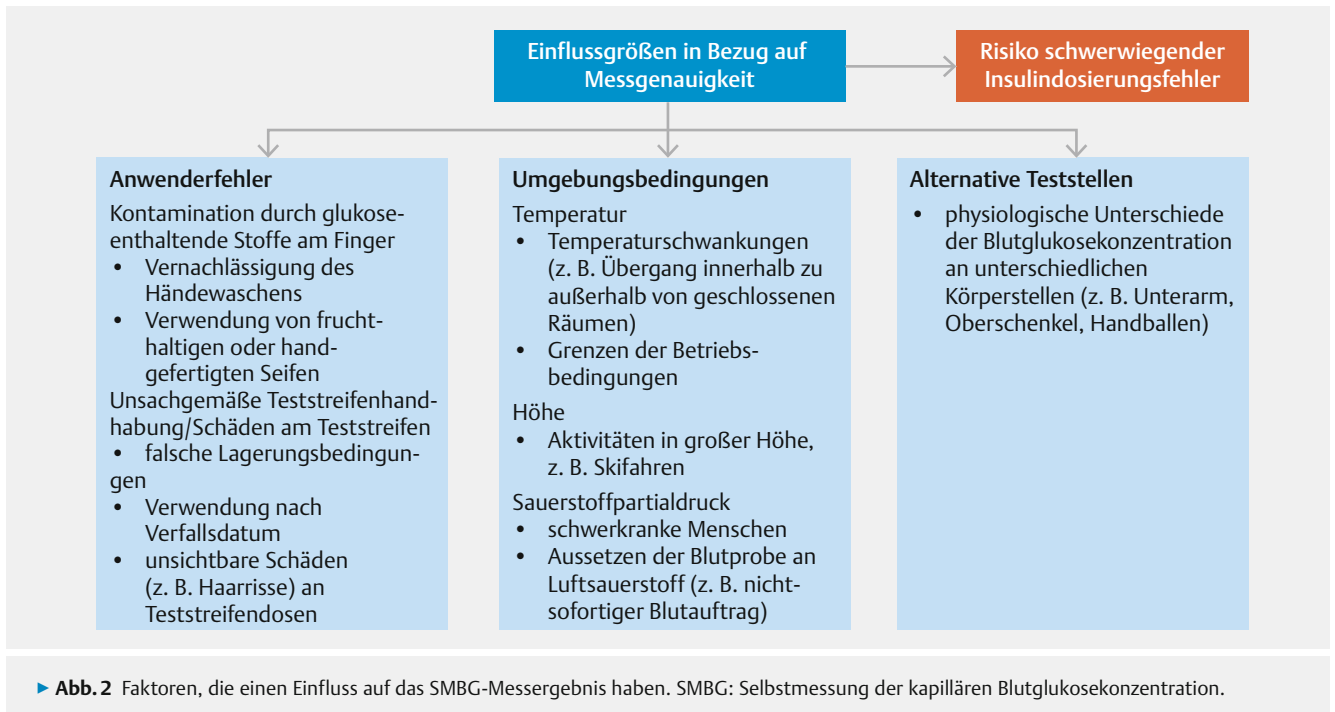
Bei den üblicherweise von Patienten verwendeten SMBG-Systemen wird als Enzym entweder Glukoseoxidase (GOD) oder Glukosedehydrogenase (GDH) eingesetzt. Die Glukoseoxidase-Methode ist interferenzanfällig gegenüber reduzierenden Substanzen und Medikamenten (z. B. Ascorbinsäure, Paracetamol, Blutsauerstoffgehalt). Relevante Interferenzen müssen beachtet werden, insbesondere bei multimorbiden Patienten (Interferenzen durch Medikamente, Harnsäure etc.). Bei Patienten mit hohen oder niedrigen Hämatokritwerten sollte überprüft werden (Handbuch/Teststreifenbeipackzettel), ob das jeweilige SMBG-System (► **Abb. 2**) für sie geeignet ist.

## Verfügbare Systeme

Es ist eine große Zahl verschiedener SMBG-Systeme von verschiedenen Anbietern auf dem Markt. Es gibt Übersichten zu den Eigenschaften der SMBG-Systeme, die primär auf den Angaben der Hersteller beruhen, es gibt aber keine offiziellen Aufstellungen zu der Messgüte der verschiedenen Systeme. Viele aktuelle SMBG-Systeme weisen Zusatzfunktionen auf, z. B. Datenspeicherung/-auslesung, Markierung der Werte als prä- oder postprandial, Farbkodierung der angezeigten Werte, um dessen Bedeutung besser einschätzen zu können, Beleuchtung des Teststreifeneinschubs, um die Handhabung zu erleichtern, Boluskalkulatoren, Berechnung eines geschätzten HbA<sub>1c</sub>-Werts oder die Möglichkeit der Übermittlung der Daten an eine App/Cloud („Konnektivität“).

## Vorgaben zur Messgüte/Standards

SMBG-Systeme weisen wie alle Medizinprodukte eine CE-Markierung auf. Diese Markierung ist kein Gütesiegel; die auf dem Markt verfügbaren SMBG-Systeme müssen aber die Vorgaben des ISO-Standards 15197:2015 erfüllen. Es erfolgt keine systematische Evaluierung der Messgüte der SMBG-Systeme nach der Markteinführung. Inzwischen hat es mehrfach eindeutige Hinweise auf eine unzureichende Messgüte von im Markt befindlichen Systemen gegeben, die durch unabhängige Evaluierungen belegt wurden.



## Kosten/Kostenerstattung

Die Kosten für die SMBG-Systeme (Gerät + Teststreifen + Stechhilfe) werden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder solchen mit einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes durch die Krankenversicherungen übernommen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die keine medikamentöse Therapie durchführen oder eine mit oralen Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko, ist eine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenversicherungen nur in besonderen Situationen (instabile Stoffwechsellage, Neueinstellung oder Umstellung mit erhöhtem Hypoglykämierisiko) gegeben.

Der verschreibende Arzt legt die Zahl an Teststreifen fest, die er bei dem gegebenen insulinpflichtigen Patienten für sinnvoll erachtet. Wichtig ist eine genaue Angabe der Indikation. So ist z. B. eine Manifestation oder eine Schwangerschaft bei Typ-1- oder Typ-2-Diabetes im Ranking des Teststreifenverbrauchs deutlich höher anzusiedeln als bei einer CT. In der Realität wird die Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen durch einen G-BA-Beschluss geregelt und ist in den Arzneimittelrichtlinien Anlage III (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) festgelegt. Die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) regeln die Verordnung von Blutzuckermessgeräten und Teststreifen. Ein gemeinsamer Orientierungsrahmen, Vereinbarungen und Verträge wurden zwischen den Krankenversicherungen und den KVen abgeschlossen. Dies führt zu „Empfehlungen“ der KVen in Abstimmung mit gesetzlichen Krankenversicherungen, welche Kosten bei welchem Diabetestyp und welcher Therapieform übernommen werden. Diese Empfehlungen sind jedoch nicht verpflichtend.

## Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Eine Qualitätskontrolle für Glukosemesssysteme durch die Patienten selbst kann mit einer systemspezifischen Kontrolllösung

durchgeführt werden; diese wird von vielen Herstellern von SMBG-Systemen für ihre Produkte angeboten. Im Idealfall sollte bei Anbruch einer neuen Teststreifenpackung oder in den in der Bedienungsanleitung angegebenen Situationen eine Überprüfung der Messgüte des SMBG-Systems durch den Patienten erfolgen.

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) müssen Glukosemesssysteme, die in Laboren, Kliniken, Praxen und sonstigen Einrichtungen (Seniorenheimen) von medizinischem Personal für die Glukosemessung am Patienten eingesetzt werden, die Vorgaben zur internen Qualitätskontrolle (= Kontrolllösungsmessungen) erfüllen, jedoch nicht diejenigen zur externen Qualitätskontrolle (= Ringversuche). Die interne Qualitätskontrolle für die verwendeten SMBG-Systeme muss in jeder Praxis regelmäßig durchgeführt werden. Die Durchführung der externen Qualitätskontrolle durch Teilnahme an Ringversuchen kann zusätzliche Informationen zur Messgüte liefern.

## Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Wenn es infolge einer SMBG-Fehlmessung z. B. zur Verabreichung einer inkorrekten Insulindosis kommt, kann dies unmittelbare und erhebliche Konsequenzen haben, z. B. kann eine schwere Hypoglykämie auftreten. Daher muss den Voraussetzungen für eine korrekte Glukosemessung mit SMBG-Systemen bei der Schulung der Patienten große Aufmerksamkeit gewidmet werden (► **Abb. 2**).

Für die Patienten stellt das Stechen in eine Fingerkuppe zum Gewinnen des Blutstropfens für die SMBG eine schmerzhafteste Prozedur dar. Trotz der heute verfügbaren Stechhilfen spüren die Patienten immer noch den Einstich, und das wiederholte Stechen an denselben Stellen kann auf Dauer zu erheblichen Narbenbildungen an den Fingerkuppen führen und daher Sensibilitätseinschränkungen zur Folge haben. Bei jüngeren Kindern, die die Not-

wendigkeit der Maßnahmen noch nicht verstehen, kann diese Prozedur zu erheblichen psychischen Belastungen und zur Störung der Eltern-Kind-Beziehung führen. Aber auch für erwachsene Patienten können die sich mehrmals täglich selbst zuzufügenden Schmerzen eine psychische Belastung darstellen.

### Praktische Durchführung der Messung

Für die Durchführung der Messung gilt es, die Faktoren zu beachten, die für eine korrekte Messung wichtig sind (► **Abb. 2**) (s. auch Leitfaden zur Glukoseselbstkontrolle: [https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516\\_VDBD\\_Leitfaden\\_Glukose\\_Selbst.pdf](https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516_VDBD_Leitfaden_Glukose_Selbst.pdf)).

### Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Üblicherweise wird der „Markt“ für SMBG-Systeme nur in Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und in Frauen mit Gestationsdiabetes unterteilt. In der Realität gibt es allerdings eine ganze Reihe von „Subgruppen“; so gibt es auf dem Markt kaum Messsysteme, die für Patienten mit einer eingeschränkten Sehfähigkeit oder für blinde Patienten gut geeignet sind (Geräte mit einer Sprachausgabe bzw. akustischer Anleitung für die Nutzung). Dies gilt ebenfalls für ältere Patienten mit einer eingeschränkten manuellen Geschicklichkeit. Diese brauchen eine einfache Bedienung und ein gut lesbares Display.

### Schulung/psychologische Aspekte

Die vorbereitenden Schritte für die SMBG, insbesondere die Gewinnung des kapillären Blutstropfens, sowie die korrekte Durchführung der eigentlichen Messung setzen eine adäquate theoretische und praktische Schulung voraus. Diese sollte idealerweise mit dem SMBG-System erfolgen, das der Patient anschließend verwendet. Eine einmalige Einführung reicht oftmals nicht aus, d. h. die verschiedenen zu beachtenden Schritte sollten wiederholt geschult, besprochen und supervidiert werden.

Da die Durchführung von SMBG in der Öffentlichkeit (Schule, Arbeitsplatz, Restaurant etc.) sichtbar macht, dass dieser Mensch an Diabetes erkrankt ist, verzichten Betroffene aus Diskretionsgründen in solchen Situationen häufig auf eine Messung. Dies kann deutliche Risiken mit sich bringen, da akute Glukoseentgleisungen nicht erkannt werden. Der verständliche Wunsch der Patienten nach Diskretion macht andere Optionen des Glukosemonitorings (CGM s. u.) attraktiv. Allerdings wollen nicht alle Patienten permanent ein technisches Gerät unmittelbar am Körper tragen oder durch Alarme gestört werden.

### Kommentar

Die Leistungsfähigkeit der SMBG-Systeme wurde in den letzten Jahrzehnten so weit gesteigert, dass erhebliche weitere Verbesserungen in absehbarer Zeit nicht mehr zu erwarten sind.

Eine wichtige Weiterentwicklung von SMBG-Systemen ist deren Interoperabilität, d. h. eine verbesserte Verfügbarkeit der Messergebnisse für die Datenauswertung in Programmen oder Apps. Das Zusammenführen von Glukosewerten mit Angaben zur Insulindosis (durch Nutzung von „Smart-Pens“), zu konsumierten Kohlenhydratmengen (durch automatisierte Analyse des

Kohlenhydratgehalts von Mahlzeiten) sowie zur Bewegung (durch Nutzung der Daten von „Fitnessarmbändern“) ermöglicht eine zusammenführende Analyse solcher Datenquellen für die Berechnung der optimalen Insulindosis.

## Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)

Auf dem Markt befinden sich verschiedene real-time CGM (rtCGM)-Systeme, neben enzymatischen Nadelsensoren auch ein implantierbarer Glukosesensor. Ein noch von Patienten genutztes System, bei welchem der Glukosewert erst nach dem Scannen des Glukosesensors vorliegt (iscCGM-CGM mit intermittierendem Scannen) ist nur noch als Restbestand bei den Anwendern verfügbar.

### Ziele/Indikationen

Therapieziele können von den Nutzern bei Verwendung von CGM-Systemen dank der Zunahme der Qualität und Quantität der Information (kontinuierliche Anzeige des aktuellen Glukosewerts, Trendanzeige und Alarme beim Erreichen voreingestellter Grenzwerte sowie prädiktive Alarme, systematische Datenanalyse) besser erreicht werden (► **Tab. 3–5**). Durch den kontinuierlichen Einsatz von CGM-Systemen kann der Anteil der Zeit im Zielbereich (Time in Range, TiR) erhöht und gleichzeitig der HbA<sub>1c</sub>-Wert sowie die Dauer und Frequenz von (schweren) Hypoglykämien gesenkt werden. Neben der Beurteilung der aktuellen Glukosekontrolle helfen die Informationen zum Glukoseverlauf auch bei der Einschätzung der Auswirkung von therapeutischen Interventionen bei Nahrungsaufnahme, körperlicher Aktivität oder anderen Einflussfaktoren. Damit die Patienten Menge und Qualität der angebotenen Information adäquat nutzen und in therapeutische Interventionen umsetzen können, was eine komplexe Aufgabe darstellt, müssen sie zusätzlich zur technischen Einweisung zum jeweiligen CGM-System theoretisch und praktisch geschult werden. Dazu gibt es in Deutschland das Schulungsprogramm SPECTRUM; die Effektivität seiner Nutzung wurde durch die 2020 publizierte CGM-TRAIN-Studie belegt.

Indikationen für den Einsatz von CGM bestehen bei Patientengruppen mit (► **Abb. 1**):

- Typ-1-Diabetes,
- Typ-2-Diabetes mit ICT,
- insulinpflichtigem Diabetes mit häufigen Hypoglykämien bzw. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung,
- Schwangerschaft mit vorbestehendem insulinpflichtigem Diabetes sowie
- in weiteren Einzelfällen.

In Abstimmung zwischen Patienten und Arzt gilt es, eine individuelle Entscheidung zu treffen, ob die CGM-Nutzung medizinisch erforderlich und sinnvoll ist (► **Abb. 1, 3**).

CGM-Systeme können entweder als sogenannte „Stand-alone“-Geräte für sich allein genutzt werden, z. B. bei Patienten mit ICT, oder in Kombination mit einer Insulinpumpe. Bei der „sensorunterstützten Pumpentherapie (SUP)“ oder einem AID-System ist das CGM-System in Kommunikation mit der Pumpe. CGM stellt dabei den zentralen Baustein sowohl unter der SuP als auch bei AID-Systeme-

► **Tab. 3** Faktoren, die einen Einfluss auf das CGM-Messergebnis haben.

Anwendungsbedingte Faktoren:

- Anlage des Sensors an individuell ungünstigen Stellen (z. B. zu wenig/zu viel Fettgewebe, mechanisch beanspruchte Stellen, unvorhersehbare Faktoren)
- nicht zugelassene/geprüfte Sensorinsertionsstelle (je nach Sensorsystem: Oberarm, Bauch, Oberschenkel, Gesäß) mit individuell unterschiedlich guter Durchblutung, vermehrte Beweglichkeit des Sensors im Unterhautfettgewebe
- Kalibrationsfehler (falls erforderlich): Kalibration mit CGM-Werten anstatt Blutzuckerwerten, Kalibration im schnellen Anstieg, schnellen Abfall oder in einer Hypoglykämie, keine Kalibration, wenn diese angebracht und möglich wäre, Kalibration mit verunreinigten Fingern
- wiederholte Kalibration mit falsch niedrigen Werten führt zu Differenzen zwischen GMI (niedriger) und Labor-HbA<sub>1c</sub> (höher) und andersherum
- Druck auf die Sensorstelle durch Gürtel, Hosenbund, Schlafposition (falsch niedrige Werte während der Druckausübung)
- mechanische Instabilität des Pflasters, Sensorpflaster hat sich teilweise oder ganz gelöst
- Schweiß oder Wasser (Dusche etc.) dringt an der Sensorstelle ein (passager falsch niedrige Werte)
- Entzündung der Haut an der Insertionsstelle des Sensors

Technische und umgebungsbedingte Faktoren:

- defekter Sensor (z. B. Transport oder Lagerung der Sensoren außerhalb des empfohlenen Temperaturbereichs, Fehler in der Produktion/chargenbedingt)
- reproduzierbar eingeschränkte Messgenauigkeit bei bestimmten Anwendern bei Verwendung eines bestimmten Sensorsystems (nicht vorhersehbar, individuelle Biokompatibilität?)
- chemische Störsubstanzen, je nach Sensorsystem (siehe Betriebsanleitung, z. B. Vitamin C, Paracetamol)
- zu hoher „Underpatch“ bei Pflasterallergie (mehrere Millimeter, off-label!), der einen Teil des Sensors im Fettgewebe und einen Teil im Patch platziert

men dar. Bei Hybrid-AID-Systemen wird die basale Insulinabgabe automatisch anhand der aktuellen Glukosewerte mithilfe eines Algorithmus adaptiert. Die Insulingabe zu den Mahlzeiten wird manuell durch die Patienten abgegeben. Mittlerweile sind mehrere AID-Systeme unterschiedlicher Hersteller auf dem Markt verfügbar. Auch Systeme, bei denen neben der basalen Insulinabgabe auch die Korrekturboli automatisch abgegeben werden (AH-AID, advanced hybrid-AID), sind verfügbar. Eine Übersicht in Form von Steckbriefen der aktuell gängigen AID-Systeme ist auf der AGDT Homepage (<https://www.diabetes-technologie.de/steckbriefe-fuer-aid-systeme/>) als Download verfügbar.

Fast alle CGM-Systeme ermöglichen die Übertragung der gemessenen Werte in eine Cloud. Von dort können die Daten an Familienangehörige oder das Diabetesteam weitergeleitet werden, wenn der Patient dies wünscht („Connectivity“).

Neben den CGM-Systemen, bei denen ein Nadelsensor durch die Haut gestochen wird, ist ein Langzeit-CGM-System verfügbar, bei dem der Sensor im Rahmen eines minimalen chirurgischen Eingriffs unter die Haut gesetzt wird. Durch einen darüber auf der Haut befindlichen Transmitter, der jederzeit abnehmbar ist, wird die Glukosekonzentration in der ISF ermittelt und an einen Empfänger weitergeleitet. Als einziges CGM-System sind Vibrationsalarme des

Transmitters unmittelbar am Körper zusätzlich zu den üblichen durch das Smartphone/den Empfänger ausgelösten Alarmen verfügbar. Der Sensor wird nach seiner Funktionszeit von bis zu 180 Tagen durch einen zertifizierten Arzt wieder explantiert.

Unserer Ansicht nach sollte bei einer beabsichtigten Intensivierung der Diabetestherapie bei der überwiegenden Zahl der Patienten zuerst die Nutzung eines CGM-Systems erfolgen und erst dann der Einsatz einer Insulinpumpe – zumindest gilt dies für die Mehrheit der Patienten. Studien belegen den Nutzen von CGM bei Patienten, die eine ICT mit mehrfach täglichen Injektionen durchführen. Hinsichtlich einer HbA<sub>1c</sub>-Wert-Verbesserung und einer Reduktion des Hypoglykämierisikos bei Kindern unter 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes sollte schon bei der Diabetesmanifestation mit einem CGM-System und mit einer Insulinpumpe gestartet werden. Unter Nutzung eines AID-Systems wird die TiR in der Regel weiter verbessert als unter der CSII ohne CGM-System. Für Kinder und Erwachsene gilt dies in gleichem Maße.

## Messmethodik

Bei den derzeit auf dem deutschen Markt verfügbaren transkutanen Nadelsensoren der CGM-Systeme erfolgt die eigentliche Glukosemessung mit einer enzymatischen Methode (GOD, s. SMBG) in der ISF im Unterhautfettgewebe (► **Tab. 6**). Die transkutanen rtCGM-Systeme haben eine Nutzungsdauer von bis zu 14 Tagen. Danach sollte der Glukosesensor nach Herstellerangaben gewechselt werden. Üblicherweise übermitteln die Sensoren alle 5 Minuten einen über diesen Zeitraum gemittelten Durchschnittswert an das jeweilige Empfangsgerät. Wie bei den SMBG-Systemen kann es zu Interferenzen durch Medikamente und andere Substanzen (**z. B. Paracetamol und Vitamin C, s. Gerätehandbuch**) kommen; es gilt, solche Faktoren zu beachten, die einen erheblichen Einfluss auf das Messergebnis haben können (► **Tab. 2**). Bei dem implantierbaren Langzeit-CGM-System ist die Glukosemessung fluoreszenzbasierend; dies kann vor allem in der Initialphase bei starker Sonneneinstrahlung zu kurzfristigen Messunterbrechungen führen.

## Verfügbare Systeme

Bis vor einigen Jahren waren die verfügbaren CGM-Systeme nicht für eine Therapieentscheidung (Insulindosisanpassung) vorgesehen, d. h. eine Anpassung der Insulindosis sollte von den regulatorischen Vorgaben her auf der Basis des Messergebnisses einer SMBG-Messung erfolgen und nicht auf der Basis von CGM-Daten („adjunctive usage“). In der Praxis haben sich jedoch viele Patienten auf diese Werte verlassen und sie zu Therapieentscheidungen herangezogen. Bei den am meisten verwendeten CGM-Systemen ist es nun erlaubt, die Therapieentscheidung/Insulindosis aufgrund des CGM-Messergebnisses festzulegen („non-adjunctive usage“). Bei den aktuellen CGM-Systemen entfällt vielfach die Notwendigkeit einer Kalibration; die Möglichkeit einer Kalibration ist aber optional bei einigen Systemen gegeben, d. h. die Messung dieses CGM-Systems kann auf den Blutglukosewert bezogen werden. Bei einigen Patienten scheint die Genauigkeit der Messung durch eine Kalibration pro Tag, vor allem wenn diese in den ersten Tagen nach der Sensorinsertion erfolgt, erhöht zu sein. Es gilt zu beachten, dass verschiedene Faktoren die Güte der CGM-Messung beeinflussen; solche „Patientenfaktoren“ sind z. B. der BMI des Patienten, die konkrete Körperstelle, an der

Therapieziele werden gemeinsam zwischen Patienten und Diabetesteam festgelegt.  
Bei Nicht-Erreichen der Therapieziele unter der bisherigen Therapie besteht eine Indikation für CGM.

Therapieziele gemeinsam festlegen (Patient und Diabetesteam)

Informationsveranstaltung über CGM, zum Beispiel SPECTRUM Modul 0

Bei Anforderung durch MD: ärztliche Stellungnahme

Antrag des Patienten an Krankenkasse, Rezept an Leistungserbringer

Genehmigung CGM durch Kostenträger

Technische Einführung in das CGM-System durch den Hersteller

Überprüfen des Therapieziels nach > 6 Monaten: Therapieziel erreicht?

Schulung CGM, z. B. SPECTRUM Modul 1-6(5) durch das Diabetesteam

bei Bedarf Therapieziel modifizieren

► **Abb. 3** Praktisches Vorgehen beim Start von real-time-kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) (blau: Arzt/Patient; gelb: Schulung/Einführung Technik; grün: Kosten genehmigt oder selbst tragen). MD: Medizinischer Dienst.

► **Tab. 4** Parameter zur Charakterisierung von CGM-Daten (retrospektive Analyse).

**Konsens ATTD: alle Parameter sollten zur Beurteilung der CGM-Daten zur Verfügung stehen**

Time-in-Range (TIR)/Zeit im Zielbereich		70–180 mg/dl 3,9–10,0 mmol/l
Time-below-Range (TbR)/Zeit unterhalb des Zielbereichs	Level 1	54 ≤ 70 mg/l 3,0 ≤ 3,9 mmol/l
	Level 2	< 54 mg/dl < 3,0 mmol/l
Time-above-Range (TaR)/Zeit oberhalb des Zielbereichs	Level 1	180–250 mg/dl 10,0–13,9 mmol/l
	Level 2	> 250 mg/dl > 13,9 mmol/l
glykämische Variabilität		Variationskoeffizient/ Standardabweichung
mittlerer Glukosewert		–
Glukose-Management-Indikator		–
CGM-Visualisierung		ambulantes Glukoseprofil (AGP)
Empfehlung zur Menge der Daten, die zur Auswertung verfügbar sein sollten		mindestens 70 % der Daten aus 14 Tagen

CGM: kontinuierliche Glukosemessung; ATTD: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes.

► **Tab. 5** Richtgrößen für die Zielwerte der aus CGM abgeleiteten Parameter bei Erwachsenen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.

**Konsens ATTD 2019**

Parameter	Charakterisierung	Richtgrößen für die Zielwerte
Time-in-Range (TiR)	70–180 mg/dl 3,9–10,0 mmol/l	> 70 %; > 16 h 48 min
Time-below-Range (TbR)	< 70 mg/dl < 3,9 mmol/l	< 4 %; < 1 h
	< 54 mg/dl < 3,0 mmol/l	< 1 %; < 15 min
Time-above-Range (TaR)	> 180 mg/dl > 10,0 mmol/l	< 25 %; < 6 h
	> 250 mg/dl > 13,9 mmol/l	< 5 %; < 1 h 12 min
glykämische Variabilität	Variationskoeffizient/ Standardabweichung	≤ 36 %

CGM: kontinuierliche Glukosemessung; ATTD: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes.

der Glukosesensor appliziert wird, sowie die Umgebungstemperatur und mechanischer Druck auf den Sensor von außen (z. B. während des Schlafs). Auch besteht immer ein theoretisches und aus der praktischen Erfahrung bestätigtes Risiko, dass gewisse Qualitäts- bzw. Messgenauigkeitsunterschiede zwischen den Chargen und individuellen Sensoren eines Herstellers auftreten können. Deshalb ist es

▶ Tab. 6 Angaben zu aktuellen CGM-Systemen; die Systeme befinden sich in stetiger Weiterentwicklung.											
CGM-Modell (Stand 2023)	dazugehöriger Sensor	Zulassung Altersklasse	Nutzungsdauer pro Sensor	Konnektivität Smartphone/Wearable	Konnektivität Insulinpumpe	Kalibration	Initialisierungsphase	Empfohlener Applikationsort	Glukoseanzeige	Glukosebereich	Ersatz für Blutzuckermessungen
Abbott FreeStyle Libre 3	Sensor FreeStyle Libre 3	ab 4 Jahre Schwangerschaft	bis zu 14 Tage	ja, Android und iOS App, Follower App	ja, Ypsopump	werkskaliert	1 h	Oberarm	jede Minute	40–500 mg/dl 2,2–27,7 mmol/l	ja, bei Einhaltung von Firmenvorgaben
Dexcom G6 CGM System	Dexcom G6 Sensor	ab 2 Jahre Schwangerschaft	bis zu 10 Tage	ja, Android, iOS, App, Smartwatch/Apple Watch	ja, (t-slim)X2, Ypsopump, Omnipod 5, Accu Check insight	werkskaliert, Kalibrierung optional	2 h	Oberarm, Abdomen, oberes Gesäß (Kinder und Jugendliche 2–17 Jahre)	alle 5 min	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	ja, bei Einhaltung von Firmenvorgaben
Dexcom G7 CGM System	Dexcom G7 Sensor	ab 2 Jahre	bis zu 10 Tage	ja, Android, iOS, App, Smartwatch/Apple Watch	nein	werkskaliert, Kalibrierung optional	30 min	Oberarm, Abdomen, oberes Gesäß (Kinder 2–6 Jahre)	alle 5 min	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	ja, bei Einhaltung von Firmenvorgaben
Medtronic Guardian 4	Medtronic Guardian Sensor 4	ohne Altersbegrenzung	bis zu 7 Tage	ja, Android, iOS, App, Follower App	ja, Smart-Guard-Funktion 780G (ab 7 Jahre), ja, Smart ICT-System (ab 7 Jahre)	keine Kalibration, aber 1 x BZ Eingabe vor Smart Guard Funktion Start erforderlich, Kalibration optional	2 h	Gesäß und Rückseite des Oberarmes (Kinder und Jugendliche 7–17 Jahre), Abdomen und Rückseite des Oberarmes (18 Jahre und älter)	alle 5 min	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	ja, mit der Einhaltung von Firmenvorgaben
Medtronic Guardian 3	Medtronic Guardian Sensor 3	ohne Altersbegrenzung	bis zu 7 Tage	nein /640G/670G; ja (770G)	ja, 640G (ohne Altersgrenze), Smart-Guard 670G, 770G (ab 7 Jahre)	2 h nach Installation, 6 h nach erster 1x Kalibration, dann alle 12 h	2 h	Abdomen: oberes Gesäß (Oberarm)	alle 5 min	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	nein
Medtronic Touch care Nano CGM	Medtronic A6 touch care CGM	ab 2 Jahre	bis zu 14 Tage	ja, Android, iOS, Apple Watch	ja, Medtrium Pumpensystem	werkskaliert, Kalibrierung optional	2 h	Oberarm, Abdomen, Gesäß	alle 2 min	40–405 mg/dl (2,2–25 mmol/l)	nein

► Tab. 6 (Fortsetzung)											
CGM-Modell (Stand 2023)	dazugehöriger Sensor	Zulassung Altersklasse	Nutzungs-dauer pro Sensor	Konnektivität Smartphone/Wearable	Konnektivität Insulinpumpe	Kalibration	Initialisie-rungsphase	Empfohlener Applikationsort	Glukose-anzeige	Glukosebereich	Ersatz für Blut-zuckermessun-gen
Menarini GlucoMen Day CGM	GlucoMen Day CGM Sensor	ab 6 Jahre	14 Tage	ja, Android, iOS	nein	alle 24 h	45 min	Abdomen	jede Minute	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	ja
Eversense E 3	Eversense Sensor	ab 18 Jahre	bis zu 180 Tage	ja, Android, iOS, App, Apple Watch	nein	24 h nach In-sertion: 4 mal innerhalb von 6–36 h, dann alle 10–14 h, ab Tag 21 ein-mal/Tag	24 h	Oberarm (im-plantiert)	alle 5 min	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	ja

[www.dexcom.com](http://www.dexcom.com); [www.freestylelibre.de](http://www.freestylelibre.de); [www.medtronic.com/de-de/fachkreise/diabetes.html](http://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/diabetes.html); [www.medtronic.com/de-de/diabetes/home.html](http://www.medtronic.com/de-de/diabetes/home.html); [www.medtrum.com](http://www.medtrum.com); [www.diabetes-ascensia.de](http://www.diabetes-ascensia.de); [www.menariniagnostics.com](http://www.menariniagnostics.com); CGM: kontinuierliche Glukosemessung.



grundsätzlich zu empfehlen, tägliche vergleichende BZ-Messungen durchzuführen, insbesondere in den ersten 2 Tagen nach Neustart eines Sensors. Das gilt insbesondere beim Einsatz in AID-Systemen zu deren Überprüfung, denn dabei wird nicht nur eine CGM-Kurve aufgezeichnet, sondern die Insulinabgabe gesteuert.

Die Leistungsfähigkeit von CGM-Systemen wird üblicherweise in klinischen Studien evaluiert, die von den Herstellern finanziert werden. Sogenannte „Head-to-head“-Studien, bei denen die Patienten mehr als ein CGM-System zur selben Zeit tragen (bis zu 3 verschiedene Systeme mit jeweils 2 Geräten derselben Firma), liefern wichtige Informationen zur analytischen Leistungsfähigkeit der CGM-Systeme im direkten Vergleich.

### Vorgaben zur Messgüte/Standards

Es gibt keine etablierten Standards zur Beurteilung der Messgenauigkeit von CGM-Systemen, wie es z. B. eine ISO-Norm für SMBG-Messsysteme gibt. Ob und wann es diese für CGM-Systeme geben wird, ist nicht abzusehen. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hat Vorgaben dazu publiziert, wie ihrer Ansicht nach die Messgüte von interoperablen CGM-Systemen charakterisiert werden soll (iCGM). Bisher erfüllen nur wenige Systeme diese Vorgaben. Die IFCC hat eine Arbeitsgruppe gegründet, die sich mit Standards für CGM befasst (<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-dvision/sd-working-groups/wg-cgm/>).

Durch Angaben der „Mean Absolute Relative Difference“ (MARD) wird versucht, die Messgüte von CGM-Systemen zu beschreiben. Zur Ermittlung des MARD-Werts wird die Differenz zwischen einzelnen Blutglukosemesswerten und zeitgleich ermittelten CGM-Werten berechnet. Dieser in klinischen Studien ermittelte Wert wird durch das verwendete Studienprotokoll und die Auswahl der untersuchten Patienten erheblich beeinflusst. Daher sollte der MARD-Wert nur als Anhaltspunkt für die Messgüte betrachtet werden. Ein weiterer Parameter bezüglich der Messgüte eines CGM-Systems ist die aus dem direkten Vergleich (s. o.) eines CGM-Systems mit einem zweiten Sensor vom gleichen System zeitgleich bei demselben Patienten berechnete „precision absolute relative deviation“ (PARD).

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität bezüglich der Messgenauigkeit helfen Studiendaten im klinischen Alltag jedoch nur begrenzt weiter. Von Interesse ist hier vielmehr, ob ein bestimmtes Sensorsystem bei einem bestimmten Anwender ausreichend genau ist. Die individuelle, persönliche Messgenauigkeit hängt von technischen und anwendungsbedingten Faktoren ab (siehe ► **Tab. 3**). Bisher existiert zur Bewertung der Messgenauigkeit auf Patientenebene kein etablierter Standard. Einen Ansatz die CGM Genauigkeit abzuschätzen, befindet sich unter diesem Link (Download Arbeitsblatt unter [https://www.kirchheim-shop.de/out/media/Thurm\\_Gehr\\_Pumpenfibel\\_Onlinehang\\_2020.pdf](https://www.kirchheim-shop.de/out/media/Thurm_Gehr_Pumpenfibel_Onlinehang_2020.pdf) oder QR-Code). Wissenschaftlich belegt ist dieses Verfahren bisher nicht.

### Kosten/Kostenerstattung

Basierend auf einer positiven Nutzenbewertung durch das IQWiG hat der G-BA im Jahr 2016 einen Beschluss veröffentlicht, der eine Kostenübernahme für rtCGM vorsieht, wenn der antragstellende Patient (wie bei Hilfsmitteln notwendig) definierte Kriterien erfüllt. Die Verordnung eines rtCGM-Systems kann nur durch einen

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie oder einen Facharzt für Innere Medizin, für Allgemeinmedizin oder für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung „Diabetologe DDG“ bzw. mit vergleichbarer Qualifikation durch die jeweilige Landesärztekammer oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung Kinderendokrinologie und -diabetologie erfolgen.

Die Umsetzung des G-BA-Beschlusses ist in der Realität in den verschiedenen KV-Bereichen nach wie vor heterogen, trotz einer einheitlichen MD-Richtlinie. Der schriftliche Antrag für die Kostenübernahme sollte sich an dieser Richtlinie orientieren. Hilfreich ist dabei der Antragsvorschlag der DDG/AGDT (online auf den Homepages der DDG und der AGDT zu finden). Zusätzlich zu diesem Antragsformular fordern die MD Glukoseprotokolle an. Es ist unterschiedlich, in welchem Format, digital oder handschriftlich, die MD diese Glukoseprotokolle akzeptieren. Auch der Inhalt der Protokolle variiert zwischen unterschiedlichen MD. Es ist sinnvoll, wenn Patienten in einem Schreiben ihre individuellen Voraussetzungen, täglichen Erfordernisse und ihre Motivation für die Nutzung eines CGM-Systems darlegen.

In der Praxis besteht die Problematik, dass einige Hersteller eine Art „Austauschprogramm“ anbieten, wenn ein neues CGM-System auf den Markt kommt, andere aber nicht. Dabei geht es um den begründeten Wechsel z. B. auf eine neue Generation sensorunterstützter Pumpen oder auf CGM-Systeme mit neuen Funktionen. Wenn der Patient auf eine AID-Pumpe von einer ICT aus eingestellt oder von einem anderen Pumpenmodell auf dieses System wechseln möchte und ein nicht kompatibles CGM nutzt, entstehen erhebliche Probleme, selbst dann wenn der Diabetologe/in vorausschauend nur einen begrenzten Versorgungszeitraum von zum Beispiel 3 Monaten ein CGM rezeptiert hatte. Entweder wünscht die Krankenkasse oder der MD, dass zunächst die Unterlegenheit im Sinne fehlender Verbesserung der neuen Pumpetherapie mit einem nicht-kompatiblen Sensorsystem nachgewiesen wird oder der Patient/in soll das von der Krankenkasse automatisch auf ein Jahr bewilligte und bezahlte CGM-System zunächst aufbrauchen, auch wenn es nicht zum AID-Pumpensystem passt. Patient/innen müssen also aktiv eine mangelnde Verbesserung der Stoffwechsellage mit der Pumpe und nicht kompatiblen Sensor aushalten oder gar eine Verschlechterung nachweisen, damit sie dann endlich ein AID-System bewilligt bekommen, welches ihnen verordnet worden war. Es wird im Regelfall ein zweites fachärztliches Gutachten nötig, um dieses Paradoxon zu erläutern.

Der zeitliche Aufwand, den das Diabetesteam für die Antragstellung, die medizinische Einweisung in die CGM-Systeme sowie die Schulung hat, wird durch die Kostenträger (Krankenversicherungen) nicht abgebildet. Die seit April 2017 geltende und jetzt aktualisierte – reduzierte – EBM-Ziffer ist als medizinische Einweisungsziffer zu verstehen. Einzel- oder Gruppenschulungen sind je nach Bundesland, KV-Bezirk und Kostenträger deutschlandweit verschieden geregelt. Eine allgemeine Kostenübernahme für CGM-Schulungsprogramme ist erforderlich.

### Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Für CGM-Systeme existieren keine Qualitätskontrollen. Lediglich die regelmäßig durchzuführenden SMBG-Messungen zur Kalibra-

► **Tab. 7** Hinweise zur Interpretation der Anzeigen auf dem Display des CGM-Geräts. Bei der Interpretation gilt es, die letzten 2–3 h des Kurvenverlaufs mitzubedenken. Die Bedeutung der Trendpfeile variiert von Hersteller zu Hersteller.

	Abbott Libre 3	Dexcom G6/G7	Guardian 3/ Guardian 4	Medtrium Touch Care Nano CGM	Eversense E3	Menarini GlukoMen Day CGM
→	< 1 mg/dl/min < 0,06 mmol/min	< 1 mg/dl/min < 0,06 mmol/min				< 1,5 mg/dl/min < 0,08 mmol/min
↗↘	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min		vorhanden	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min	1,5–2,5 mg/dl/min 0,08–0,14 mmol/min
↑↓	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min	vorhanden	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	2,5–3,5 mg/dl/min 0,14–0,19 mmol/min
↑↑ ↓↓		> 3 mg/dl/min > 0,2 mmol/min	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	vorhanden		3,5 mg/dl/min 0,19 mmol/min
↑↑↑ ↓↓↓			> 3 mg/dl/min > 0,2 mmol/min			

tion der CGM-Systeme und weitere SMBG-Messungen lassen Rückschlüsse auf deren Messgüte zu. Die sorgfältige Durchführung der Blutglukosemessungen zur Kalibration der CGM-Systeme zu Zeiten geringer Glukoseschwankungen und deren richtige Eingabe sind Voraussetzung für eine zuverlässige Glukosemessung durch die CGM-Systeme.

Auch bei Verwendung werkseitig kalibrierter Sensoren sollten Kontrollmessungen durchgeführt werden, um einzelne „schlechte“ Sensoren (Chargen) zu erkennen und hierdurch bedingte Gefahren abzuwenden (z. B. schwere Hypoglykämie nach Insulingabe bei falsch hohen Sensorwerten). Zur Häufigkeit der Kontrollmessungen existieren keine etablierten Empfehlungen. Vernünftig erscheinen zu Beginn einer Sensorsitzung häufigere Kontrollmessungen, im weiteren Verlauf alle 1–2 Tage und zusätzlich in den vom jeweiligen Hersteller empfohlenen Situationen (Diskrepanz zwischen Symptomatik und angezeigtem Wert u. a.).

## Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Es gibt eine Reihe von Sicherheitsaspekten, die bei der Nutzung dieser diagnostischen Option zu beachten sind. Einige Beispiele:

- Was passiert, wenn die CGM-Messergebnisse zur Therapieentscheidung verwendet werden?
- Mit welcher Güte werden niedrige Glukosewerte erkannt, d. h. wie gut ist die Hypoglykämieerkennung im Alltag?
- Welche klinischen Konsequenzen ergeben sich aus Fehlkalibrationen infolge fehlerhafter Durchführung von SMBG?
- Welche Fehlmessungen (= niedrige Glukosewerte) kommen vor, z. B. wenn der Patient nachts auf dem Sensor liegt?
- Hört der Patient die Alarmmeldungen? Erfolgen diese rechtzeitig, um adäquat reagieren zu können?
- Wie in den Bedienungsanleitungen der CGM-Systeme beschrieben, sollten bei unplausiblen Anzeigen unbedingt SMBG-Messungen durchgeführt werden!

Wenn Patienten ihre Insulintherapie basierend auf den Messergebnissen eines CGM-Systems anpassen, dann sind in Deutschland bisher nicht alle CGM-Systeme dafür zugelassen; es wird jedoch auf-

grund der überwiegend guten Messqualität der Sensoren von vielen Patienten praktiziert. Die Messgüte von CGM-Systemen im hypoglykämischen Bereich ist oft nicht befriedigend, daher sollte bei Symptomen, die auf eine Hypoglykämie hinweisen (mit widersprechenden CGM-Glukosewerten), eine SMBG-Messung erfolgen. Ebenso empfiehlt sich eine SMBG-Messung, wenn das CGM-System eine Hypoglykämie anzeigt, ohne dass Symptome einer Hypoglykämie vorliegen. Im Fall von raschen Glukoseänderungen im Gewebe (induziert z. B. durch Nahrungsaufnahme oder Sport) kann es physiologisch und technisch bedingt zu deutlichen Glukosekonzentrationsunterschieden zwischen Blut und ISF kommen. Diese Unterschiede stellen keine Messfehler dar, sondern beruhen darauf, dass die Glukosemessung in zwei unterschiedlichen Kompartimenten erfolgt. Die klinische Erfahrung einiger Diabetologen weist darauf hin, dass die Ausrichtung von Therapieanpassungen an den CGM-Messwerten unter solchen extremen Bedingungen sicherer ist als die Ausrichtung allein an den SMBG-Messwerten.

CGM-Systeme zeigen die Tendenz der Entwicklung der Glukosekonzentration aus der aktuellen Vergangenheit in die nahe Zukunft durch Trendpfeile an (► **Tab. 7**). Dabei ist zu beachten, dass sich insbesondere postprandial die Richtung der Trendpfeile rasch ändern kann. Viele Nutzer von CGM-Systemen orientieren sich bei der Therapieanpassung nicht nur am aktuellen Glukosewert, sondern auch am aktuellen Trendpfeil. Einige deutsche Experten haben für verschiedene Patientengruppen leicht anwendbare Empfehlungen erstellt und in Form von sogenannten Scorecards publiziert. Zusammen mit einer qualifizierten Schulung können diese Scorecards Patienten darin unterstützen, überlegt und angemessen auf Fluktuationen ihres Glukosespiegels und die Anzeige ihres CGMs zu reagieren.

Das Tragen der mit einem Pflaster auf die Haut aufgeklebten Glukosesensoren über mehrere Tage hinweg und die wiederholte Nutzung desselben Hautareals kann in diesen Bereichen zu Hautreaktionen führen. Die Reaktionen reichen von nur störenden Hautirritationen bis hin zur Entwicklung von Kontaktallergien gegen Bestandteile (insbesondere Acrylate) der Klebstoffe und/oder des Gehäuses der Transmitter. Gerade die allergischen Reaktionen können eine erhebliche Beeinträchtigung darstellen und

die weitere Nutzung eines CGM-Systems unmöglich machen. Für die betroffenen Patienten stellt das implantierte Langzeit-rtCGM mit täglich wechselbarem silikonbasiertem Pflaster eine Therapieoption dar.

Ein Befundbogen zur Erfassung von Hautreaktionen ist unter folgendem Link online verfügbar: [http://www.idt-uhl.de/images/Befundbogen\\_fr\\_Hautreaktionen\\_lfDT\\_deutsch.pdf](http://www.idt-uhl.de/images/Befundbogen_fr_Hautreaktionen_lfDT_deutsch.pdf).



### In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

In alle CGM-Systeme sind Algorithmen integriert, die den gemessenen Stromfluss oder die Fluoreszenzsignale des Sensors basierend auf Blutzuckerkalibrationswerten in Glukosewerte umrechnen, das Rauschen des elektronischen Messsignals reduzieren und nichtplausible Werte eliminieren. Dabei sind die Algorithmen der Hersteller unterschiedlich (z. B. unterschiedliche Zeitverzögerungen zur Blutglukose, unterschiedliche Kalibrationsmethoden, Unterschiede abhängig vom zur Kalibration verwendeten SMBG-System); über ihre Funktionsweise ist wenig bekannt. Dieser Punkt sollte bei einem Wechsel des CGM-Systems vom Patienten beachtet werden. Auch können sich die Handhabung und die Begrifflichkeit der CGM-Systeme deutlich unterscheiden. Daher sollte der Patient nach einem Systemwechsel eine adäquate Einweisung und Schulung erhalten, um die Änderungen im Kalibrationsprozess sowie die Datenauswertung mit der neuen Software zu verstehen und korrekt zu reagieren.

### Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Der G-BA-Beschluss macht klare Vorgaben zu Patientengruppen, bei denen eine Kostenerstattung von CGM-Systemen erfolgt, nämlich bei insulinpflichtigem Diabetes mit ICT oder CSII. In Anbetracht der Zahl von Menschen mit Typ-2-Diabetes (=Umfang der Kosten) und der Heterogenität dieser Patientengruppe kann die Entscheidung zur Sinnhaftigkeit der Nutzung von CGM bei individuellen Patienten unterschiedlich sein.

Ergänzungen zur Liste der Indikationen für den Einsatz von CGM bei besonderen Patientengruppen:

- bei Patienten mit spezifischen, individuellen Problemen (Typ-1- oder Typ-2-Diabetes),
- zeitweise zur Therapieüberprüfung bei Therapie mit oralen Antidiabetika, die Hypoglykämien induzieren können,
- bei Schwangerschaft,
- bei Patienten mit ausgeprägten Folgeerkrankungen, z. B. einer schmerzhaften peripheren Polyneuropathie,
- zu Schulungszwecken sowie
- zum Ausgleich der durch den Diabetes bedingten Einschränkungen im Berufsleben.

### Schulung/psychologische Aspekte

CGM ist ein potentes, aber auch kostenintensives diagnostisches und therapeutisches Werkzeug. Voraussetzung einer optimalen Nutzung, auch gerade in Hinsicht auf die Anpassung der Therapie, ist, dass Patienten und das medizinische Fachpersonal umfassend geschult sind. Eine alleinige Einweisung in gerätespezifische Aspekte durch die Hersteller ist nicht ausreichend. Die Schulung der Patienten in den Diabetespraxen unter Einsatz des herstellerunabhängigen rtCGM-Schulungsprogramms SPECTRUM stellt einen erheblichen zeitlichen Aufwand dar. Voraussetzung ist außerdem, dass die Schulenden selbst qualifiziert ausgebildet wurden. Die Schulungseinheiten können einzeln oder zusammengezogen durchgeführt werden, je nach Bedürfnis des Patienten in Gruppen- oder Einzelsettings ambulant oder stationär.

Für die Patienten kann die permanente Verfügbarkeit von Informationen zum Glukoseverlauf im eigenen Körper sowohl Segen als auch Fluch sein. Positiverweise warnt CGM vor akuten Ereignissen und hilft bei der Optimierung der Glukosekontrolle. Patienten, die die Informationen und Hinweise der CGM-Systeme intensiv nutzen, berichten über einen deutlichen Zugewinn an Sicherheit, Freiheit und Lebensqualität; dies gilt insbesondere für Kinder und ihre Familien. Zahlreiche Eltern können nach vielen Jahren zum ersten Mal wieder beruhigt schlafen, ohne mehrfach in der Nacht aufstehen zu müssen, um eine SMBG durchzuführen. Weiterhin ist die Reduktion der Fingerstiche für SMBG-Messungen insbesondere bei Kindern eine bedeutsame psychische Entlastung.

Auf der anderen Seite erinnert das CGM-System ständig an den Diabetes. Häufige Alarmer (z. B. bei nicht sinnvoll programmierten Alarmgrenzen) können Patienten und deren Angehörige extrem stören und verunsichern, insbesondere, wenn sie falsch positiv sind. Manche Patienten fühlen sich durch das ständige Tragen eines technischen Systems im Alltag gestört und in ihrem Körpergefühl beeinträchtigt. Andere Patienten sind nicht damit einverstanden, dass ihre Messwerte an Familienmitglieder oder Mitglieder des Diabetesteam übertragen werden. Sie fürchten eine Verletzung ihrer Privatsphäre mit negativen Rückmeldungen und Konsequenzen.

Voraussetzung für eine erfolgreiche CGM-Nutzung ist eine umfassende Schulung, die nicht nur technische Aspekte darstellt, sondern auch die Datenanalyse und Anpassung der Therapie trainiert. Diese Schulung kann nur von qualifiziert ausgebildeten Diabetesberatern/innen mit umfassender praktischer Erfahrung in der Nutzung aller CGM-Systeme erfolgreich angeboten werden. Außerdem sollte die jeweils dafür notwendige Software auch in der jeweiligen Praxis verfügbar sein und in der Sprechstunde mit dem Patienten angewandt werden.

Eine besondere Aufmerksamkeit erfordert die Anwendung des CGM als essentieller Baustein eines AID-Systems. Dort steuert das CGM autonom den Regelkreis zwischen aktuellem Glukosewert und der mithilfe des Algorithmus berechneten Insulindosierung. Für die Patienten bedeutet das einerseits die Sensibilisierung auf Beachtung des CGM-Systems, andererseits das Vertrauen auf dessen Funktion und Messgenauigkeit. Diesem Aspekt ist in der Schulung ganz wesentlich Beachtung zu schenken.

## Kommentar

Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt aufgrund der Vorteile der permanenten Verfügbarkeit von Glukosedaten, der Vermeidung von Hypoglykämien und der Reduktion von Glukosefluktuationen den Standard der modernen Diabetestherapie dar.

Eine Vorgabe des G-BA-Beschlusses ist, dass die Belange der Datensicherheit bei der Nutzung eines rtCGM-Systems gewahrt sein müssen, d. h. die gemessenen Daten sollen (auch wenn sie in eine Cloud hochgeladen wurden) nicht unerwünscht für Dritte zugänglich und rückverfolgbar sein. Es gilt also, Patienten über die Rechtslage in dieser Hinsicht aufzuklären.

Die Hersteller bringen in regelmäßigen Abständen neue Generationen ihrer CGM-Systeme auf den Markt – mit Verbesserungen der Messgüte, Vereinfachungen in der Handhabung, Verbesserungen der Interoperabilität und der Konnektivität. Wenn solche Modelle (oder eine Kombination aus Insulinpumpe mit CGM bzw. auch Smartpens) mit dem Patienten einen relevanten Therapievorteil bieten, sollte über ein Gutachten ein Wechsel des Patienten darauf auch vor Ablauf der im Regelfall 1-jährigen Versorgungspauschale (CGM) bzw. 4-jährigen Versorgungspauschale (Insulinpumpe) beantragt werden können. Es befindet sich eine ganze Reihe von innovativen Messprinzipien in der vorklinischen und klinischen Entwicklung, die einige der Nachteile der bisher verfügbaren CGM-Systeme beheben, neue Optionen bieten und kostengünstiger in der Herstellung sind.

Die konstante Verfügbarkeit von Glukosewerten bei CGM-Systemen ermöglicht es perspektivisch, Bolusrechner mit deutlich mehr Informationen zu versorgen, als dies bisher bei der Nutzung von SMBG-Werten möglich war. Alternativ können in Zukunft die rtCGM-Werte an Apps in Smartphones übermittelt werden. Deren Algorithmen können Vorschläge für die Insulindosierung machen.

## CGM-abgeleitete Parameter

### Ziele

Die Basis der Beratung während der ambulanten Langzeitbehandlung bei Typ-1-Diabetes sind heute in erster Linie die CGM-Daten und die parallel gespeicherten Therapiedaten, d. h. Insulingaben, Ernährung, körperliche Aktivität und weitere. Für die Auswertung der CGM-Daten bietet jeder Hersteller eine eigene Software an; weiterhin gibt es herstellerunabhängige, Cloud-basierte oder lokal zu installierende Softwarelösungen. Entscheidend ist für die klinische Beratung, dass Daten von Insulinpumpen, Insulinpens und CGM-Systemen möglichst in einer Software zusammen dargestellt werden können, damit Insulingaben und ihre Effekte grafisch zusammengeführt werden.

Die Handhabung der Programme, d. h. das aktive Einlesen von Daten, ist zum Teil komplex und bedarf einer Einführung. Die Daten von Insulinpumpen, -pens und Stand-alone-CGM-Systemen können jedoch auch über eine App auf einem Smartphone dargestellt und direkt in die Herstellersoftware überführt werden. Dadurch müssen die Geräte seltener aktiv ausgelesen werden.

Aktuelle Softwarelösungen bieten in der Regel eine übersichtliche erste Auswertung der CGM-Daten mithilfe des „Ambulatory Glucose Profile“ (AGP) und weiterer spezieller Kurvenbetrachtun-

gen, die farbige die Verteilung der Werte als eine „Welle“ über 24 Stunden darstellen. Mit der herstellereigenen CGM-Software können CGM-abgeleitete Parameter wie die mittlere Glukose, der Glukose-Management-Indikator (GMI), die glykämische Variabilität (GV) oder die Zeit bzw. der Anteil in % im, über oder unter dem Zielbereich (TiR, TaR, TbR) berechnet werden. Die TiR gibt Aufschluss darüber, welcher Anteil der Glukosewerte bei einer kontinuierlichen Aufzeichnung im Zielbereich lag. Damit wird die aktuelle Güte der Glukosekontrolle charakterisiert.

Empfehlungen für die Zielwerte verschiedener festgelegter CGM-Parameter wurden 2019 in einem internationalen Konsensus definiert (► **Tab. 4, 5**). Die Amerikanische Diabetesgesellschaft hat diese Zielwerte für die Empfehlungen zur klinischen Praxis 2020 übernommen.



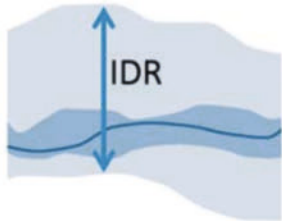
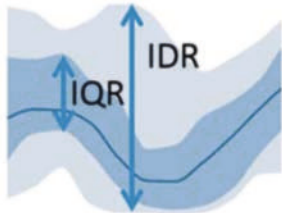
Empfohlen wird u. a., die Auswertung mithilfe des AGP zu etablieren (► **Abb. 4**). Neben der AGP-Betrachtung stellt der Glukose-Management-Indikator (GMI) einen neuen, wichtigen Parameter dar. Der GMI basiert auf einer optimierten Berechnungsformel und hat den eHbA<sub>1c</sub>-Wert (ursprünglich estimated HbA<sub>1c</sub> oder eHbA<sub>1c</sub>) als HbA<sub>1c</sub>-Analogon abgelöst.

Differenzen zwischen GMI und im Labor gemessenen HbA<sub>1c</sub>-Werten sind aus verschiedenen technischen, biologischen und vermutlich auch genetischen Gründen möglich. Der GMI basiert auf der Glukose im intrazellulären Raum des Fettgewebes, in dem sich aktuelle Veränderungen der Blutglukose nur verzögert widerspiegeln. Die Messung des HbA<sub>1c</sub> bzw. Berechnung des GMI erfolgt in zwei völlig unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers. Der GMI kann durch die Güte des Messsystems und einer falsch niedrigen Kalibration beeinflusst werden, der HbA<sub>1c</sub>-Wert hingegen durch vielfältige Erkrankungen, die sich u. a. auf die Lebensdauer der Erythrozyten auswirken. Der GMI wird über einen selbst definierten Zeitraum zumeist für 2–4 Wochen, also einen relativ kurzen Zeitraum, berechnet und spiegelt damit kürzlich erfolgte Veränderungen der Therapie oder auch der Ernährung wider, der HbA<sub>1c</sub>-Wert hingegen bildet einen deutlich längeren Zeitraum von 8–12 Wochen ab (Lebensdauer der Erythrozyten). Dies kann zu unterschiedlichen Werten führen, kann aber auch genutzt werden, um Erfolge der Therapie der letzten 2–4 Wochen durch den GMI positiv hervorzuheben.

### In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

Sowohl die Zeit über/unter und im Zielbereich als auch die glykämische Variabilität können wichtige Informationen zu Schwankungen der Glukosekonzentration liefern, der GMI kann als Annäherung an den HbA<sub>1c</sub>-Wert genutzt werden. Allerdings müssen einige Punkte bedacht werden:

Die Güte der Kalibration (mit Blutzuckerwerten oder mit Sensorwerten), die Messgüte des Sensors und Softwareeinstellungen des jeweils verwendeten CGM-Systems haben einen Einfluss auf die CGM-abgeleiteten Parameter. Diese können daher systemabhängig deutlich variieren. Im Prinzip liefert die Nutzung von CGM-Systemen ebenfalls einen Überblick über die Güte der Glukosekontrolle über die Zeit hinweg. So kann ein mittlerer Glukosewert über die Zeit berechnet werden, der mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert korreliert. Die Bedeutung des HbA<sub>1c</sub>-Werts ist trotz der Verfügbarkeit von CGM-Daten weiterhin hoch. Derzeit ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert der

AGP-Profil	Beurteilung	Mögliche Ursachen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Variabilität in IDR und IQR</li> <li>• Geringe Glukosevariabilität</li> <li>• Vergleichbar mit der Glukosevariabilität eines Stoffwechselgesunden</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Variabilität im IDR</li> <li>• Hohe Variabilität im IQR</li> <li>• Therapieanpassung erforderlich</li> </ul>	<b>Therapiebedingt*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulindosierung</li> <li>• Falscher KE/BE Faktor</li> <li>• Falscher Korrekturfaktor</li> <li>• Sich ständig ändernde Zeiten/Tagesmuster</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Variabilität im IQR</li> <li>• Hohe Variabilität im IDR</li> <li>• Anpassung erforderlich</li> </ul>	<b>Verhaltensbedingt*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht abgedeckte Mahlzeiten</li> <li>• Unpassender SEA</li> <li>• Unregelmäßige Mahlzeiten: gelegentlich andere Zeiten/Tagesmuster</li> <li>• Bewegung</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Falscher KE/BE Faktor</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Variabilität im IDR und IQR</li> <li>• Therapieanpassung erforderlich</li> </ul>	<b>Therapie- und Verhaltensbedingt*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulindosierung</li> <li>• Falscher KE/BE Faktor</li> <li>• Falscher Korrekturfaktor</li> <li>• Nicht abgedeckte Mahlzeiten</li> <li>• Unpassender SEA</li> <li>• Unregelmäßige Mahlzeiten</li> <li>• Bewegung</li> <li>• Alkohol</li> </ul>

► **Abb. 4** Beispiele der Interquartil- bzw. Interdezil-Glukosevariabilität sowie mögliche Ursachen dieser Glukoseschwankungen. KE: Kohlenhydrateinheit; BE: Broteinheit; SEA: Spritz-Ess-Abstand. \* Die Beurteilung des AGP wird durch einen „unregelmäßigen“ Tagesablauf eingeschränkt. IQR: Interquartil-Bereich (Interquartile Range, 25.–75. Perzentile); IDR: Interdezil-Bereich (Interdecile Range, 10.–90. Perzentile).

einzigste relevante Surrogatparameter, der mit Folgekomplikationen assoziiert ist. Neue Parameter, die durch geeignete Auswertung der Daten erhalten werden, die CGM-Systeme liefern, wie z. B. „Time-in-Range“ (TiR) oder „Time-below-Range“ (TbR), erleichtern die Beurteilung der Güte der Glukosekontrolle (► **Tab. 4, 5**). So bildet der TiR/TbR Schwankungen der Glukose-

konzentration besser ab als der HbA<sub>1c</sub>-Wert, jedoch sind die Angaben der Parameter in der Software der unterschiedlichen Hersteller auch jeweils systemabhängig. Auch ist zu beachten, dass für diese Parameter (noch) keine Studien zum Zusammenhang mit der Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen existieren.

## Kommentar

Unserer Ansicht nach stellen Parameter wie TiR/TaR/TbR und der GMI eine wertvolle Ergänzung zum HbA<sub>1c</sub>-Wert dar, allerdings keinen Ersatz file:///C:/Users/GFreckmann/Downloads/20190509\_KLD\_Stellungnahme\_Time\_in\_Range\_2019\_final.pdf.

## HbA<sub>1c</sub>

### Ziele/Indikationen

Die langfristige Güte der Glukosekontrolle hat einen direkten Einfluss auf das Risiko des Auftretens von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen. Die HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung erlaubt eine Beurteilung der über die Zeit hinweg vorherrschenden Glukosekontrolle. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wird vor allem durch die Blutglukosewerte der letzten 2–3 Monate bestimmt und dient in der Diabetologie seit vielen Jahren als Qualitätsindikator für die Glukosekontrolle. Eine adäquate Aussage über die Glukosevariabilität lässt der HbA<sub>1c</sub>-Wert allerdings nicht zu. Der betreuende Arzt sollte, basierend auf der individuellen Situation des Patienten, ein HbA<sub>1c</sub>-Therapieziel mit diesem vereinbaren. Eine HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung in vierteljährlichen Intervallen ist notwendig, um einen Überblick über die Qualität der Glukosekontrolle zu erhalten. Wird durch den Patienten eine Art der Selbstkontrolle durchgeführt, ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert immer in Kombination mit den Ergebnissen der Selbstmessung zu bewerten. Da bei einzelnen Patienten erhebliche intra- und interindividuelle Abweichungen zwischen dem gemessenen HbA<sub>1c</sub>-Wert und zeitgleich ermittelten SMBG- oder CGM-Werten auftreten können, die z. B. auf Erkrankungen oder anderen Faktoren beruhen, sollte niemals der HbA<sub>1c</sub>-Wert allein betrachtet werden (► **Tab. 8**).

### Messmethodik

Es gibt eine Reihe von verschiedenen methodischen Ansätzen zur HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung; in der Praxis haben sich einige wenige etabliert und werden häufig verwendet.

### Verfügbare Systeme

Es sind diverse Systeme auf dem Markt; sie können unterschieden werden nach Messprinzipien sowie in Laborsysteme, POCT-Systeme (Point of Care) und kleine Tischgeräte, die auch von Patienten genutzt werden können.

Es gibt HbA<sub>1c</sub>-Messsysteme, die für die Nutzung durch Praxen und Kliniken, aber auch für die Nutzung durch Patienten zu Hause konzipiert worden sind. Aufgrund der Größe des Messgeräts (vergleichbar mit einem Blutzuckermessgerät) und der einfachen Probenentnahme durch eine kapillare Blutprobe können sie von Patienten angewendet werden. Es gibt „Professional“-Sets und kleine Packungseinheiten, die primär für die Nutzung im häuslichen Umfeld beworben werden. Beim Einsatz z. B. in der Videosprechstunde kann ein vom Patienten im Blut gemessener HbA<sub>1c</sub>-Wert als Ergänzung zu den aus der CGM-Messung abgeleiteten Parametern die Qualität der Glukosekontrolle anzeigen. Allerdings verlangen alle HbA<sub>1c</sub>-Messsysteme eine gute Einweisung in die korrekte Probenentnahme und Probenaufbereitung (Prä-

analytik) sowie Bewertung der Ergebnisse. Kleine Fehler bei der Probenvorbereitung (Temperatur des Systems) bzw. eine zu geringe oder zu große Blutprobe in der Messkapillare verfälschen die Ergebnisse. Jedes HbA<sub>1c</sub>-Messsystem hat einen spezifischen Normbereich, der zu einem abweichenden Ergebnis vom Messwert führen kann, wie er mit dem Laborgerät in der Ambulanz oder Praxis erhalten wird. Solche Diskrepanzen können Patienten verunsichern, die verschiedene HbA<sub>1c</sub>-Messwerte – den von der Software des CGM-Systems berechneten HbA<sub>1c</sub>-Wert und den neuerdings von der Software berechneten GMI – vergleichen und Unterschiede feststellen. In der Gebrauchsanweisung der Geräte sollten ein Normbereich, Angaben zu Präzision und Genauigkeit, Interferenzuntersuchung üblicher Störsubstanzen wie auch Grenzen des Verfahrens, z. B. Anwendbarkeit zur Diagnostik oder bei Kindern oder Schwangeren, genannt werden. Prinzipiell ist ein zu Hause bzw. zwischen den Ambulanzterminen gemessener HbA<sub>1c</sub>-Wert mit einem Mehrwert verbunden, solange die Patienten diese Information durch Aufklärung zur Methodik für sich als hilfreich empfinden und zur Therapiesteuerung nutzen können.

### Vorgaben zur Messgüte/Standards

In den letzten Jahrzehnten wurde die Messgüte der HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung durch eine Reihe von Maßnahmen deutlich verbessert, insbesondere durch Erstellung geeigneten Referenzmaterials. Die Werte mit der internationalen Referenzmethode (IFCC-Standardisierung) werden in mmol/mol Hb angegeben. Die Umrechnung in Prozent und umgekehrt ist mithilfe von Gleichungen möglich (► **Tab. 9**).

### Kosten/Kostenerstattung

Die Kosten für die HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messungen werden von den Kostenträgern für alle Patienten mit Diabetes übernommen.

### Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Entsprechend den Vorgaben der Rili BÄK ([www.bundesaerztekammer.de/rilibaek2019](http://www.bundesaerztekammer.de/rilibaek2019)) für HbA<sub>1c</sub>-Messungen müssen die Betreiber von entsprechenden Geräten an einer internen und externen Qualitätskontrolle teilnehmen. Unit-use-POCT-Systeme sind von der externen Qualitätskontrolle ausgenommen; wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Diabetesdiagnostik eingesetzt wird, sind Ringversuche erforderlich. Ende 2019 wurde die Bestehensgrenze bei der externen Qualitätskontrolle (= Ringversuche) von  $\pm 18\%$  auf  $\pm 8\%$  gesenkt. Die Vorgaben für die interne Qualitätskontrolle wurden von 10 % auf 5 % und nach 4 Jahren Übergangsfrist auf 3 % reduziert. Weiterhin wird in den Ringversuchen mittlerweile kommutables (austauschbares) Kontrollmaterial (Vollblut) eingesetzt, was die Qualitätskontrolle erheblich verbessert. Insgesamt tragen diese Maßnahmen zu einer erheblichen Verbesserung der Messgüte bei diesem wichtigen Parameter bei.

### Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Bei Verwendung verschiedener HbA<sub>1c</sub>-Messmethoden werden Unterschiede beobachtet, die therapierelevant sind: So können verschiedene Systeme um 0,5 % unterschiedliche HbA<sub>1c</sub>-Messwerte bei der gleichen Blutprobe anzeigen. Wenn ein Patient ein rela-

► **Tab. 8** Ursachen für inkorrekte HbA<sub>1c</sub>-Werte.

<b>Physiologische Ursachen/Einflussfaktoren</b>			
	<b>falsch niedrig</b>	<b>falsch hoch</b>	<b>Möglichkeiten zur Objektivierung</b>
Erythrozytenbildung	vermehrt	verlangsamt wegen Mangels an verfügbarem Eisen	Bestimmung eines „HbF-bereinigten“ HbA <sub>1c</sub> -Werts Retikulozyten + Ferritin Harnstoff Hb-Elektrophorese bei Hb-Varianten den HbA <sub>1c</sub> -Wert mit einer immunologischen Methode bestimmen Fruktosamin
	große Höhen	Eisenmangelanämie	
	Schwangerschaft	Infektanämie	
	Blutungen, Blutverluste	Tumoranämie	
	Bluttransfusion		
	Gabe von Erythropoetin		
	Eisensupplementierung		
Erythrozytenabbau	zu früh	zu spät	
	hämolytische Anämie	Splenektomie	
	chronische Niereninsuffizienz	aplastische Anämie	
	Leberzirrhose		
	Folsäuremangel?		
	Hämoglobinopathien: HbS HbC HbD	Hämoglobinopathien: HbH HbF (Thalassämie)	
	Sphärozytose		
<b>Labortechnische Ursachen/Störgrößen</b>			
	<b>falsch hoch – NUR bei HPLC-HbA<sub>1c</sub>-Messungen durch Carbamylierung</b>	<b>falsch hoch – NUR bei immunologischen HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messungen</b>	<b>Möglichkeiten zur Objektivierung:</b>
	terminale Niereninsuffizienz, Urämie, Kreatinin > 5 mg/dl	Betalactam-Antibiotika	neuere HPLC-Säulen werden von der Carbamylierung nicht mehr beeinflusst, Labor fragen andere Labormethode als HPLC anfordern: Immunmethode, enzymatische Methode (schriftlicher Vermerk auf dem Labor-Anforderungsschein)
	Alkoholismus (Acetaldehyd)	Antibabypille	
	Aspirin (ab 500 mg/d über Wochen)	HAES	
<b>Sonstige Ursachen</b>			
	<b>falsch niedrig</b>	<b>falsch hoch</b>	
	ernährungsbedingt (Alkohol, Fett)	Pharmaka: Immunsuppressiva Protease-Inhibitoren	
		genetisch bedingte Hyperglykierung bei bestimmter ethnischer Zugehörigkeit	
		Alter des Menschen	
		Organtransplantation	
		Hypertriglyzeridämie	
	hereditäre Ursachen	hereditäre Ursachen	

Bei den physiologischen Ursachen oder Einflussfaktoren ist die Messung korrekt, aber der HbA<sub>1c</sub>-Wert gibt die Stoffwechsellage nicht korrekt wieder. Bei den labortechnischen Ursachen handelt es sich um Störgrößen, die die HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung beeinflussen.

► **Tab. 9** Umrechnungstabelle: HbA<sub>1c</sub>-Werte, gemessen nach IFCC in mmol/mol oder NGSP in %. Umrechnung von % in mmol/mol:  $\text{HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}) = (\text{HbA}_{1c} (\%) - 2,15) \times 10,929$ . Umrechnung von mmol/mol in %:  $\text{HbA}_{1c} (\%) = (\text{HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}) \times 0,0915 + 2,15$ .

IFCC HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	NGSP % HbA <sub>1c</sub> (%)
31	5,0
37	5,5
42	6,0
48	6,5
53	7,0
58	7,5
64	8,0
69	8,5
75	9,0
80	9,5
86	10,0
91	10,5
97	11,0
102	11,5
108	12,0

tiv niedriges Therapieziel hat, können solche Unterschiede das Hypoglykämierisiko erhöhen. Die Erythrozytenlebensdauer hat einen erheblichen Einfluss auf das HbA<sub>1c</sub>. Erkrankungen, die die Erythrozytenlebensdauer verändern, beeinflussen entsprechend den HbA<sub>1c</sub>-Wert (► **Tab. 8**). So können z. B. ausgeprägte hämolytische Anämien aufgrund der deutlich verkürzten Erythrozytenlebensdauer zu niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten führen, die unabhängig von den mittleren Glukosewerten sind.

### Praktische Durchführung der Messung

Hinweise zur praktischen Durchführung und Interpretation der Messergebnisse werden in der Praxisempfehlung Diabetes-Diagnose gemacht.

Aus über einen gewissen Zeitraum hinweg gemessenen Nüchternglukosewerten und einzelnen 7-Punkte-Blutzuckerprofilen kann ein HbA<sub>1c</sub>-Wert abgeschätzt werden (eHbA<sub>1c</sub>). Unter Verwendung von CGM-Daten kann ein Glukose-Management-Index (GMI) ergänzend zum HbA<sub>1c</sub>-Wert berechnet werden, der die vorherrschende Güte der Glukosekontrolle aus solchen Daten über einen gewissen Zeitraum hinweg reflektiert. Dabei wird auf Wunsch der Amerikanischen Gesundheitsbehörde ein anderer Begriff verwendet, um nicht zu suggerieren, dass dieser Parameter dem HbA<sub>1c</sub>-Wert entspricht.

### In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

Die Nutzung von POCT-Geräten für die HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung ermöglicht es, den aktuell gemessenen HbA<sub>1c</sub>-Wert direkt mit dem Patienten zu besprechen. Es entfällt auch der Aufwand des Ver-

sendens des Blutentnahmeröhrchens an ein Labor. Allerdings ist die Messgüte nicht aller POCT-Systeme ausreichend gut.

### Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Die HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung liefert die gewünschten Aussagen zur Langzeitglukosekontrolle bei fast allen Diabetestypen. Bei älteren Patienten gilt es zu beachten, dass der HbA<sub>1c</sub>-Wert physiologischerweise ansteigt (s. Praxisempfehlung Diabetes-Diagnose).

### Schulung/psychologische Aspekte

Bei der Schulung sollte den Teilnehmern das Konzept des HbA<sub>1c</sub>-Werts erläutert werden, damit sie die Bedeutung von Zielwerten verstehen und entsprechend das Erreichen der Zielwerte verfolgen. Allerdings kann dank der Verfügbarkeit von CGM-Daten der Fokus auf die Reduktion von Glukoseschwankungen als mittelfristiges Therapieziel gelegt werden. Wenn einzelne Patienten ausgeprägte Ängste vor schweren Hypoglykämien aufweisen, werden sie dazu tendieren, eher hohe HbA<sub>1c</sub>-Werte anzustreben. Stellt die Vermeidung von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen aufgrund großer, oft unrealistischer Ängste für andere Patienten ein wichtiges Ziel dar („Tiefflieger“), ist das Gegenteil der Fall.

### Kommentar

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert hat sich als Parameter für die längerfristige Qualität der Stoffwechseleinstellung bewährt. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert ist als Surrogatparameter für die Inzidenz und Progressionswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Komplikationen etabliert. Es sollte nicht ohne gute Gründe auf diesen etablierten Parameter verzichtet werden, nur weil neue, CGM-abgeleitete Parameter wie TIR zur Verfügung stehen. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert spielt auch weiterhin eine wesentliche Rolle für die regelmäßige Stoffwechselkontrolle.

### Zusammenfassung und Ausblick

Die dargestellten Möglichkeiten zur Glukosemessung und -kontrolle haben die Diabetestherapie in den letzten 40 Jahren revolutioniert und ermöglichen Patienten ein früher unvorstellbares Ausmaß an Flexibilität und Sicherheit im Umgang mit ihrer Erkrankung. Diese Entwicklung hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten deutlich beschleunigt, und die Markteinführung von AID-Systemen stellt einen weiteren Quantensprung in der Diabetestherapie dar.

Alle Methoden zum Glukosemonitoring unterliegen einem raschen Wandel und Weiterentwicklungen. Es sollten daher die hier gemachten Aussagen durch aktuelle Literaturrecherchen und Beachtung der Homepages der Hersteller kontinuierlich aktualisiert werden. Es gibt Bedarf an einer Evaluierung der Leistungsfähigkeit der verfügbaren Messsysteme durch ein unabhängiges Institut, insbesondere nach der Markteinführung. Dies ist auch auf die Schwächen des bisherigen CE-Markierungssystems zurückzuführen.

Leider gibt es keine europäische Behörde, die sich vorrangig um Medizinprodukte kümmert (wie bei Arzneimitteln); dies wird von der EU-Kommission mitbetreut. Die deutschen Behörden



(BfArM) haben konkret ebenfalls relativ wenige Handlungsoptionen, da Medizinprodukte Ländersache sind.

## Interessenkonflikte

---

SS ist in Advisory Boards folgender Firmen: Abbott, Dexcom, Menarini, Medtronic, Roche, Sanofi, Lilly, Glooko und erhielt Vortragshonorare von Berlin-Chemie, Dexcom, Lilly, Medtronic, Menarini, Novo, Roche.

DD erhielt Vortragshonorare von Ascensia Diabetes, Insulet, Roche Diagnostics und ist Mitglied in Advisory Boards von Ascensia Diabetes, Glooko, Lilly.

BG erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Ascensia, Dexcom, Diabeloop, Insulet, Lilly, Novartis, NovoNordisk, Medtronic, Roche, Vitalaire.

KL erklärt, dass sie innerhalb der vergangenen 3 Jahre in Beratungsgremien von Abbott und Roche Diabetes Care tätig war, außerdem hat sie Vortragshonorare von Astra Zeneca, BDI, BioMarin, Chiesi, Glooko, Insulet, Lilly Deutschland, Medtronic, Menarini Berlin Chemie, Merck Serono, MSD SHARP & DOHME, NovoNordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis erhalten.

SVS war Teilnehmer an Advisory Boards von: Abbott, Dexcom, Insulet, Lilly, Medtronic und Novo Nordisk. SVS erhielt Vortragshonorare von Abbott, Berlin-Chemie, Dexcom, Hexal/Sandoz, Infectopharm, Lilly, Medtronic, Merck-Serono, Novo Nordisk und Sanofi-Aventis.

AT ist selbständiger Berater, Experte für CGM-Systeme und Diabetes-technologie, bis April 2020 war er der wissenschaftliche Leiter der Firma Medtronic Diabetes Deutschland, seit dem erhielt er Zuwendungen und Vortragshonorare von den Firmen Evivamed, Dexcom, Abbott, Berlin-Chemie, Novo-Nordisk, Sanofi.

RZ ist Mitglied in Advisory Boards folgender Unternehmen: Abbott, Dexcom, Lilly, MySugr, NovoNordisk und Roche Diabetes Care und erhielt Vortragshonorare von Abbott, Dexcom, Glooko, Lilly, Menarini, NovoNordisk und Roche Diabetes Care sowie VitalAire.

GF ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), welches klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder für verschiedene Firmen durchführt.

GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Berlin Chemie, Boydsense, Dexcom, Lilly, Medtronic, MySugr, Novo Nordisk, Pharmasens, Roche, Sanofi, Terumo.

## Danksagung

---

Unser herzlicher Dank gilt allen Kollegen und Kolleginnen, die uns mit konstruktiven Kommentaren geholfen haben.

# Therapie des Typ-1-Diabetes

Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 4. Auflage 2018)

## Autoren

Thomas Haak<sup>1</sup>, Stefan Gölz<sup>2</sup>, Andreas Fritsche<sup>3</sup>, Martin Füchtenbusch<sup>4</sup>, Thorsten Siegmund<sup>5</sup>, Elisabeth Schnellbacher<sup>6</sup>, Harald H. Klein<sup>7</sup>, Til Uebel<sup>8</sup>, Diana Droßel<sup>9</sup>

## Institute

- 1 Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland
- 2 Diabetesschwerpunktpraxis Esslingen, Esslingen, Deutschland
- 3 Innere Medizin IV, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 4 Diabeteszentrum am Marienplatz München, München, Deutschland
- 5 Isarklinikum München, München, Deutschland
- 6 Birkenfeld, Deutschland
- 7 Medizinische Universitätsklinik I – Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Gastroenterologie und Hepatologie, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, Deutschland
- 8 prima-diab Praxis Dres. Uebel/Nittka/Mayer/Merkle, Ittlingen, Deutschland
- 9 Eschweiler, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S136–S147

DOI 10.1055/a-2075-9984

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2021; 16 (Suppl 2): S142–S153. doi:10.1055/a-1515-8682

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Haak  
Diabetes Zentrum Mergentheim  
Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim, Deutschland  
haak@diabetes-zentrum.de

## Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte beachten Sie, dass sich aufgrund der Überschneidung der Fristen für die Druckfassung dieser Praxisempfehlung und der Veröffentlichung der 5. Auflage der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes im September 2023 die vorliegende Praxisempfehlung noch auf die Fassung aus dem Jahr 2018 bezieht. Die aktuelle Langfassung der S3-Leitlinie (09/2023) finden Sie unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013> und auf der DDG-Homepage.

## Adressaten und Ziele

Diese Leitlinie richtet sich an alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sowie alle Berufsgruppen, die Menschen mit Typ-1-Diabetes betreuen, vor allem:

- niedergelassene Diabetologen,
- Allgemeinärzte und Internisten,
- im Krankenhaus tätige Ärzte (Diabetesspezialisten, Anästhesisten, Chirurgen, Radiologen),
- Pflegende (im OP-Bereich, auf den Stationen oder im Bereich der Diagnostik) und
- ambulant oder stationär tätige Diabetesberater/-innen und weitere Berufsgruppen in der Diabetologie.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie an übergeordnete Institutionen wie Krankenkassen oder medizinische Dienste.

Mit der Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinien verfolgen die Autoren die folgenden Ziele:

1. die Rate diabetesassoziierter Komplikationen und diabetesassoziierter Folgeschäden zu senken. Dabei wird erstmals auch die Diagnostik und Behandlung von Lipodystrophien beschrieben;
2. die Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern;
3. zu einer angemessenen Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen beizutragen. Insbesondere sollte die Implementierung sicherer Protokolle zum Schutz vor Hypoglykämien bei intravenöser Insulintherapie gefördert werden;
4. eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und damit das Risiko von Komplikationen aufgrund der Behandlung zu senken;
5. die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

## Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes

Derzeit werden bei der Erkrankung „Diabetes mellitus“ entsprechend der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA [1] 4 Hauptkategorien (Typen) unterschieden (ätiologische Klassifikation):

1. Typ-1-Diabetes (infolge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, die in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt)  
Subform: idiopathisch;
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulinsekretion der Beta-Zelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz);
3. andere spezifische Diabetestypen (Subtypen A: genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion; B: genetische Defekte der Insulinwirkung; C: Erkrankung des exokrinen Pankreas, D: Diabetes infolge Endokrinopathien; E: medikamenten- oder chemikalieninduziert; F: Diabetes infolge Infektionen; G: seltene Formen des immunvermittelten Diabetes; H: andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome);
4. Gestationsdiabetes (erstmalig in der Schwangerschaft mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest diagnostizierte Glukosetoleranzstörung).

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. Auch heute noch sieht man bei Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes in etwa 15–30 % eine schwere, bis zu Bewusstseinsverlust reichende ketoazidotische Stoffwechselentgleisung [2].

Innerhalb der Kategorie „Typ-1-Diabetes“ werden gegenwärtig 2 Subtypen unterschieden: die immunologisch vermittelte Form und die idiopathische Form.

### Typ-1-Diabetes (immunologisch vermittelt, Autoimmunerkrankung)

Ursache des Typ-1-Diabetes ist eine zellulär vermittelte, chronische autoimmune Zerstörung der Beta-Zellen. Die folgenden serologischen Marker sind für die Diagnose eines Typ-1-Diabetes geeignet [3–8]:

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinautoantikörper (IAA) (im Kindes- und Adoleszentenalter, nicht bei Erwachsenen)
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2<sup>a</sup>) und IA-2<sup>β</sup>
- Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8)

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes wird bei Nachweis eines oder mehrerer dieser Autoantikörper gestellt. Mindestens einer dieser Autoantikörper ist bei Diagnosestellung im Stadium 3, also bei gleichzeitig bestehender Hyperglykämie, bei 85–90 % der Patienten nachweisbar.

### Idiopathischer Typ-1-Diabetes

Patienten mit idiopathischem Typ-1-Diabetes haben einen permanenten Insulinmangel, neigen zu wiederholten Episoden einer Ketoazidose und sind autoantikörpernegativ, ohne dass ätiopa-

thogenetisch eine Zuordnung zum autoimmunen Typ-1-Diabetes gelingt. Es besteht keine Assoziation mit HLA-Risikoallelen. Diese Form des Typ-1-Diabetes ist mit hoher Penetranz vererbbar, tritt sehr selten und überwiegend bei Patienten mit asiatischem oder afrikanischem Hintergrund auf [9].<sup>1</sup>

## Therapieziele

Die Therapie bei Typ-1-Diabetes zielt darauf ab, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden. Ebenso gilt es die Akzeptanz für die Erkrankung und die Zufriedenheit mit dem Therapieregime bei den Betroffenen zu erzielen.

Um diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, soll die Therapie so gestaltet werden, dass das Risiko für schwere Stoffwechselentgleisungen (schwere Hypoglykämien und/oder schwere Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum) möglichst gering ist. Weiterhin soll die Therapie so geführt werden, dass das Risiko für die Entstehung mikroangiopathischer (Retinopathie, Nephropathie) und anderer diabetesassoziierter Folgeschäden (Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie) reduziert wird.

Ein weiteres Therapieziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes ist es, zusätzliche Risikofaktoren für Folgeschäden zu vermeiden. Dies erfolgt durch Überwachung und bei Vorliegen durch eine adäquate Therapie von Blutdruck, Lipidprofil sowie einer übergewichtsinduzierten Insulinresistenz. Die Dokumentation im Gesundheitspass Diabetes kann hilfreich sein.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤ 7,5 % (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten. [10, 11]	<b>B</b>
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neumanifester Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität). [10, 11] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>0</b>
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA <sub>1c</sub> -Wert < 8,5 % (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. [10, 11] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>B</b>
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA <sub>1c</sub> -Wert > 9 % (75 mmol/mol) von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen. <b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b>	<b>Statement</b>

1 Diese Klassifikation geht auf Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) zurück.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA <sub>1c</sub> -Ziels erfolgen. [12–14] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>B</b>
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptomfreiheit erwogen werden. [15] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>0</b>

## Therapie des Typ-1-Diabetes

Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Insulintherapie, Ernährungskennntnisse, Schulung, Glukoseselbstkontrolle und psychosoziale Betreuung.

### Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben. Voraussetzung für die Substitution des fehlenden Insulins bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline (► **Tab. 1**). Für die Planung der Insulintherapie sind zudem wichtig: (a) die Berücksichtigung der Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin stets zusätzlich zum Basalinsulinbedarf) und (b) das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Insulinbedarf.

### Individueller Insulinbedarf

Grundsätzlich richtet sich der individuelle Insulinbedarf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund des absoluten Insulinmangels nach der physiologischen Insulinsekretion. Diese erfolgt sowohl ohne Nahrungszufuhr (= basaler Insulinbedarf) als auch nach Nahrungszufuhr (= prandialer Insulinbedarf) diskontinuierlich, d. h. pulsatil. Bei der Insulindosierung ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der individuellen Insulinempfindlichkeit des jeweiligen Patienten abhängt. Der therapeutische Insulinbedarf kann daher nur mit Vorbehalt von der Insulinsekretion des Gesunden abgeleitet werden.

### Strategien der Insulintherapie

Zur Insulintherapie sind einfache und aufwendigere („intensivierte“) Strategien verfügbar.

## Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). Eine Blutglukoseselbstmessung wird 3–4 × täglich empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2 × täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und, soweit möglich, an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostplan erfolgversprechend.

Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Gegensatz zu einer intensivierten Therapie als nachrangige Therapieoption in folgenden Konstellationen infrage:

- bei Menschen, die den Anforderungen an eine intensivierete Therapie nicht gerecht werden können (aufgrund von kognitiven Einschränkungen und krankheits- oder altersbedingt),
- bei Menschen, die sich nach ausführlicher Nutzen-Schaden-Aufklärung gegen eine intensivierete Therapie entscheiden,
- bei einer erheblichen Adhärenzproblematik in der Langzeitbetreuung.

Da für die Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Folgekomplikationen die mittel- und langfristige glykämische Kontrolle entscheidend ist, kann eine konventionelle Insulintherapie ausreichend sein, wenn die individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte erreicht werden, Hypoglykämien vermieden werden und die Lebensqualität durch die Therapie nicht eingeschränkt ist.

### Intensivierte Therapie

Die intensivierete Insulintherapie ist definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip). Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind „Funktionelle Insulintherapie“ sowie „Flexible Insulintherapie“. Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen (siehe Empfehlungen dort) durchgeführt werden.

### Insulinarten

Gegenwärtig sind in Deutschland 2 unterschiedliche Gruppen von Insulinen zur Insulinersatztherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes erhältlich: Humaninsuline und Insulinanaloge (► **Tab. 1**).

Die Verwendung tierischen Insulins kann bei wenigen Menschen erforderlich sein; auf die Möglichkeit des Imports von tierischem Insulin wird verwiesen.

► **Tab. 1** Insulinarten – Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen (mit Daten aus [16]).

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
<b>Humaninsuline</b>					
NPH-Insulin	1–2 h	6–7 h	14 h	2 × täglich	[17, 18]
Normalinsulin	30–60 min	3 h	8 h	0–30 min vor den Mahlzeiten	[19]
Mischinsulin NPH (70)/Normal (30)	30–60 min	3–3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen	[20, 21]
<b>Insulinanaloga</b>					
Degludec	1–2 h <sup>1</sup>	8–14 h geringes Maximum	>42 h	1 × täglich	[22–24]
Detemir	1 h	7–9 h	19–26 h	1 oder 2 × täglich	[18, 25, 26]
Glargin U100	1 h	8–12 h	20–27 h	1 oder 2 × täglich	[25–27]
Glargin U300	1–6 h <sup>1</sup>	12–16 h geringes Maximum	30–32 h	1 × täglich	[27, 28]
Aspart	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[29, 30]
Glulisin	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[19]
Lispro	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[31]
Ultra rapid lispro	11–13 min	120 min	4–5 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten	[82]
Faster Aspart	15 min	120 min	4 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten	[29]
Mischinsulin protamin. Aspart (70)/Aspart (30); protamin. Lispro (70), Lispro (30)	20–25 min	2–3 h	10–14 h	0–15 min vor Frühstück und Abendessen	[30–33]
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20–25 min	2–3 h	> 30 h	0–15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten	[34, 35]

<sup>1</sup> Unter Steady-State-Bedingungen ist aufgrund der langen Wirkdauer und des flachen Wirkprofils der Zeitpunkt des Wirkeintritts von geringer klinischer Relevanz.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. [36–43] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>A</b>
Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA <sub>1c</sub> -Absenkung sowie des Risikos für Hypoglykämien assoziiert. [43–45] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>Statement</b>

### Insulinapplikation

Der adäquate Umgang mit den eingesetzten Insulinen und die korrekte Applikation sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Insulintherapie. Unterrichtung und Überprüfung müssen obligater Bestandteil der strukturierten Schulung sein.

### Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensiver Insulintherapie überprüft werden. [46–50] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>B</b>
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensiver Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden. [49, 51] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>B</b>
Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzen-therapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität) [52, 53],</li> </ul>	<b>0</b>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> <li>bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft,</li> <li>bei geringem Insulinbedarf, <b>Expertenkonsens EK IV</b>,</li> <li>bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmungsphänomen.</li> </ul> <p>[54–58] (<b>starker Konsens</b>)</p>	
<p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten,</li> <li>die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen,</li> <li>Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam.</li> </ul> <p><b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b></p>	<b>Statement</b>

## Blutglukoseselbstmessung, rtCGM und isCGM (FGM)

Die Präzision der Blutglukoseselbstmessungen ist für das Selbstmanagement ausreichend, wenn auch im Vergleich zu Labormessungen geringer [59, 60].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Selbstmanagement mithilfe von rtCGM oder isCGM (FGM) sollte angeboten werden, wenn individuelle Therapieziele nicht erreicht werden.</p> <p><b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b></p> <p>Um die Vorteile eines rtCGM/isCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme versierte Diabetesteam.</p> <p><b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b></p>	<p><b>B</b></p> <p><b>Statement</b></p>

## Ernährung

Von entscheidender Bedeutung für die Therapie des Typ-1-Diabetes ist, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, die Glukosewirksamkeit ihrer Nahrung einzuschätzen, um die Insulindosierung entsprechend anpassen zu können. Empfehlungen zu Zielen, Inhalten und Modalitäten von Schulungsmaßnahmen bei Typ-1-Diabetes enthält das Kapitel 4.4 Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist weder eine spezifische Ernährungsform oder Diät noch sind spezifische „Diät-Lebensmittel“ erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost.</p> <p><b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b></p>	<b>Statement</b>

## Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Bei der Therapie des Typ-1-Diabetes müssen Patienten die wesentlichen Therapiemaßnahmen (i. d. R. mehrmals tägliche Insulinsubstitution, Hypoglykämieprophylaxe usw.) entsprechend den individuellen Therapiezielen selbstverantwortlich umsetzen. Der Therapieerfolg und die Prognose der Menschen mit Typ-1-Diabetes sind deshalb sehr stark von ihren Fähigkeiten zur Selbstbehandlung abhängig [61–63]. Die dafür erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten werden in strukturierten Patientenschulungen vermittelt. Durch die Schulungsmaßnahmen sollen die Patienten in die Lage versetzt werden (Empowerment bzw. Ermächtigung zum Selbstmanagement) „... auf der Basis eigener Entscheidungen den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute oder langfristige negative Konsequenzen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten“ [62].

### Formen der Diabetesschulung

#### Basisschulung

In Basisschulungs- und Behandlungsprogrammen, die möglichst unmittelbar nach der Diabetesmanifestation bzw. der Umstellung auf ein anderes Therapieregime durchgeführt werden sollen, werden gemeinsam mit dem Patienten grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten zur Umsetzung der Diabetestherapie, zur informierten Entscheidungsfähigkeit und zur Bewältigung der Krankheit erarbeitet. Wiederholungs- bzw. Ergänzungsschulungsmaßnahmen haben das vorrangige Ziel, Patienten mit Typ-1-Diabetes bei Schwierigkeiten der Therapieumsetzung im Alltag zu unterstützen und konkrete Hilfestellungen bei Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes (z. B. mangelnde Fertigkeiten, Probleme im Alltag) anzubieten.

#### Problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme

Sie richten sich an Patienten in besonderen, diabetesspezifischen Problemsituationen (z. B. Auftreten von Folgeerkrankungen, Hypoglykämieprobleme). Die Indikation für ein problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm kann gegeben sein, wenn der Patient eine spezifische, neue Therapieform im Alltag umsetzen muss (z. B. Insulinpumpentherapie, kontinuierliches Glukosemonitoring), wenn bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit Akutkomplikationen (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung) oder im Zusammenhang mit Folgekomplikationen auftreten (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse) oder

wenn besondere Situationen im Alltag bestehen, die die Umsetzung der Therapie erschweren (z. B. Schichtarbeit, Fasten, psychische Probleme) [61, 64].

## Therapie in Sondersituationen

### Krankenhausaufenthalte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ soll in der Krankenakte während eines Krankenhausaufenthalts klar ersichtlich ausgewiesen werden. <b>Expertenkonsens nach [65] (starker Konsens)</b>	A
Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll während eines stationären Aufenthalts eine Anordnung zum Blutglukosemonitoring erfolgen. Dabei sollen geschulte Patienten so weit wie möglich das Selbstmanagement fortführen können. Die Blutglukosewerte sollen allen betreuenden Teammitgliedern zugänglich sein. Ist kein HbA <sub>1c</sub> -Wert aus den letzten 3 Monaten verfügbar, soll dieser bestimmt werden. <b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b>	A
Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollen eine intensivierete Insulintherapie mit Basalinsulin und Bolusinsulin/Pumpentherapie erhalten. <b>Expertenkonsens nach [11] (starker Konsens)</b>	A
Die Gabe von schnellwirkendem Insulin nur zur Korrektur mittels eines „Nachspritzplans“ ist einer solchen Insulintherapie unterlegen; daher sollte die Gabe von Insulin nur in Form eines Nachspritzplans nicht erfolgen. <b>Expertenkonsens nach [11] (starker Konsens)</b>	B

### Therapie bei Reisen

Aufgrund des Diabetes selbst unterliegen Menschen mit Typ-1-Diabetes keinen nennenswerten Beschränkungen bezüglich Reiseaktivität und Zielen. Einschränkungen ergeben sich allenfalls durch Folgeerkrankungen. Oft verschlechtern sich die Stoffwechselfparameter während einer Reise. Vorherige Beratung und auf die Diabetesbehandlung ausgerichtete Planung der Reise sind sinnvoll. Es steht eine große Zahl gut gemachter Empfehlungen von Selbsthilfeorganisationen, Fachgesellschaften und auch von staatlichen Organisationen meist im Sinne von Checklisten zur Verfügung, die zumindest bei insulinpflichtigen Betroffenen mit Typ-2-Diabetes auch innerhalb von Studien kontrolliert wurden [66] und Eingang in die meisten strukturierten Patientenschulungen gefunden haben.

## Akutkomplikationen

Diabetesasoziierte Notfälle sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes entweder die Folge eines Insulinmangels oder einer Insulinüber-

► **Tab. 2** Typische Symptome der Hypoglykämie (mit Daten aus [67–71]).

Autonome Symptome	Neuroglykopenische Symptome	Allgemeines Unwohlsein
Schwitzen Zittern Heißhunger Herzklopfen	Gedankenflucht Logorrhö Wortfindungsstörungen Reizbarkeit Doppelbilder und andere Sehstörungen Kopfschmerzen Ängstlichkeit Schläfrigkeit Koordinationsschwierigkeiten Bewusstseins- und Handlungseinschränkung Bewusstlosigkeit Krämpfe	Übelkeit Kopfschmerzen

dosierung. Sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperglykämie kann lebensbedrohlich sein (► **Tab. 2**).

### Hypoglykämie

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglukosespiegels [11, 67].

#### Definition/Schweregrade

Die derzeit international gebräuchliche Einteilung der Hypoglykämien in milde und schwere Hypoglykämien ist nicht an speziellen Blutglukosewerten ausgerichtet, sondern ausschließlich an der Fähigkeit zur Selbsttherapie [12, 68]:

- Milde Hypoglykämie: Die Hypoglykämie kann durch den Patienten selbstständig durch Kohlenhydrateinnahme therapiert werden.
- Schwere Hypoglykämie: Der Patient ist bei der Therapie der Hypoglykämie auf Fremdhilfe (z. B. durch Zugehörige oder medizinisches Personal) angewiesen (► **Tab. 3**).

#### Ursachen und Symptome

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Hypoglykämien stets die Folge einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung. Ursachen für die Insulinüberdosierung können sein [69]:

- Insulindosierung ist zu hoch, Insulininjektion zur falschen Zeit, oder es wird die falsche Insulinsorte gespritzt
- erniedrigte exogene Glukosezufuhr (vergessene Mahlzeiten)
- Glukoseverbrauch ist erhöht (beispielsweise nach Sport)
- endogene Glukoseproduktion ist erniedrigt (beispielsweise nach Alkoholkonsum, bei Niereninsuffizienz)
- Insulinsensitivität ist erhöht (während der Nacht, nach verbesserter glykämischer Kontrolle, nach verbessertem körperlichem Trainingszustand)
- Insulinclarence ist erniedrigt (zum Beispiel bei Niereninsuffizienz)

► **Tab. 3** Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes.

Milde Hypoglykämie	Schwere Hypoglykämie		
Therapie durch Patienten möglich	Patient ist bei Bewusstsein, aber Therapie ist nicht mehr durch Patienten möglich	bei Bewusstlosigkeit	
		ohne i. v. Zugang (z. B. Familie/Fremde) 3 mg Glucagon intranasal als Nasenpulver (empfohlen ab einem Alter von 4 Jahren)	mit i. v. Zugang
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	1 mg Glukagon i. m. oder <u>s. c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)	50 ml 40 %ige Glukose <sup>1</sup> im Bolus i. v.
Nach 15 Minuten Blutglukose messen und bei weiterhin geringer (50–60 mg/dl; 2,8–3,3 mmol/l) Blutglukosekonzentration Therapie wiederholen. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.		Bei fehlendem Ansprechen nach spätestens 5 Minuten Therapie wiederholen Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.	
<sup>1</sup> bzw. 25 ml 40 %ige Glukose.			

### Behandlung der Hypoglykämie

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung kann eine spezifische strukturierte Schulung angeboten werden (siehe Abschnitt „Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme“).

### Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine Stoffwechselentgleisung aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels und konsekutiver Verstoffwechslung von Fettsäuren, die mit oder ohne hyperosmolare Diurese und somit auch ohne massive Hyperglykämie entstehen kann. Ursachen der diabetischen Ketoazidose:

Die diabetische Ketoazidose tritt im klinischen Alltag auf bei

- nicht erkannter Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus,
- Unterbrechung einer laufenden Insulintherapie,
- Unterbrechung der Insulingabe bei Insulinpumpentherapie,
- akuten, schwere Erkrankungen, die mit einer gesteigerten, katabolen Verstoffwechslung und erhöhtem Insulinbedarf einhergehen.

### Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

- Blutglukose > 250 mg/dl (13,9 mmol/l)<sup>2</sup> und
- Ketonämie und/oder
- Ketonurie mit arteriellem pH < 7,35 oder
- venösem pH < 7,3; Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (15 mmol/l)

2 Für das Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose werden international unterschiedliche Blutglukosegrenzwerte definiert. Der Grenzwert von 250 mg/dl (13,9 mmol/l) basiert auf dem Konsens der Autorengruppe. Da die klinischen Auswirkungen von hohen Blutglukosewerten stark variieren können, sollten die Blutglukosewerte auf der Grundlage des klinischen Bildes beurteilt werden. Eine einmalige Blutzuckermessung von mehr als 250 mg/dl (13,9 mmol/l) ohne entsprechende Begleitparameter ist noch keine Ketoazidose.

► **Tab. 4** Symptome der diabetischen Ketoazidose (mit Daten aus [67, 72, 73]).

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zur sogenannten Pseudoperitonitis.
Zeichen der Dehydratation	Symptome der Dehydratation sind: trockene Mundhöhle, abhebbare Hautfalten, Muskelkrämpfe (Waden, Bauch), weiche Bulbi, Blutdruckabfall, Polyurie (primär), Oligo-Anurie (sekundär) Ursächlich ist die osmotische Diurese aufgrund der erhöhten Blutglukosekonzentration (bis zu 100–200 g Glukose/Tag!), die zu einem deutlichen Flüssigkeitsverlust führt. Dies kann in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen und auch zu Hyperviskosität mit thrombotischen Ereignissen führen.
Respiratorische Symptome	Das klinische Charakteristikum der schweren Entgleisung ist die metabolische Azidose, die respiratorisch kompensiert wird. Um eine Azidose mit pH-Werten von 7,1 und weniger zu kompensieren, fällt der Kohlendioxidpartialdruck in der Blutgasanalyse ab bis auf 15 mmHg. Die stark vertiefte, normofrequente oder leicht beschleunigte Atmung heißt „Kussmaul-Atmung“. Die Ausatemluft riecht nach Azeton, dem typischen, fruchtigen Geruch bei der Ketoazidose.
Bewusstseinsveränderungen	Während der Bewusstseinszustand bei einer leichten Ketoazidose nicht eingeschränkt ist, ist eine Ketoazidose mittleren Schweregrads mit Bewusstseins Einschränkungen (Schläfrigkeit) verbunden. Patienten mit schwerer diabetischer Ketoazidose sind stuporös oder komatös.

Die Verdachtsdiagnose „Ketoazidose“ ist zu stellen, wenn eine persistierende Hyperglykämie > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) in Verbindung mit einer Ketonurie nachgewiesen wird, insbesondere wenn dieser Befund durch entsprechende klinische Symptome (► **Tab. 4**) begleitet wird oder eine Begleiterkrankung vorliegt. Zur Bestätigung der Diagnose sind weitere Laboruntersuchungen erforderlich.



## Symptome

### Laborchemische Diagnostik

Folgende Laborparameter sollen unter Verwendung qualitätskontrollierter Laborstandards bei Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose initial bestimmt werden: Blutglukose und Ketonkörper im Urin oder im Blut.

Sind diese Werte pathologisch, sollen eine arterielle oder venöse Blutgasanalyse durchgeführt und Kaliumspiegel, Serum-Kreatinin, Blutbild und das C-reaktives Protein (CRP) bestimmt werden, da sie entscheidend das Therapieregime mitbestimmen. Im ambulanten Bereich ist dazu eine eilige stationäre Einweisung zu veranlassen. Bei Verdacht auf Infektionen sollten Bakterienkulturen (z. B. Blut, Urin, Rachen) angelegt werden.

Eine erweiterte Diagnostik soll jeweils in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen im Rahmen der Ursachenforschung erfolgen.

### Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Die Einteilung der diabetischen Ketoazidose in 3 Schweregrade erfolgt nach der Klassifizierung der American Diabetes Association (ADA) [74] (► **Tab. 5**).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden. Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden. [75] ( <b>starker Konsens</b> )	<b>A</b>
Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen. <b>Expertenkonsens nach [67] (starker Konsens)</b>	<b>A</b>
Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1 l in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9 % NaCl) (► <b>Tab. 6</b>);</li> <li>▪ dann weiterer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und etwaigen Begleiterkrankungen (Gesamtf Flüssigkeitszufuhr kann bis zu 6 l/24 h und mehr bei einem 70 kg schweren Patienten betragen);</li> <li>▪ Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose durch Zugabe von 40 mval Kaliumchlorid pro 1000 ml NaCl 0,9 %, Beispiel s. u.;</li> <li>▪ langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“; Insulingabe immer intravenös über Perfusor (0,05–0,1 U/kg KG/h i. v.).</li> </ul>	<b>A</b>

► **Tab. 5** Schweregrade der diabetischen Ketoazidose.

Parameter	Schweregrade		
	leicht	mittel	schwer
pH	< 7,3	≤ 7,2	≤ 7,1
Bikarbonat	< 270 mg/dl (15 mmol/l)	≤ 180 mg/dl (10 mmol/l)	< 90 mg/dl (5 mmol/l)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bikarbonat nur bei pH-Wert &lt; 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,1);</li> <li>– Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem);</li> <li>– Diagnose und Therapie der auslösenden Ursachen der DKA.</li> </ul> <b>Expertenkonsens nach [76] (starker Konsens)</b>	

Menschen mit Typ-1-Diabetes unterschätzen die Gefährlichkeit einer Ketoazidose erheblich, da diese – im Vergleich zu der Akutkomplikation in Form einer Hypoglykämie – eher selten auftritt. Oft ist den Betroffenen aufgrund der zumeist länger zurückliegenden Schulung zum Thema Ketoazidose nicht präsent, wie sie eine Ketoazidose selbst behandeln können. Daher sollte in regelmäßigen Abständen bei Kontrolluntersuchungen das Thema „Ketoazidose erkennen und rechtzeitig behandeln“ angesprochen werden. Wünschenswert wäre die Entwicklung eines evaluierten Kurzschulungsmoduls oder einer anderen Form der leicht abrufbaren Information zur Ketoazidose (z. B. eine Smartphone-App). In jedem Falle sollen Betroffene wissen, dass eine Ketoazidose medizinisch eine gefährliche Situation darstellt und im Zweifelsfall unverzüglich ärztliche Hilfe über den Rettungsdienst in Anspruch genommen werden soll.

### Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollten eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut mindestens jährlich, bei Auffälligkeiten und insbesondere bei unerklärlich schwankender Stoffwechsellage vierteljährlich erfolgen. <b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b>	<b>B</b>
Ab dem 11. Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von 5 Jahren sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen folgende Früherkennungsuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden:	<b>B</b>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>a) Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Früherkennung einer Mikroalbuminurie und Nephropathie. <b>Expertenkonsens EK IV nach [77] (starker Konsens)</b></p> <p>b) Ein ophthalmologisches Screening des Fundus in Mydriasis</p> <p>I. Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) zwei Jahre betragen.</p> <p>II. Sind dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient vom ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorläge; für alle anderen Risikokonstellationen soll das Screeningintervall ein Jahr betragen. vergl. [78] (<b>starker Konsens</b>)</p> <p>c) Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie, mindestens jährlich. <b>Expertenkonsens nach NVL Neuropathie [79] (starker Konsens)</b></p>	

► **Tab. 6** Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels.

Infusionslösung	Menge und Zeitraum
0,9% NaCl 1000 ml	1000 ml über 1 Stunde
0,9% NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9% NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9% NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9% NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9% NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 6 Stunden
Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)	Kaliumzugabe pro 1000 ml Infusionslösung (mval/l)
Höher als 5,5	keine Zugabe
3,5–5,5	40
<3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium

Nach 12 Stunden ist die Herz-Kreislauf-Situation zu beurteilen und die Flüssigkeitszufuhr entsprechend anzupassen. Die S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 001-020) empfiehlt, dass zum Volumenersatz bei Intensivpatienten balancierte kristalloide Lösungen verwendet werden sollen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>d) Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen, mindestens jährlich. <b>Expertenkonsens nach [80] (starker Konsens)</b></p> <p>e) Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems, risikoadaptiert <b>[Expertenkonsens nach [81].</b> Dazu gehört neben einer körperlichen Untersuchung die Bestimmung biochemischer Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Blutdruckmessung, Bestimmung der Blutlipide zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. <b>Expertenkonsens (starker Konsens)</b></p>	

## Leitlinieninformation

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Präsident der DDG war zu diesem Zeitpunkt Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (2017–2019). Die Leitlinie ist von 03/2018 bis 03/2023 gültig.

### Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

- Prof. Dr. Thomas Haak, Bad Mergentheim (Kordinator)
- Dr. Stefan Götz, Esslingen
- Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen
- PD Dr. Martin Füchtenbusch, München
- Dr. Thorsten Siegmund, München

### Vertreter weiterer Organisationen, die die Empfehlungen abgestimmt haben und die Leitlinie inhaltlich kommentierten:

- Elisabeth Schnellbacher; Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands, Birkenfeld
- Prof. Dr. Horst H. Klein, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Bochum
- Dr. Til Uebel, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Ittlingen
- Diana Droßel, Deutsche Diabetes Hilfe – Menschen mit Diabetes, Eschweiler

### Interessenkonflikt

Eine Übersicht über die Interessenkonflikte findet sich im Leitlinienreport unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-013m\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013m_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-04.pdf)

### Literatur

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): S11–S24
- Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. Mayo Clin Proc 1980; 55: 83–88. EK III
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 1974; 2: 1279–1283. EK III

- [4] Palmer JP, Asplin CM, Clemons P et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222: 1337–1339. EK III
- [5] Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U et al. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997; 46: 565–571. EK III
- [6] Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52: 1128–1136. EK III
- [7] Törn C, Mueller PW, Schlosser M et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008; 51: 846–852. EK III
- [8] Schlosser M, Mueller PW, Torn C et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53: 2611–2620. EK III
- [9] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 301–307. EK III
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. 2015. EK IV
- [11] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40: 01. EK IV
- [12] DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986. EK Ib
- [13] Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1683–1689. EK Ib
- [14] Fritsche A, Stefan N, Häring H et al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134: 729–736. EK Ib
- [15] Deutsche Diabetes Gesellschaft. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Angemeldete Leitlinie in Entstehung. Im Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/057-017.html>. EK IV
- [16] Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human Insulin for Type 2 Diabetes: An Effective, Less-Expensive Option. *JAMA* 2017; 318: 23–24 EK IV/LoE 4
- [17] Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care* 2015; 38: 2204–2210 EK IV
- [18] Wutte A, Plank J, Sinner F. Dose-response relationship and within-subject variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 2): A152. EK IV
- [19] Becker RHA, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 7–20. EK III
- [20] Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20: 1612–1614. EK III
- [21] Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR et al. Comparative pharmacokinetics and glucodynamics of two human insulin mixtures. 70/30 and 50/50 insulin mixtures. *Diabetes Care* 1994; 17: 366–371. EK II
- [22] Heise T, Hövelmann U, Nosek L et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1193–1201. EK III
- [23] Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 787–800. EK I
- [24] Nosek L, Coester HV, Roepstorff C et al. Glucose-Lowering Effect of Insulin Degludec is Independent of Subcutaneous Injection Region. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 673–679. EK II
- [25] Koehler G, Treiber G, Wutte A et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 57–62. EK II
- [26] Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 648–659. EK I
- [27] Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units · mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL<sup>-1</sup>: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–643. EK II
- [28] Shiramoto M, Eto T, Irie S et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 254–260. EK II
- [29] Heise T, Pieber TR, Danne T et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 551–559. EK II
- [30] Heise T, Eckers U, Kanc K et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: A randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 479–485. EK II
- [31] Famulla S, Hovelmann U, Fischer A et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care* 2016; 39: 1486–1492. EK II/LoE
- [32] Heise T, Weyer C, Serwas A et al. Time-Action Profiles of Novel Premixed Preparations of Insulin Lispro and NPL Insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 800–803. EK III
- [33] Rave K, Heinemann L, Puhl L et al. Premixed formulations of insulin lispro. Activity profiles in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 865–866. EK III
- [34] Brunner M, Pieber T, Korsatko S et al. The Distinct Prandial and Basal Pharmacodynamics of IDegAsp Observed in Younger Adults Are Preserved in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes. *Drugs Aging* 2015; 32: 583–590. EK II
- [35] Heise T, Nosek L, Roepstorff C et al. Distinct Prandial and Basal Glucose-Lowering Effects of Insulin Degludec/Insulin Aspart (IDegAsp) at Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2014; 5: 255–265. EK II
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. EK Ia
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010. EK Ia
- [38] Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 385–397. EK Ia
- [39] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 372–378. EK Ia

- [40] Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607–1619. EK Ia
- [41] Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW et al. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1112–1117. EK Ib
- [42] Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629. EK Ib
- [43] Bühn S, Breuing J, Mathes T et al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufträgen im Rahmen der S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“. Witten/Herdecke: IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke); 2016
- [44] Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD012161. EK Ia/LoE 1++
- [45] Vardi M, Jacobson E, Nini A et al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006297. EK Ia/LoE 1+
- [46] Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590–2596. EK Ia
- [47] Fatourech MM, Kudva YC, Murad MH et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 729–740. EK Ia
- [48] Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941–951. EK Ia
- [49] Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765–774. EK Ib
- [50] Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170–1176. EK Ib
- [51] Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234. EK Ib
- [52] Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 607–617. EK Ia
- [53] Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23: 141–147. EK Ib
- [54] Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 447–456. EK Ia
- [55] Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005542. EK Ia
- [56] Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A et al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 404–405. EK Ib
- [57] Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P et al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 339–344. EK Ib
- [58] Gimenez M, Conget I, Nicolau J et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007; 44: 34–37. EK III
- [59] Alto WA, Meyer D, Schneid J et al. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 1–6. EK III
- [60] Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697. EK IV
- [61] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. EK IV. Zugriff am 04.11.2017 unter <http://www.dm-schulung.versorgungsleitlinien.de>
- [62] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). *Diabetologie* 2013; a 8: 198–242. EK IV
- [63] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). *Diabetologie* 2013; b 8: 292–324. EK IV
- [64] Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetes-therapie. *Diabetologie* 2008; 4: 361–367. EK III
- [65] American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S120–S127. EK IV
- [66] Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008; 14: 45–51. EK Ib/LoE
- [67] Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. EK IV. Zugriff am 23.07.2017 unter [http://guidelines.diabetes.ca/app\\_themes/cdacpg/resources/cpg\\_2013\\_full\\_en.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/app_themes/cdacpg/resources/cpg_2013_full_en.pdf)
- [68] Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009; 3: 131–139. EK III
- [69] Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–3176. EK III
- [70] Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM et al. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36: 771–777. EK III/LoE 3
- [71] McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 690–705. EK III
- [72] Haak T, Kellerer M, Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Mainz: Kirchheim; 2009. EK IV
- [73] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739–2748. EK IV
- [74] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–1343. EK IV
- [75] Bull SV, Douglas IS, Foster M et al. Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a nonrandomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 41–46. EK Ib

- [76] Joint British Diabetes Societies for inpatient care. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Second Edition Update: September 2013. EK IV. Zugriff am 23.09.2017 unter [http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS\\_IP\\_DKA\\_Adults\\_Revised.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf)
- [77] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version Konsultation 1.0.; 2010. EK IV
- [78] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. EK IV. Zugriff am 19.10.2017 unter <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de>
- [79] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2010. EK IV
- [80] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8; 2006. EK IV
- [81] Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2010. EK IV
- [82] Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59: 1589–1599

# Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

## Autoren

Martin Holder<sup>1</sup>, Thomas Kapellen<sup>2</sup>, Ralph Ziegler<sup>3</sup>, Jutta Bürger-Büsing<sup>4</sup>, Thomas Danne<sup>5</sup>, Axel Dost<sup>6</sup>, Reinhard W. Holl<sup>7</sup>, Paul-Martin Holterhus<sup>8</sup>, Beate Karges<sup>9</sup>, Olga Kordonouri<sup>5</sup>, Karin Lange<sup>10</sup>, Susanne Müller<sup>11</sup>, Klemens Raile<sup>12</sup>, Roland Schweizer<sup>13</sup>, Simone von Sengbusch<sup>14</sup>, Rainer Stachow<sup>15</sup>, Verena Wagner<sup>16</sup>, Susanna Wiegand<sup>12</sup>, Andreas Neu<sup>13</sup>

## Institute

- 1 Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Deutschland
- 2 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland
- 3 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster, Deutschland
- 4 Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher e. V., Diabeteszentrum, Kaiserslautern, Deutschland
- 5 Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Deutschland
- 6 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
- 7 Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm, Deutschland
- 8 Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland
- 9 Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum, RWTH Aachen, Deutschland
- 10 Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland
- 11 Praxis für Ernährungsberatung, Ennepetal, Deutschland
- 12 Virchow-Klinikum, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
- 13 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 14 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Deutschland
- 15 Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche, Westerland, Deutschland
- 16 Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Rostock, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S148–S161

DOI 10.1055/a-2076-0009

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2021; 16 (Suppl 2): S154–S167. doi:10.1055/a-1515-8694

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Neu  
Universitätsklinikum Tübingen  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Straße 1, 72076 Tübingen, Deutschland  
Andreas.Neu@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Thomas Kapellen

Sprecher der AGPD

Kinderendokrinologe und Diabetologe, Median Kinderklinik am Nikolausholz, Elly-Kutscher-Str. 16, 06628 Naumburg, Deutschland

info@diabetes-kinder.de



Zusätzliches Material finden Sie unter <https://doi.org/10.1055/a-2076-0009>

## Aktualisierungshinweis

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

## Anliegen und Hintergrund

Die Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus ist eine wesentliche Aufgabe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD).

Um den Besonderheiten einer chronischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter Rechnung zu tragen, müssen spezifische Aspekte dieses Lebensabschnitts berücksichtigt werden.

Die vorliegenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes sowie deren Familien betreuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind.

Entsprechend der Vorgaben der Gesundheitsminister der Länder und gängigen Praxis vieler Kliniken wird als Alter, bis zu dem die vorliegenden pädiatrischen Leitlinien gelten sollen, das vollendete 18. Lebensjahr definiert. Im klinischen Einzelfall

können diese Leitlinien allerdings auch für das junge Erwachsenenalter herangezogen werden.

## Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

### Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist nach wie vor die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Nach aktuellen Schätzungen leben in Deutschland 15 600 bis 17 400 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 14 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes [Rosenbauer et al. 2013]. In der Altersgruppe 0 bis 19 Jahre waren zu Beginn des Jahrtausends 21 000 bis 24 000 Kinder und Jugendliche betroffen [Rosenbauer et al. 2002]. Derzeit schätzt man diese Zahl auf rund 30 000 bis 32 000 [Rosenbauer et al. 2012].

Für die 1990er-Jahre wurden mittlere jährliche Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten) zwischen 12,9 (95 %-Konfidenzintervall 12,4–13,4) und 14,2 (95 %-Konfidenzintervall 12,9–15,5) pro 100 000 Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren und 17,0 (95 %-Konfidenzintervall 15,2–18,8) pro 100 000 im Alter von 0 bis 19 Jahren berichtet [Neu et al. 2001; Rosenbauer et al. 2002; Neu et al. 2008]. Die Inzidenzrate steigt mit 3–4 % pro Jahr [Ehehalt et al. 2008; Neu et al. 2013]. Gegenüber den frühen 1990er-Jahren hat sich die Neuerkrankungsrate für 0- bis 14-Jährige zwischenzeitlich verdoppelt und liegt zurzeit bei 22,9 (95 %-Konfidenzintervall 22,2–23,6). Der Inzidenzanstieg betrifft insbesondere die jüngeren Altersgruppen.

### Typ-2-Diabetes

Parallel zum Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter [Kurth et al. 2007; Kromeyer-Hauschild et al. 2001] hat die Häufigkeit des Typ-2-Diabetes in dieser Altersgruppe zugenommen. Erste populationsbasierte Schätzungen des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2002 ergaben eine Inzidenz von 1,57 pro 100 000 (95 %-Konfidenzintervall 0,98–2,42) [Rosenbauer et al. 2003]. Untersuchungen in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2004 zeigten, dass der Typ-2-Diabetes in Deutschland bei 0- bis 20-Jährigen mit einer Prävalenz von 2,3 pro 100 000 auftritt [Neu et al. 2005]. Eine zweite Querschnittserhebung in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2016 bestätigte die relativ niedrige und gleichbleibende Inzidenz mit 2,4 pro 100 000 [Neu et al. 2017].

## Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

Nach den aktuellen Leitlinien der Internationalen Pädiatrischen Diabetesgesellschaft ISPAD wird die Progression des Typ-1-Diabetes seit kurzem in 4 Stufen („stages“) eingeteilt [Couper 2018]. Von Stufe 1, dem Beginn des Typ-1-Diabetes nach der neuen Klassifikation, spricht man, wenn 2 oder mehr diabetesspezifische Autoantikörper nachweisbar sind, die Kinder und Jugendlichen jedoch komplett asymptomatisch sind. Tritt eine gestörte Glukosetoleranz auf, entspricht dies der Stufe 2. Stufe 1 und Stufe 2 können Monate und Jahre der klinischen Manifestation vorausgehen.

Kommt es zur Manifestation, spricht man von Stufe 3, von Stufe 4 spricht man bei schon länger bestehendem Typ-1-Diabetes.

Maßnahmen zum Erhalt der Betazellfunktion können vor Auftreten einer Insel-Autoimmunität ansetzen (Vorstufe 1, primäre Prävention), nach der Entwicklung von Autoantikörpern, aber vor klinischen Symptomen (Stufen 1 und 2) oder rasch nach Manifestation des Typ-1-Diabetes (Stufe 3). Die Progression des Typ-1-Diabetes bei nachgewiesenen Autoantikörpern tritt schneller auf bei Serokonversion zur Insel-Autoimmunität vor dem 3. Lebensjahr und bei Kindern mit einem HLA-DR3/DR4-DQ8-Genotyp [Ziegler 2013]. Das 5- und 10-Jahres-Risiko einer Typ-1-Diabetesmanifestation bei Kindern, die im Alter von 5 Jahren oder früher mehrere Autoantikörper zeigen, beträgt 51 bzw. 75 % [Danne 2018, Dt. Gesundheitsbericht Diabetes].

### Typ-1-Diabetes

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes basiert auf der klinischen Symptomatik und der Blutzuckermessung. In Zweifelsfällen können weitere Parameter für die Diagnosestellung herangezogen werden. Dazu zählen:

1. mit Diabetes assoziierte Autoantikörper (Zytoplasmatische Inselzell-Antikörper [ICA], Insulin-Autoantikörper [IAA], Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase [Anti-GAD65], Antikörper gegen die Tyrosinkinase IA-2 [Anti-IA-2A], Antikörper gegen den Zink-Transporter-8 [Anti ZnT8]),
2. ein oraler Glukosetoleranztest und
3. eine HbA1c-Bestimmung [Ehehalt et al. 2010; Mayer-Davis EJ. 2018].

10–15 % aller Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes haben erstgradige Verwandte mit einem Diabetes und somit eine positive Familienanamnese [Rosenbauer et al. 2003; Scottish Study-Group for the Care of the Young Diabetic 2001]. Das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, ist für Kinder mit einem an Diabetes erkrankten Vater 3-fach höher als für Kinder mit einer an Diabetes erkrankten Mutter [Gale et al. 2001]. Während Antikörper und andere Marker zwar eine Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben, fehlen jedoch effektive Präventionsstrategien, die eine Diabetesmanifestation verhindern könnten [Rosenbloom et al. 2000; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005].

Ein generelles Screening auf einen Typ-1-Diabetes sollte deshalb weder bei der Allgemeinbevölkerung noch bei Hochrisikogruppen unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]. Screening und Intervention bei fehlender Symptomatik eines Typ-1-Diabetes bleibt auch nach neuesten Empfehlungen wissenschaftlichen Studien vorbehalten [Couper 2018].

### Typ-2-Diabetes

Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung von Typ-2-Diabetes soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI >90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren erfolgen:

- Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1. oder 2. Grades,
- Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanics),

- extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile) oder
- Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans)

[Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008].

## Therapie des Typ-1-Diabetes

### Beginn der Therapie

Eine Insulintherapie soll umgehend nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes eingeleitet werden, da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann. Schnellstmöglich soll ein mit Kindern erfahrendes Diabetesteam hinzugezogen werden [Bangstad et al. 2007].

### Therapieziele

Erstbehandlung und Dauerbetreuung sollen vom 1. bis zum 18., in bestimmten Fällen auch bis zum 21. Lebensjahr, kontinuierlich von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team durchgeführt werden. Die spezialisierte Betreuung trägt nachweislich zu einer Senkung der Krankenhaustage und -wiederaufnahmen, einem niedrigeren HbA1c-Wert bei besserem Krankheitsmanagement und zu weniger Komplikationen bei [Cadario et al. 2009; Pihoker et al. 2014; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005].

Die Behandlung des Typ-1-Diabetes durch das Behandlungsteam sollte umfassen:

- Insulintherapie,
- individuelle Stoffwechselfbstkontrolle,
- altersadaptierte strukturierte Schulungen sowie
- psychosoziale Betreuung der betroffenen Familien.

Folgende medizinischen Ziele stehen bei der Betreuung von pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus im Vordergrund [Danne et al. 2014; Ziegler 2018]: Vermeidung akuter Stoffwechselfentgleisungen, Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen und eine normale körperliche Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn). Die psychosoziale Entwicklung der Patienten soll durch den Diabetes und seine Therapie so wenig wie möglich beeinträchtigt werden und die Integration und Inklusion in Kindergarten, Schule und Berufsausbildung gewährleistet werden.

Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA1c-Wert, Blutzuckerzielbereiche, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Integrationsbemühungen u. a.).

Der seither angestrebte HbA1c-Wert < 7,5 % wurde im Jahr 2018 von der ISPAD modifiziert. Die ISPAD-Empfehlungen nennen als neuen Zielwert einen Wert < 7,0 %, die American Diabetes Association (ADA) Empfehlungen liegen nach wie vor bei < 7,5 %, wohingegen die englischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Empfehlungen von einem Zielwert < 6,5 % ausgehen [DiMeglio 2018].

Ein zusätzlicher Parameter für die Beurteilung der Stoffwechselflage ist die Zeit im Zielbereich (TIR = time in range). In der Regel wird der Bereich 70–180 mg/dl als Zielbereich definiert. Eine individuelle Zielsetzung für die Dauer der TIR wird empfohlen [Danne 2017; Battelino T. 2019].

Präprandiale Glukosewerte sollen zwischen 70 und 130 mg/dl (4,0–7,0 mmol/l), postprandiale Werte zwischen 90 und 180 mg/dl (5,0–10,0 mmol/l) liegen. Zum Schlafengehen werden 80–140 mg/dl (4,4–7,8 mmol/l) empfohlen [DiMeglio 2018].

Die durchschnittliche Frequenz der Glukosekontrolle sollte zwischen 5- und 6-mal täglich betragen, kann aber im Einzelfall deutlich höher liegen [Ziegler et al. 2011].

### Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes

Für die Gewährleistung einer möglichst Normoglykämie-nahen Stoffwechselflage sowie einer unbelasteten psychosozialen Entwicklung ist die Kontinuität der Behandlung des Diabetes mellitus sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Hinblick auf die verschiedenen Lebens- und Entwicklungsphasen eines Kindes und Jugendlichen mit Diabetes entscheidend.

### Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen

Kinder mit Diabetes sollen in allgemeinen Kindergärten/-tagesstätten/-horten und Regelschulen betreut werden [Hellems et al. 2007]. Das Recht auf Inklusion ist festgeschrieben in § 53 und § 54 Sozialgesetzbuch XII. Damit ist die Grundlage für die Kostenübernahme einer altersgerechten Betreuung gegeben.

Ein individueller Plan zu Häufigkeit und Interventionsgrenzen der Blutzucker- bzw. Glukosemessung, Insulingaben (Modus, Zeit, Dosisberechnung), Mahlzeitenfestlegung, Symptomen und Management bei Hypo- und Hyperglykämie soll für jede Einrichtung erstellt werden [American Diabetes Association (ADA) 2015]. Neben den Kindern, Jugendlichen und deren Eltern müssen alle Betreuer im sozialen Umfeld geschult werden, um eine Inklusion zu ermöglichen [Ziegler R. 2018].

### Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter

Die Transition von der pädiatrischen in die Erwachsenenbetreuung trifft junge Menschen mit Diabetes im Alter von 16–21 Jahren in einer Lebensphase allgemeiner Umbrüche und sollte begleitet werden. Verschiedene Modelle (Übergangssprechstunden, strukturierte pädiatrisch/internistische Transition o. ä.) werden praktiziert [Nakhla et al. 2008; Australian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Court JM et al. 2008].

### Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken

Bei schweren Erkrankungen bzw. perioperativ sollen Kinder mit Diabetes in ein entsprechend erfahrenes und auch personell gut ausgerüstetes Zentrum überwiesen werden. Der Kinderdiabetologe ist hinzuzuziehen [Brink et al. 2007].

In keinem Fall sollte das Insulin bei niedrigen Glukosewerten oder Nahrungsverweigerung komplett weggelassen werden. Notwendig ist vielmehr die Gabe von Kohlenhydraten, um Substratmangel und



Ketonkörperbildung zu vermeiden. Die Möglichkeit der Messung von  $\beta$ -Hydroxybutyrat sollte gegeben sein [Laffel 2018].

Kinder mit Diabetes mellitus sollten nach STIKO-Empfehlungen geimpft werden.

### Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport

Regelmäßige sportliche Betätigung sollte selbstverständlich sein für Kinder und Jugendliche mit Diabetes und verbessert die metabolische Kontrolle. Regelmäßiges Schwimmen senkt den HbA1c-Wert nachweislich signifikant [Sideravice et al. 2006].

Da bei sportlicher Betätigung der Blutzucker durch Energieverbrauch gesenkt wird, ist das Risiko einer Hypoglykämie erhöht. Stärkster Prädiktor für eine Hypoglykämie ist der Ausgangsglukosewert, der bei mind. 120 mg/dl (6,6 mmol/l) liegen sollte; andernfalls werden zusätzliche Kohlenhydrate benötigt [Tansey et al. 2006]. Individuelle Therapiepläne mit Insulindosisanpassung und entsprechenden Verhaltensregeln sollten für jeden Patienten erstellt werden [Adolfsson 2018].

### Insulinbehandlung

Der Behandlungsstandard bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes ist die intensivierete Insulintherapie [Danne 2018].

Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden Diabetesbetreuung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden.

Die Insulintherapie soll für jedes Kind individuell ausgerichtet sein [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995; White et al. 2008; Nathan et al. 2005; Musen et al. 2008].

Für pädiatrische Patienten sollen Humaninsulin oder Insulinanaloge verwendet werden [Bangstad et al. 2007; Danne et al. 2005; Mortensen et al. 2000; Deeb et al. 2001; Plank et al. 2005; Simpson et al. 2007].

Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden.

### Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloge (prandiale Substitution)

Kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloge zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden [Danne et al. 2005; Mortensen et al. 2000].

Für die Insulinpumpentherapie sollten kurzwirksame Insulinanaloge verwendet werden.

### Langwirksame Insuline und Insulinanaloge (basale Substitution)

Sowohl NPH-Insulin als auch langwirksame Insulinanaloge können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern individuell eingesetzt werden [Danne et al. 2003; Danne et al. 2008; Thisted et al. 2006; Robertson et al. 2007; Danne et al. 2013; Thalange et al. 2015].

### Insulinpumpentherapie

Die Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen ist sowohl sicher als auch effektiv. Sie hat positive Auswirkungen auf

die Häufigkeit von Hypoglykämien, Ketoazidosen und die Stoffwechseleinstellung [Karges 2017]. Insbesondere bei jungen Kindern wird mit der Pumpentherapie vor allem nachts eine bessere Anpassung der Insulindosis möglich: Sie dient damit der Vermeidung von Hypoglykämien. Bei folgenden Indikationen wird eine Insulinpumpentherapie empfohlen:

- kleine Kinder, besonders Neugeborene, Säuglinge und Vorschulkinder,
- Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen),
- schwere Hypoglykämien, rezidivierende und nächtliche Hypoglykämien (trotz intensiver konventioneller Therapie = ICT),
- HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereichs (trotz ICT),
- große Fluktuationen des Blutzuckers trotz ICT unabhängig vom HbA1c-Wert,
- beginnende mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen,
- Einschränkung der Lebensqualität durch bisherige Insulinbehandlung,
- Kinder mit großer Angst vor Nadeln,
- schwangere Jugendliche (bei geplanter Schwangerschaft idealerweise präkonzeptionell) sowie
- Leistungssportler [Phillip et al. 2007].

### Kontinuierliche Glukosemessung (CGM), sensorunterstützte Insulintherapie (SuT) und sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP)

CGM-Systeme sind für Kinder und Jugendliche zugelassen und verwendungsfähig. Sie sind in Form von rt (real time)-CGM-Systemen und in Form von isc (intermittend scanning)-CGM-Systemen verfügbar. Sie können in Kombination mit einer ICT genutzt werden (sensorunterstützte Insulintherapie = SuT). Einige CGM-Systeme können mit einer Insulinpumpe zusammen genutzt werden, oder die Insulinpumpe kann als Monitor für CGM-Daten dienen. Diese Kombination (CSII + CGM) wird jetzt als sensorunterstützte Insulinpumpentherapie SuP bezeichnet. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Abschaltung der Basalrate, wenn der Gewebezucker eine kritische Grenze erreicht (SuP + Low-Glucose-Suspend = LGS). Eine Weiterentwicklung der LGS unterbricht die Insulinzufuhr bereits dann, wenn eine Hypoglykämie vorausberechnet in absehbarer Zeit eintreten wird (vorausberechnete oder prädiktive Insulinabschaltung, Predictive Low-Glucose-Suspend = PLGS). Die Kombination beider Systeme wird sensorintegrierte Pumpentherapie (SiP) genannt. Seit kurzem werden CGM und Insulinpumpen zu einem sogenannten „AID-System“ (automated insulin delivery) zusammengeführt. Ein Algorithmus errechnet kontinuierlich aus den gemessenen Gewebezuckerwerten unter Berücksichtigung individueller Nutzerdaten die jeweilige Insulindosis. Momentan stehen für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sogenannte „Hybrid-AID“ zur Verfügung. Dabei bedeutet der Begriff „Hybrid“, dass die Zufuhr des nahrungsunabhängigen, basalen Insulinanteils automatisch entsprechend dem aktuellen Insulinbedarf erfolgt und das Insulin zu den Mahlzeiten weiterhin vom Nutzer manuell abgegeben wird. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass mithilfe solcher Hybrid-AID-Systeme die Stoffwechseleinstellung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes nachts, aber auch tagsüber verbessert werden kann.

In Kürze werden sogenannte „Advanced AID-Systeme“ verfügbar sein, bei denen neben der Anpassung der Basalrate bei höheren Glukosewerten automatisch kleine Insulinmikroboli als Korrektur zusätzlich abgegeben werden.

CGM sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

- zur Senkung der Hypoglykämie-Rate (Häufigkeit, Dauer, Tiefe) oder
- bei rezidivierenden nächtlichen Hypoglykämien oder
- bei fehlender Hypoglykämie-Wahrnehmung oder
- bei stattgehabten schweren Hypoglykämien oder
- zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung ohne gleichzeitige Zunahme von Hypoglykämien oder
- zur Reduktion ausgeprägter Glukosevariabilität

eingesetzt werden [Bergenstal et al. 2013; Ly et al. 2013; Maahs et al. 2014].

CGM sollte bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes bei Nichterreichen des HbA1c-Zielwerts nach Ausschöpfen anderer stoffwechseleoptimierenden Maßnahmen und Schulungen erwogen und gegebenenfalls eingesetzt werden [Battelino et al. 2012; Bergenstal et al. 2010; Danne 2017; Sherr 2018].

## Ernährungsempfehlungen

Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplans. Die Ernährungsberatung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes soll folgende Komponenten umfassen:

- Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen,
- Stärkung gesunder Ernährungsweisen in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen: regelmäßige ausgewogene Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Obst, Gemüse, Rohkost), Vorbeugung einer Essstörung (insbesondere „binge-eating“, d. h. unkontrollierte Essattacken) und Vorbeugung von Übergewicht,
- Berücksichtigung kultureller Ernährungsgewohnheiten,
- genügend Energie für altersgemäßes Wachstum und altersgemäße Entwicklung,
- Anstreben eines normalen BMI, was regelmäßige körperliche Aktivität einschließt,
- ausgewogene Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch in Übereinstimmung mit den Insulinwirkprofilen,
- Ernährung bei Krankheit und Sport und
- Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (DiätassistentInnen/ÖkotrophologInnen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen [Smart et al. 2014; Craig et al. 2011].

Ernährungsempfehlungen sollten alle Nahrungskomponenten und deren Anteil an der täglichen Energiezufuhr umfassen [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2015].

## Diabetesschulung

Die Patientenschulung stellt einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist sie nicht erfolgreich [Bloomgarden et al. 1987; de Weerd et al. 1991].

Kinder, Jugendliche und deren Eltern oder andere primäre Betreuer sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu qualifizierten Schulungsangeboten haben [Craig et al. 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2013; Kulzer et al. 2013; Martin et al. 2012; Lange et al. 2014; Haas et al. 2014].

Betreuenden in Einrichtungen (z. B. Lehrkräften in der Schule, Erziehern und Erzieherinnen in Kindergarten, Hort, Krippe oder Wohngruppe) soll eine Schulung angeboten werden [Hellems et al. 2007; Lange et al. 2012; Clarke et al. 2013].

Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen aktueller Diabetestherapien an die Patienten und ihre Familien hat.

Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen, gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen [Swift et al. 2010; Lange et al. 2014; Cameron et al. 2013].

Der Lernprozess soll durch evaluierte Schulungsunterlagen begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen sollen [Martin et al. 2012; Lange et al. 2012; Lange et al. 2014].

Diabetesschulung ist ein kontinuierlicher Prozess, der nur durch wiederholte bedarfsgerechte Angebote (mind. alle 2 Jahre) während der Langzeitbetreuung erfolgreich ist. Neue Therapiekonzepte, z. B. der Beginn einer Insulinpumpentherapie oder einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) und neue Lebensabschnitte (z. B. die Einschulung) sollen durch zusätzliche Schulungen begleitet werden. Weitere Erkrankungen (z. B. Zöliakie oder Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung [ADHS]) oder akute Komplikationen (z. B. diabetische Ketoazidose [DKA], schwere Hypoglykämien) oder psychische Probleme erfordern personalisierte Schulungen [Jacobson et al. 1997; Haas et al. 2014; Lange et al. 2014; Delamater et al. 2014].

## Rehabilitation

Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden

- bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes,
- bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen,
- nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung),
- bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen, z. B. rezidivierenden Hypoglykämien oder Ketoazidosen sowie

- bei erheblicher Störung von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben, z. B. bei häufigen krankheitsbedingten Fehltagen (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation)

[Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Fröhlich et al. 2008; Deutsche Rentenversicherung Bund 2009; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention 2007; Stachow et al. 2001].

## Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

Bei Diabetesdiagnose soll die psychosoziale Situation der Familien anamnestisch erfasst werden. Die Familien sollen psychosozial beraten werden. Das interdisziplinäre Team soll ihnen bedarfsgerechte therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung anbieten. Dabei soll auch die psychische Situation der Eltern bzw. die anderer primärer Betreuungspersonen berücksichtigt werden [Hürter et al. 1991; Sundelin et al. 1996; Delamater et al. 1990; Craig et al. 2011; Delamater et al. 2014; Forsander et al. 1998; Sullivan-Bolyai et al. 2011; Forsander et al. 2000; Zenlea et al. 2014].

Die aktuelle psychosoziale Situation und gegebenenfalls belastende Lebensereignisse sollen im Rahmen der Langzeitbetreuung kontinuierlich erfasst (intellektuelle, schulische, emotionale und soziale Entwicklung) und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Deshalb sollen Sozialarbeiter und Psychologen mit diabetespezifischer Expertise fester Teil des interdisziplinären Diabetes-teams sein [Silverstein et al. 2005; Craig et al. 2011; de Wit et al. 2008; Delamater et al. 2014; Kulzer et al. 2013; Hilliard et al. 2011; Haas et al. 2014; de Wit M et al. 2012].

Insbesondere bei Jugendlichen soll auf Anzeichen gestörten Essverhaltens und auf affektive Störungen (z. B. Ängste, Depression, Anpassungsstörungen) geachtet, gegebenenfalls eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt und frühzeitig interveniert werden.

Bei Vorliegen einer psychiatrisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder psychologische Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um gegebenenfalls eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychiater und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden [Northam et al. 2005; Lawrence et al. 2006; Delamater et al. 2014; Kulzer et al. 2013; Young et al. 2013].

Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung und des Lernens. Besonders betroffen sind Kinder mit frühem Diabetesbeginn, schweren Hypoglykämien und chronischer Hyperglykämie im frühen Lebensalter.

Daher sollen die schulischen Leistungen der Kinder mit erhöhtem Risiko (Diabetesdiagnose unter 5 Jahren, schwere Hypoglykämien/chronische Hyperglykämien) erfasst werden. Bei Lernschwierigkeiten sollen sie wie alle Kinder neurophysiologisch und psychologisch untersucht werden, um das Vorliegen einer Lernbehinderung abzuklären und gegebenenfalls eine Förderung anzubieten [Delamater et al. 2014].

## Akutkomplikationen

### Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Es soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Glaser et al. 2006; Fiordalisi et al. 2007].

Die biochemischen Kriterien für die Ketoazidose umfassen:

- pH < 7,3,
- Bikarbonat < 15 mmol/l,
- Hyperglykämie > 11 mmol/l, > 200 mg/dl und
- Ketonurie und Keton-Nachweis im Serum.

3 Schweregrade der Ketoazidose werden unterschieden:

- leicht (pH < 7,3; Bikarbonat < 15 mmol/l),
- mittelschwer (pH < 7,2; Bikarbonat < 10 mmol/l) und
- schwer (pH < 7,1; Bikarbonat 5 mmol/l)

[Wolfsdorf et al. 2007].

Folgende Therapieziele sollen bei einer Ketoazidose angestrebt werden:

- Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung,
- dann langsamer bilanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich,
- langsame Normalisierung des Blutzuckers,
- Ausgleich von Azidose und Ketose,
- Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hirnödem, Hypokaliämie, Hypophosphatämie) sowie
- Diagnose und Therapie auslösender Faktoren

[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b; Wolfsdorf et al. 2018] ► **Tab. 1**.

Während der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Edge et al. 2006; Wolfsdorf et al. 2018].

Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für ein Hirnödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetesstation mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden.

Patienten mit Verdacht auf Hirnödem sollen auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam betreut werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Wolfsdorf et al. 2018].

Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (MRT) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung behandelt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Fiordalisi et al. 2007; Hanas et al. 2007; Roberts et al. 2001; Franklin et al. 1982; Banks et al. 2008; Wolfsdorf et al. 2018].

Zur therapeutischen Wirksamkeit einer frühzeitigen, gegebenenfalls (nach 30 min) wiederholten intravenösen Mannitol-Gabe

► **Tab. 1** Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose (unter Beachtung der Kontrolle von Elektrolyten, pH, Blutzucker, Ketonkörper).

Behandlungsziel/Indikation	Medikament	Dosis	zeitliche Abfolge
initiale Kreislaufstabilisierung (falls erforderlich)	NaCl 0,9 %	10–20 ml/kg i. v.	sofort über 1–2 Stunden
Flüssigkeitsausgleich nach initialer Kreislaufstabilisierung	NaCl 0,9 % oder Ringerlösung, nach 4–6 h auch NaCl 0,45 % möglich	maximale i. v.-Tagesdosis < 1,5- bis 2-Fache des Erhaltungsbedarfs in Bezug auf Alter/Gewicht/ Körperoberfläche	mindestens über 36–48 h
Blutzuckersenkung	Normalinsulin	0,1 U/kg/h i. v., bei jüngerem Kind 0,05 U/kg/h	Beginn der Insulingabe 1–2 h nach Beginn der Volumengabe; keine Unterbrechung der Insulinzufuhr bis pH > 7,3; Senkung des Blutzuckers um 2–5 mmol/l/h (36–90 mg/dl/h)
Vermeidung von Hypoglykämie	Glukose	Endkonzentration: 5 % Glukose/0,45 % NaCl-Lösung	Beginn ab BZ von 15 mmol/l (270 mg/dl) oder bei BZ-Senkung > 5 mmol/l/h (90 mg/dl/h)
Kaliumausgleich	KCl	40 mmol/l Volumen; 5 mmol/kg/Tag i. v.; nicht > 0,5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie sofort, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe, bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion; kontinuierliche Gabe bis Beendigung des Volumenausgleichs
Phosphatausgleich	Kaliumphosphat	bei pH < 7,1 die Hälfte der Kaliumsubstitution als Kaliumphosphat	bis Phosphat wieder im Normbereich

NaCl: Natriumchlorid; BZ: Blutzucker; KCl: Kaliumchlorid.

(0,5–1 g/kg) über 10–15 Minuten bei symptomatischem Hirn-ödem liegen Fallberichte bzw. Fallserien vor [Fiordalisi et al. 2007; Hanas et al. 2007; Roberts et al. 2001; Franklin et al. 1982].

## Hypoglykämie

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994].

Unterschieden werden Blutzuckerwerte nach neuester Empfehlung der Hypoglycemia-Study-Group [International Hypoglycemia Study Group 2017] in

Stage 1: < 70 mg/dl (3,9 mmol/l), erfordert Beachtung, ggf. Behandlung,

Stage 2: < 54 mg/dl (3 mmol/l), erfordert immer sofortige Behandlung und

Stage 3: mit Bewusstseinsbeschränkung, erfordert immer sofortige Behandlung.

Leichte Unterzuckerungen können vom Patienten durch Zufuhr schnell wirkender Kohlenhydrate behoben werden.

Schweren Unterzuckerungen können aufgrund der vorliegenden Bewusstseinsbeschränkung oder des Bewusstseinsverlusts nur durch Fremdhilfe behoben werden. Schwere Unterzuckerungen können neben einem Bewusstseinsverlust mit einem zerebralen Krampfanfall einhergehen.

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. Ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen. Eltern bzw. andere primäre Betreuungspersonen sollen in der An-

wendung der Glukagonspritze bzw. weiterer Sofortmaßnahmen unterwiesen werden.

Betreuer/innen z. B. in Kindergärten, Kindertagesstätten und Lehrkräfte in Schulen sollten ebenfalls eine Einweisung über die Risiken und Behandlungsmöglichkeiten der Unterzuckerung erhalten.

Bei Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung soll vorübergehend ein höheres Blutzuckerniveau angestrebt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Clarke et al. 2008]. Die Anwendung eines CGM-Systems mit Hypoglykämie-Abschaltung sollte erwogen werden.

## Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Eine Bestimmung des HbA1c-Werts zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung soll mindestens alle 3 Monate erfolgen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994; Nathan et al. 2005; White et al. 2008]. Alle weiteren Langzeitkontrollen sind in ► **Tab. 2** aufgeführt.

## Assoziierte Autoimmunerkrankungen

### Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation sowie regelmäßig in 1- bis 2-jährlichen Abständen oder

► **Tab. 2** Langzeitkomplikationen: Screening-Untersuchungen und Interventionen.

Screening-Untersuchung und -intervalle	empfohlene Screening-Methode(n)	Interventionen
<b>1. Retinopathie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>alle 1–2 Jahre;</li> <li>ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer</li> </ul>	binokulare bimikroskopische Funduskopie in Mydriasis durch routinierten Augenarzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verbesserung der glykämischen Kontrolle</li> <li>Blutdruck normalisieren</li> <li>Dyslipidämie normalisieren</li> <li>Lasertherapie</li> <li>intravitreale Injektionen</li> </ul>
<b>2. Nephropathie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>jährlich;</li> <li>ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer</li> </ul>	Nachweis einer Mikroalbuminurie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Konzentrationsmessung: 20–200 mg/l</li> <li>Albumin-Exkretionsrate &gt; 20- &lt; 200 µg/min</li> <li>Albumin-Kreatinin-Ratio</li> <li>ggf. 24-Std.-Sammelurin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verbesserung der glykämischen Kontrolle</li> <li>bei Hypertonie + Mikroalbuminurie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ACE-Hemmer</li> <li>– AT-I-Blocker</li> </ul> </li> <li>persistierende Mikroalbuminurie ohne Hypertonie: ACE-Hemmer erwägen</li> <li>Nikotinabstinenz</li> </ul>
<b>3. Neuropathie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>bei langfristig schlechter Stoffwechsellage ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer jährlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnese</li> <li>Berührungsempfinden (Monofilament)</li> <li>Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest)</li> <li>Eigenreflexe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verbesserung der glykämischen Kontrolle</li> </ul>
<b>4. Hypertonie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>alle 3 Monate, mind. jährlich ab dem 11. Lj.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ruhe-Blutdruck</li> <li>24-Stunden-Blutdruck bei mind. 2 × &gt; 95. Perzentile oder Mikroalbuminurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensstilintervention (Bewegung, Salzrestriktion, Gewichtsreduktion, Reduktion von Alkohol, Nikotin)</li> <li>falls nicht erfolgreich: ACE-Hemmer; bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen: AT1-Blocker; gegebenenfalls Kombination mit weiteren Medikamenten</li> </ul>
<b>5. Hyperlipidämie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose</li> <li>dann alle 2 Jahre</li> <li>präpubertär alle 5 Jahre</li> </ul>	Bestimmung von <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtcholesterin</li> <li>HDL-Cholesterin</li> <li>LDL-Cholesterin</li> <li>Triglyzeriden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diätetische Therapie</li> <li>falls nicht erfolgreich: ab dem 8. Lj. Statine</li> </ul>

ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AT: Angiotensin; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein.

bei entsprechenden Symptomen eine Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (Antikörper gegen Thyreoperoxidase [TPO-Ak] und Thyreoglobulin [Tg-Ak]) erfolgen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bangstad et al. 2007; Silverstein et al. 2005; Kordonouri et al. 2011].

Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonografie der Schilddrüse durchgeführt werden.

Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema (► **Abb. 1**) eingesetzt werden.

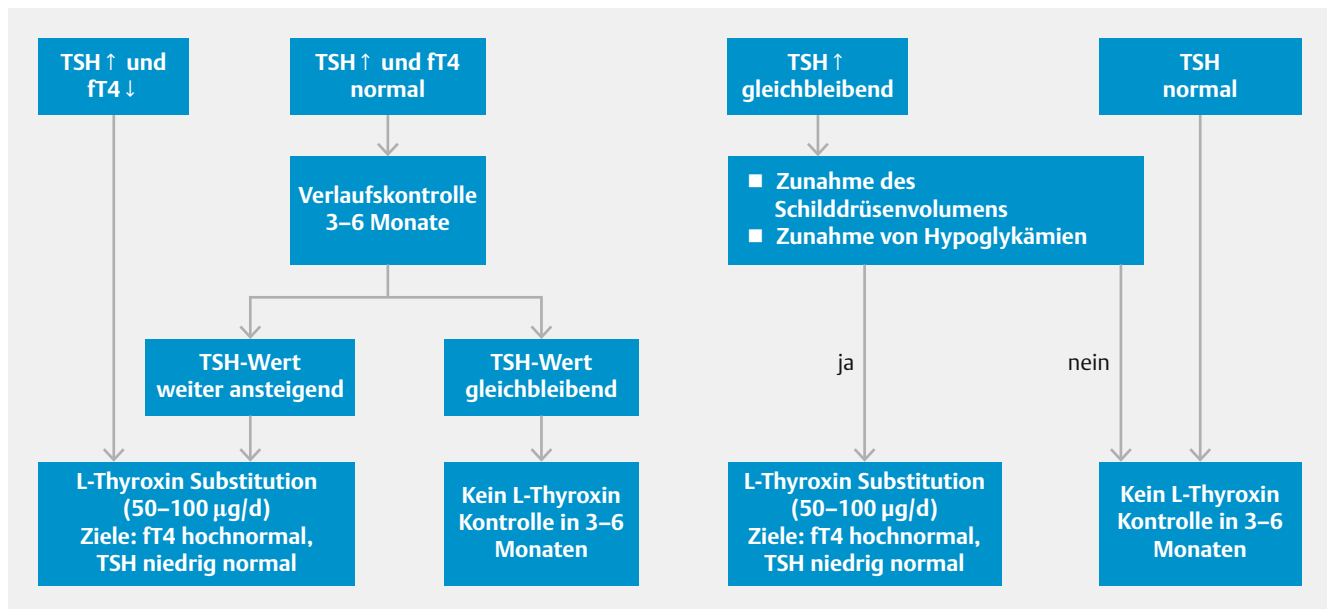
## Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Kinder und Jugendliche mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 1–2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hill et al.

2005; Silverstein et al. 2005; Kordonouri et al. 2007; Kordonouri et al. 2014; Kordonouri et al. 2011].

Bei nachgewiesener Zöliakie (serologisch und bioptisch) mit Symptomen oder extraintestinaler Manifestation soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden [Hansen et al. 2006; Amin et al. 2002; Hill et al. 2005; Lewis et al. 1996; Kordonouri et al. 2011].

Bei eindeutiger klinischer Symptomatik, hohen Gewebstransglutaminase-Antikörper Immunglobulin A (tTG-A-Ak)- (> 10-fach über Norm) und Endomysium-Antikörpern sowie positivem HLA-DQ2- oder -DQ8-Haplotyp kann nach neuesten Empfehlungen auf eine Biopsie verzichtet werden [Mahmut 2018]. Diese Empfehlung ist jedoch inkonsistent mit anderen Leitlinien. Da die meisten Kinder mit Typ-1-Diabetes und positiven tTG-Ak asymptomatisch sind, wird die Biopsie weiterhin häufig benötigt, um die Diagnose zu sichern.



► **Abb. 1** Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis. Quelle: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. AWMF-Registernummer 057-016 [rerif]. TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT4: freies Thyroxin.

Bei asymptomatischen Patienten sollte die Indikationsstellung zur glutenfreien Diät bzw. die weitere Verlaufskontrolle in Kooperation mit dem pädiatrischen Gastroenterologen erfolgen.

## Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

### Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll nach den Grenzwerten für Nüchtern glukose und oralem Glukosetoleranztest (OGTT) unter Verwendung der Standard- oder Referenzmethode diagnostiziert werden.

Bei Überschreiten folgender Grenzwerte ist das Ergebnis bei asymptomatischen Patienten durch einen 2. Test an einem weiteren Tag zu bestätigen:

- Nüchtern glukose: > 126 mg/dl (> 7,0 mmol/l) und
- OGTT: 2h-Wert > 200 mg/dl (> 11,1 mmol/l) [Genuth et al. 2003].

Hinweise zur Abgrenzung des Typ-2-Diabetes vom Typ-1-Diabetes können zusätzliche Laboruntersuchungen liefern:

- C-Peptid sowie
- diabetesspezifische Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA, ZnT8) [Alberti et al. 2004; Genuth et al. 2003].

Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen (► **Abb. 2**) [Alberti et al. 2004] sollen eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl und ein HbA1c-Wert < 7% angestrebt werden [Zeitler et al. 2014; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998; Holman et al. 2008].

Die Schulung für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes soll eine Ernährungsberatung sowie Anleitung zu körperlicher Aktivität im Rahmen eines strukturierten Adipositas-Programms umfassen [Reinehr et al. 2007; Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008].

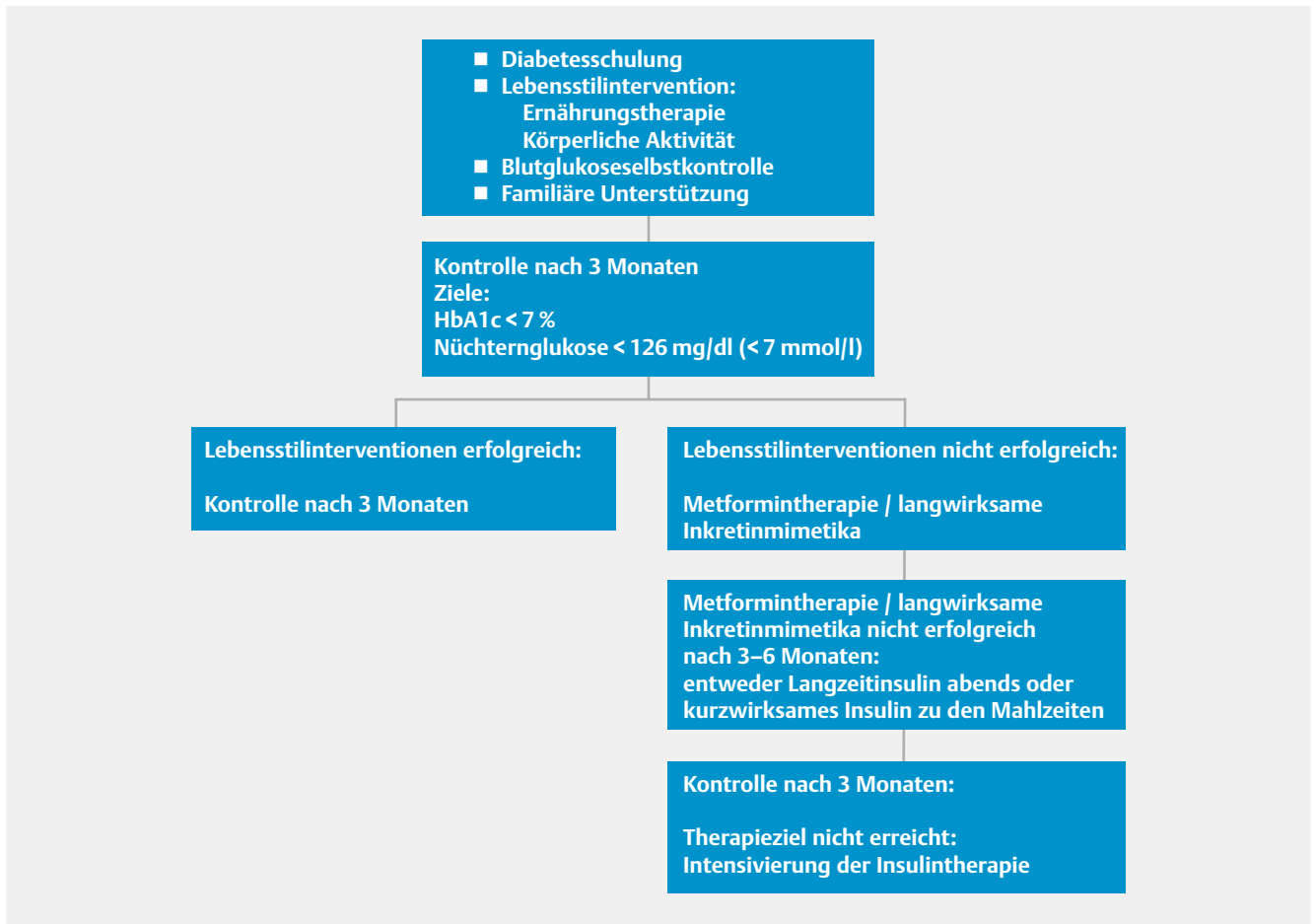
Darüber hinaus sollte eine individuell angepasste modulare Übernahme von für Typ-2-Diabetes relevanten Inhalten der Schulung zum Typ-1-Diabetes erfolgen.

Bei einem initialen HbA1c-Wert  $\geq 9\%$  oder einer spontanen Hyperglykämie  $\geq 250$  mg/dl und bei Zeichen des absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) sollte eine initiale Insulintherapie begonnen werden. In allen anderen Fällen ist Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen [Shimazaki et al. 2007; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998; Jones et al. 2002; Gottschalk et al. 2007; Zeitler et al. 2014]. Seit kurzem können neben Metformin auch langwirksame Inkretinmimetika im Kindes- und Jugendalter angewendet werden [7].

### Monogenetischer Diabetes

Aufgrund der Bedeutung für Therapie, Langzeitprognose und genetische Beratung der Familien soll die molekulargenetische Diagnostik der häufigsten MODY-Formen [Hattersley et al. 2006; Ellard et al. 2008] (► **Tab. 3**) bei begründetem Verdacht empfohlen werden.

Vor einer Sequenzierung der betreffenden Gene muss entsprechend dem Gendiagnostikgesetz eine Beratung und Aufklärung insbesondere über das Recht auf Wissen und Nichtwissen genetischer Information erfolgen [Murphy et al. 2008; McDonald et al. 2013; Ellard et al. 2008; Badenhop et al. 2008; Gendiagnostikgesetz 2009].



► **Abb. 2** Behandlungsschema für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Quelle: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. AWMF-Registernummer 057-016 [rerif]

► **Tab. 3** Die häufigsten MODY-Formen und ihre klinischen Charakteristika.

MODY-Typ (internationaler Anteil in Prozent); Erbgang	Alter (J) bei Manifestation	Ausprägung der Hyperglykämie	klinisches Bild
HNF1A-MODY (MODY3) HNF-1α-(20–50 %) autosomal-dominant	14 (4–18)	stark hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>starker BZ-Anstieg im OGTT (&gt;90 mg/dl), niedrige Nierenschwelle (häufige Glukosurie bei BZ-Werten &lt;180 mg/dl (&lt;10 mmol/l))</li> <li>zunehmende Hyperglykämie mit dem Alter</li> <li>Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe/Glinide</li> </ul>
GCK-MODY (MODY2) Glukokinase (20–50 %) autosomal-dominant	10 (0–18)	mild hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>oft Zufallsbefund</li> <li>Nüchtern-BZ gering erhöht zw. 99 und 144 mg/dl (5,5–8 mmol/l)</li> <li>BZ-Anstieg im OGTT gering (um &lt;63 mg/dl bzw. &lt;3,5 mmol/l)</li> <li>im Alter keine BZ-Verschlechterung</li> <li>selten mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, auch ohne medikamentöse Therapie</li> </ul>
HNF4A-MODY (MODY1) HNF-4α-(1–5 %) autosomal-dominant	17 (5–18)	deutlich hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>ähnlich wie HNF-1α, aber Nierenschwelle normal</li> <li>Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe</li> </ul>

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; HNF-1α: Hepatic Nuclear Factor 1 Alpha; BZ: Blutzucker; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; HNF-4α: Hepatic Nuclear Factor 4 Alpha.

## Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Eine Sonderform des genetisch bedingten Diabetes sind der neonatale Diabetes mellitus (NDM) und derjenige Diabetes, der in den ersten 6 Lebensmonaten auftritt. Klinisch werden 2 Subgruppen unterschieden: der transiente (TNDM) und der permanente (PNDM) neonatale Diabetes mellitus. Zur Diagnostik bei neonatalem Diabetes bzw. Diabetesmanifestation bis zum einschließlich sechsten Lebensmonat siehe Box „Neonataler Diabetes – diagnostisches Vorgehen“.

### NEONATALER DIABETES – DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

#### Diagnostisches Vorgehen bei Diabetesmanifestation bis zum 6. Lebensmonat, gegebenenfalls bis zum 1. Lebensjahr

1. Ausschluss einer Pankreasinsuffizienz
  - Sonografie zum Ausschluss einer Pankreasaplasie
  - Bestimmung der Elastase im Stuhl zum Ausschluss einer exokrinen Insuffizienz
2. Falls Sonografie unauffällig oder nicht beurteilbar:
  - Bestimmung diabetesspezifischer Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA, ZnT8)
3. Falls Sonografie unauffällig oder nicht beurteilbar, Autoantikörper negativ und Elastase im Stuhl o. B., sollte wegen der hohen therapeutischen Relevanz zeitnah eine molekulargenetische Analyse erfolgen zur Differenzialdiagnose von:
  - Anomalien des Chromosoms 6q24 (TNDM)
  - Mutationen des KCNJ11-Gens (PNDM, TNDM)
  - Mutationen des ABCC8-Gens (PNDM, TNDM)
  - Mutationen des Insulingens (PNDM)
4. Bei verminderter Elastase im Stuhl und negativer molekulargenetischer Analyse bezüglich Chromosom 6q24, KCNJ11, ABCC8 und Insulingen sowie negativen oder positiven Autoantikörpern:
  - Untersuchung auf seltenere genetische Erkrankungen/genetisches Syndrom

Bei ätiologisch nicht geklärtem neonatalem Diabetes mellitus und bei Diabetes mellitus, der sich bis zum 6. Lebensmonat manifestiert, soll möglichst früh eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden, um bei Sulfonylharnstoff-sensitiven Mutationen möglichst früh mit einer dementsprechenden Therapie zu beginnen [Flanagan et al. 2006; Babenko et al. 2006; Klupa et al. 2008; Battaglia et al. 2012; Shah et al. 2012].

In den meisten Fällen erfolgt bei Vorliegen eines neonatalen Diabetes zunächst eine Insulintherapie. Unter stationären Bedingungen und engmaschigen Kontrollen kann ein initialer Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen sinnvoll sein, wenn das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung kurzfristig erwartet wird. Bei Vorliegen einer Mutation des KCNJ11- oder des ABCC8-Gens soll möglichst früh ein Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen unternommen werden [Hattersley et al. 2006; Pearson

et al. 2006; Mlynarski et al. 2007; Koster et al. 2008; Slingerland et al. 2008; Thurber et al.].

## Diabetes bei zystischer Fibrose

Da Diabetes bei zystischer Fibrose klinisch oft schwer zu erkennen ist, sollten Kinder mit zystischer Fibrose ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten [Lanng et al. 1994]. Neue Studien zeigen bessere Ergebnisse bei Verwendung der CGM zur Erkennung der Glukosevariabilität [Chan 2018].

Bei gesicherter Diabetesdiagnose soll eine frühzeitige Behandlung des Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) eingeleitet werden [Nousia-Arvanitakis et al. 2001; Rolon et al. 2001; Lanng et al. 1994; Dobson et al. 2002; Frost 2018].

Für die Dauertherapie bei CF-bedingtem Diabetes soll Insulin eingesetzt werden. In den ersten 12 Monaten nach Diagnosestellung kann allerdings ein Therapieversuch mit Gliniden oder Sulfonylharnstoffen unternommen werden [Ballmann et al. 2014; O’Riordan et al. 2008].

Bei Vorliegen einer zystischen Fibrose soll auch nach Diagnose eines Diabetes eine hochkalorische, fettreiche Diät durchgeführt werden. Eine Kalorienreduktion ist kontraindiziert [O’Riordan et al. 2008].

## Impressum

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft wird vertreten durch den jeweiligen Präsidenten (2019–2021 Prof. Dr. Monika Kellerer) und den Leitlinienbeauftragten der DDG (Prof. Dr. Andreas Neu).

Die Leitliniengruppe setzt sich aus Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Mitgliedern der Leitliniengruppe 2009 sowie einer Patientenvertreterin zusammen.

#### Verantwortliche Expertengruppe der Leitlinienfassung 2015:

Prof. Dr. A. Neu, Tübingen (Koordinator)

J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern (Patientenvertreterin)

Prof. Dr. T. Danne, Hannover

Dr. A. Dost, Jena

Dr. M. Holder, Stuttgart

Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm

Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel

PD Dr. T. Kapellen, Leipzig

Prof. Dr. B. Karges, Aachen

Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover

Prof. Dr. K. Lange, Hannover

S. Müller, Ennepetal

PD Dr. K. Raile, Berlin

Dr. R. Schweizer, Tübingen

Dr. S. von Sengbusch, Lübeck

Dr. R. Stachow, Westerland

Dr. V. Wagner, Rostock

PD Dr. S. Wiegand, Berlin

Dr. R. Ziegler, Münster

#### Literaturrecherche:

Dr. Barbara Buchberger (MPH), Hendrick Huppertz, Beate Kossmann, Laura Krabbe, Dr. Jessica Tajana Mattivi am Stiftungslehr-



stuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen (Leiter Prof. Dr. Jürgen Wasem)

**Methodische Begleitung:**

Dr. Monika Nothacker, Berlin, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

**Redaktionelle Bearbeitung:**

Andrea Haring, Berlin  
Cornelia Berg, Tübingen

**Externe Reviewer:**

Prof. Dr. H. Krude  
Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzweiterbildung Kinderendokrinologie und -diabetologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), Berlin (Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen)

Prof. Dr. K. P. Zimmer  
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kindergastroenterologie, Gießen (Diabetes und Zöliakie)

Prof. Dr. M. Ballmann  
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinderpneumologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, Siegen (Diabetes bei zystischer Fibrose)

Prof. Dr. A. Fritsche  
Facharzt für Innere Medizin, Diabetologe, Tübingen

**Koordination der Überarbeitung 2013–2015:**

Prof. Dr. A. Neu, Tübingen

**ABKÜRZUNG**

µg	Mikrogramm
ABCC8-Gen	Genlokalisierung für den Sulfonylharnstoff-Rezeptor 1
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACR	Albumine-Creatinine-Ratio
ADA	American Diabetes Association
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AER	Albumin-Exkretions-Rate
AGA	Arbeitsgemeinschaft für Adipositas
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIHA	Autoimmune Hemolytic Anemia
Ak	Antikörper
ALAT	Alaninaminotransferase = Leberenzym
APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
APS	autoimmunes polyglanduläres Syndrom
AT-1-Blocker	Angiotensin-Typ-1-Rezeptor-Blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BABYDIAB	German BabyDiab-Study (deutsche Baby-Diabetes-Studie)
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BdKJ	Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher
BG	Blutglukose
BMI	Body-Mass-Index

BMI-SDS	Body-Mass-Index-Standard-Deviation-Score (standardisierter Body-Mass-Index)
BZ	Blutzucker
CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes (Diabetes bei zystischer Fibrose)
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CK	Kreatinkinase
C-Peptid	Connecting Peptid (verbindendes Peptid) = Teil des Proinsulins
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Injection (kontinuierliche subkutane Insulin-Injektion) = Insulinpumpe
CT	Computertomografie
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study of the Young (Autoimmunitätsstudie für Jugendliche mit Diabetes)
DCC-Trial	Diabetes Control And Complications Trial (Studie zur Kontrolle und Komplikationen von Diabetes)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEND	Diabetes Epilepsy and Neurological Delay (genetisch bedingtes Syndrom mit Diabetes, Epilepsie und neurologischer Entwicklungsstörung)
DENIS	Deutsche Nicotinamide-Intervention-Study (deutsche Nikotinamid-Interventions-Studie)
DEPS-R	Diabetes Eating Problem Survey – Revised
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
diab.	diabetisch
DiabetesDE	Diabetes Deutschland
DIAMYD	Diamyd®-Studie
DIPP	Diabetes Prediction and Prevention Project (Diabetes-Prädiktions- und -Präventions-Projekt)
DKA	diabetische Ketoazidose
dl	Deziliter
DNSG	Diabetes And Nutrition Study Group (Studiengruppe Diabetes und Ernährung)
DPT-1	Diabetes-Prevention-Trial – Type 1 (Typ-1-Diabetes-Präventionsstudie)
DPV	Diabetes-Patientenverwaltung (Dokumentationssystem)
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Europäische Vereinigung für die Erforschung des Diabetes)
EDIC-Trial	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (Studie zur Epidemiologie von diabetesbezogenen Interventionen und Komplikationen) = Nachfolgestudie des DCC-Trials

EIF2AK3-Gen	Genort für Mutationen, die zu einem genetischen Syndrom mit Diabetes führen		
EK	Evidenzklasse (methodische Güte einer Studie nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin)	IPF-1-Gen	Insulin-Promotor-Faktor-1-Gen = Genort für Mutationen, die zu MODY-4-Diabetes führen
EKG	Elektrokardiogramm	IRMA	intraretinale mikrovaskuläre Anomalie
EMA	European Medicines-Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)	ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Internationale Gesellschaft für Diabetes im Kindes- und Jugendalter)
ENDIT	European Nicotinamide-Intervention-Trial (Europäische Nicotinamid-Interventionsstudie)	ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura
ES	Educational Support (therapeutische Unterstützung bei der Erziehung)	J	Jahre
ethn.	ethnisch(e)	k. A.	keine Angaben
fam.	familiär	kcal	Kilocalories (Kilokalorien)
FES	Family-Environment-Scale (Familienbewertungsskala) = Skala zur Bewertung der sozialen Charakteristika und des Umfelds von Familien	KCNJ11	einwärts gerichteter Kaliumkanal, Subfamilie J, Nummer 11
FOXP3-Gen	Genort für Mutationen, die zu genetischen Syndromen mit Diabetes führen	kg	Kilogramm
FST-D	Familien-System-Therapie für Patienten mit Diabetes	KG	Körpergewicht
ft3	freies Trijodthyronin	Kir6.2	Genlokalisierung für KCNJ11
ft4	freies Thyroxin	KJHG	Kinder- und Jugendhilfegesetz
g	Gramm	l	Liter
GAD	Glutamatdecarboxylase	LDL	Low-Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
GCK	Glukokinase	LGS	Low-Glucose-Suspend
h	Hour (Stunde)	m <sup>2</sup>	Quadratmeter
HbA1c	glykolysiertes Hämoglobin	max.	maximal
HDL	High-Density-Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)	mg	Milligramm
HHS	hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom	Mikro	Mikroalbuminurie
HLA	humanes Leukozyten-Antigen	mind.	mindestens
HNF	Hepatozyten-nukleärer Faktor	mittl.	mittler(e/s)
HTA	Health-Technology-Assessment (Medizintechnik-Folgenabschätzung) = systematische Bewertung medizinischer Technologien, Prozeduren und Hilfsmittel, aber auch Organisationsstrukturen, in denen medizinische Leistungen erbracht werden	MJ	Megajoule
I. E.	Internationale Einheit(en)	ml	Milliliter
i. m.	intramuskulär	mm	Millimeter
i. v.	intravenös	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule = Maß zur Messung des Blutdrucks
IA2	Thyrosinphosphatase-IA2-Antikörper	mmol	Millimol
IAA	Insulin-Autoantikörper	Mo	Monat(e)
ICA	Inselzellantikörper	MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Erwachsenendiabetes bei Jugendlichen) = monogenetisch bedingter Diabetes
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Insulintherapie)	MRT	Magnetresonanztomografie
IgA	Immunglobulin A	n	Number (Anzahl)
IgG	Immunglobulin G	NaCl	Natriumchlorid
INS	Insulin(gen)	NDM	neonataler Diabetes mellitus
IPEX-Syndrom	Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (X-chromosomal vererbtes Syndrom mit Enteropathie,	NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
		NPH-Insulin	neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin
		NYHA	New York Heart Association = Klassifikationssystem der New York Heart Association für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz
		OGTT	oraler Glukosetoleranztest
		p	p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeit, statistische Angabe
		PAL-Wert	Physical Activity Level (Wert zur Messung des körperlichen Leistungsumsatzes)
		Pat.	Patient(en)
		pCO2	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck

pH	potentia Hydrogenii (Wirksamkeit des Wasserstoffs) = negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität, Maß für Säure eines Mediums
PLGM	Predictive Low-Glucose-Management
PNDM	permanenter neonataler Diabetes mellitus
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Riva Rocci = arterieller Blutdruck, gemessen nach der Methode von Riva Rocci
s. c.	subkutan
SC	Standard Care (Standardbehandlung)
SEARCH	Search for diabetes in the youth study (Studien zur Identifizierung von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines-Network
sign.	signifikant(e)
SSRI	Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STIKO	Ständige Impfkommission der Bundesrepublik Deutschland
SuP	sensorunterstützte Insulinpumpentherapie
SUR 1	Sulphonyl-Urea-Receptor 1 (Sulfonylharnstoff-Rezeptor 1)
SuT	sensorunterstützte Insulintherapie
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
tägl.	täglich
tTG-A	Gewebs-Transglutaminase-Antikörper
Tg-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
TNDM	transienter neonataler Diabetes mellitus
TPO-Ak	Thyroid-Peroxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TRIGR	Trial to Reduce IDDM in the Genetically at the Risk (Studie zur Reduktion von Diabetes mellitus durch Immundefizienz bei genetischem Risiko)

TSH	Thyroides-stimulierendes Hormon/Thyrotropin
U	Unit (Einheit)
UK	United Kingdom
v. a.	vor allem
Vs.	versus
WHO	World-Health-Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem
ZnT8	Zink-Transporter 8

## Interessenkonflikte

TK hielt Vorträge für Lilly zum Thema schwere Hypoglykämien.

## Literatur

- [1] Biester T, Dovc K, Chobot A et al. AID (“automated insulin delivery”)-Systeme on der Diabetologie. *Der Diabetologe* 2021; 17: 627–637
- [2] Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 2021; 64: 1007–1015
- [3] Fuchs J, Hovorka R. Benefits and challenges of current closed-loop technologies in children and young people with type 1 diabetes. *Front Pediatr* 2021; 9: 679484
- [4] Megarbane B, Guerrier G, Blancher A et al. A possible hypophosphatemia-induced, life-threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case-report. *Am J Med Sci* 2007; 333: 384–386
- [5] Häglin L. Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance. *Nutr Neurosci* 2016; 19: 213–223
- [6] Van der Vaart A, Waanders F, van Beek AP et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diab Res Care* 2021; 9: e002018
- [7] Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117–2128

Die Literatur ist ab [8] ff. online abrufbar.

# Therapie des Typ-2-Diabetes

## Autorinnen/Autoren

Rüdiger Landgraf<sup>1</sup>, Jens Aberle<sup>2</sup>, Andreas L. Birkenfeld<sup>3</sup>, Baptist Gallwitz<sup>4</sup>, Monika Kellerer<sup>5</sup>, Harald H. Klein<sup>6</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>7</sup>, Michael A. Nauck<sup>8</sup>, Tobias Wiesner<sup>9</sup>, Erhard Siegel<sup>10</sup>

## Institute

- 1 Deutsche Diabetes Stiftung, Düsseldorf, Deutschland
- 2 Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas-Zentrum Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland
- 3 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Neuherberg, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik IV, Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 5 Zentrum für Innere Medizin I, Marienhospital Stuttgart, Deutschland
- 6 MVZ für Diagnostik und Therapie Bochum, Bergstraße 26, 44791 Bochum, Deutschland
- 7 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 8 Sektion Diabetologie, Endokrinologie, Stoffwechsel, Med. Klinik I, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland
- 9 MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig, Leipzig, Deutschland
- 10 Abteilung für Innere Medizin – Gastroenterologie, Diabetologie/Endokrinologie und Ernährungsmedizin, St. Josefkrankenhaus Heidelberg GmbH, Heidelberg, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S162–S217

DOI 10.1055/a-2076-0024

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.


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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S159–S204. doi: 10.1055/a-2076-0024

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S159–S204

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf  
Deutsche Diabetes Stiftung, Germeringer Straße 10½,  
82131 Gauting, Deutschland  
ruediger.landgraf@gmx.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

### Teil 1 der Praxisempfehlung

**Neuerung 1:** Es wurde ein zusätzliches Kapitel über Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland eingefügt.

**Begründung:** Diese aktuellen Zahlen unterstreichen die medizinische und psychosoziale, sowie gesundheitspolitische Bedeutung dieser komplexen Krankheit.

**Neuerung 2:** Anhand aktueller Daten wird erneut auf die vielfältigen Risikofaktoren und deren strukturierte Erfassung (einschließlich der zunehmenden Bedeutung der Fettleber) für die Entwicklung kardiovaskulärer und renaler Komplikationen hingewiesen.

**Begründung:** Für eine individuelle Therapieentscheidung ist die eingehende Risikoabschätzung sehr hilfreich

## Stützende Quellenangaben: [6, 7]

**Neuerung 3:** Das kurze Diagnostik-Kapitel wurde vorgezogen

**Begründung:** Logischere Reihenfolge der Kapitel

**Neuerung 4:** Kapitel Plasmaglukoseselbstmessung wurde ergänzt durch die Erwähnung der Möglichkeiten und eventuelle Notwendigkeit der Anwendung von CGM auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

**Begründung:** Die Therapie des Menschen mit einem Typ-2-Diabetes wird individueller und damit komplexer. Dabei können bei der Therapieentscheidung zumindest vorübergehende Informationen über TIR und TUR hilfreich sein.

**Neuerung 5:** Im Kapitel Ernährungstherapie wurden aktuelle Literaturzitate eingebracht und neue Belege über Vorteile von moderatem Kaffeegenuss bei vielen chronischen Erkrankungen inklusive Typ-2-Diabetes erwähnt. Dabei spielen hypokalorische Ernährung, Intervallfasten etc. eine wichtige Rolle

**Begründung:** Evidenz aus der zitierten Literatur

**Neuerung 6:** Es wurde ein Kapitel über Fettleber und deren Therapiemöglichkeiten eingefügt.

**Begründung:** Die Fettleber als wichtiger Risikofaktor für chronische Lebererkrankungen und als Risikofaktor für

kardiovaskuläre und renale Komplikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, spielt im Screening immer noch eine untergeordnete Bedeutung. Die regelmäßige Bestimmung des FIB-4-Index ist einfach und prognostisch bedeutsam.

**Stützende Quellenangaben:** Aktualisierte S2K-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; Kapitel Diabetes und Fettleber in diesem Supplement

#### Teil 2 der Praxisempfehlung

**Neuerung 7:** Im Kapitel Metformin wird betont, dass im Gegensatz zur ESC-Leitlinie (Verzicht auf Metformin) die DDG, die NVL Typ-2-Diabetes wie auch die ADA/EASD Consensus-Empfehlungen frühzeitig SGLT-2-Hemmer und/oder GLP-1-RA (meist mit Metformin) bei Hochrisikopatienten und bei Menschen mit bereits manifesten kardiovaskulären (einschließlich Herzinsuffizienz) und renalen Erkrankungen eingesetzt werden sollten.

**Begründung:** RCTs und deren Metaanalysen

**Neuerung 8:** In neuen Analysen von RCTs waren Sulfonylharnstoffe (SHs) mit einer signifikant höheren Rate von schweren Hypoglykämien und kardiovaskulären Ereignissen inkl. Gesamt mortalität assoziiert. Dagegen zeigte sich in einer großen schottischen Kohortenstudie, dass bei Sulfonylharnstoffen als 2. Antidiabetikum nach Metformin im Vergleich zu DPP-4-Hemmern oder Pioglitazon keine höheren Raten für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Mortalität zu beobachten waren. Daraus folgerten die Autoren, SHs weiterhin als Second Line Medikamente zu empfehlen insbesondere in Gesundheitssystemen, die sich teurere Antidiabetika nicht leisten können.

**Stützende Quellenangabe:** [67]

**Neuerung 9:** In einer aktuellen Metaanalyse mit 82 Studien zeigte sich, dass DPP-4-Inhibitoren signifikant mit einem höheren Risiko (22 %) für Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen assoziiert waren.

**Stützende Quellenangabe:** [104]

**Neuerung 10:** Im Kapitel SGLT-Inhibitoren wurde die neue ▶ **Tab. 4** über die Zulassung und (Kontra)Indikationen von Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin für Typ-2-Diabetes, Nephropathie und Herzinsuffizienz (HF pEF, HFmEF, HFrEF) eingefügt.

**Begründung:** Neue Zulassungen und Indikationen

**Stützende Quellenangaben:** Aktuelle Gebrauchsinformationen

**Neuerung 11:** Eine Vielzahl neuer klinischer Studien und deren Metaanalysen über den Einsatz von in Deutschland zugelassenen SGLT-2-Hemmern und deren Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte werden diskutiert.

**Begründung:** Aktualisierung war erforderlich

**Neuerung 12:** Kapitel über die Wirkung der SGLT-2-Hemmer auf die Leber

**Begründung:** Aktualisierung war erforderlich

**Neuerung 13:** Aktualisierungen im Kapitel GLP-1-Rezeptoragonisten insgesamt und bei der Diskussion der Einzelsubstanzen. Meist wurden die neueren Daten am Ende der Diskussion des jeweiligen Wirkstoffs angefügt.

**Begründung:** Aktualisierung war erforderlich.

**Neuerung 14:** ▶ **Tab. 6** über kardiovaskulären und renalen Nutzen (absolute Risikoreduktion und Hazard Ratios) von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA auf der Basis einer aktuellen Metaanalyse

**Stützende Quellenangabe:** [318]

**Neuerung 15:** Im Kapitel Basalinsuline wird ein Head-to-Head-Vergleich von injizierbaren Inkretin-basierten Medikamenten IBGLMs (kurz- und langwirkende GLP-1-RA und Tirzepatid) vs. Basalinsulin-Therapie (NPH, glargine, detemir, degludec) beschrieben. In allen Studien (n = 20) mit insgesamt 11 843 Patienten zeigte sich eine Reduktion des HbA1c um 0,48 % (0,45–0,52) mehr unter IBGLMs als unter Basalinsulinen. Dieser Effekt wurde vor allem nachweisbar unter den langwirkenden GLP-1-RA und Tirzepatid (gepoolte Dosierungen:  $\Delta$ HbA1c  $-0,90$  % [ $-1,06$ ;  $-0,75$ ]). Kurzwirksame GLP-1-RA waren vergleichbar effektiv im Vergleich zu Basalinsulin ( $p = 0,90$ ). Alle IBGLM-Subgruppen führten signifikant zu einem niedrigeren Körpergewicht ( $-4,6$  [ $-4,7$ ;  $-4,4$ ] kg) im besonderen Tirzepatid ( $-12,0$  [ $-13,8$ – $10$ ] kg). Die Autoren unterstreichen aufgrund der Analysen erneut, dass bei Therapieeskalation zu injizierbaren Pharmaka primär IBGLMs anstelle von Basalinsulinen in Betracht gezogen werden sollten.

**Stützende Quellenangabe:** [353]

**Neuerung 16:** Insulin icodex wird beschrieben

**Begründung:** Aktuelle Daten

Die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) lehnen sich an die Inhalte der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Typ-2-Diabetes“ an [1]. Die in den vorliegenden Praxisempfehlungen der DDG vorgenommenen Modifikationen in der Therapie und deren Begründungen wurden weitgehend auf der Basis neuer randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) und Metaanalysen aktualisiert.

Um die Arbeit mit der umfangreichen Praxisempfehlung in der täglichen Praxis zu verbessern, haben sich die Autoren entschieden, die einzelnen glukosesenkenden Pharmaka und einige Algorithmen in der aktuellen Praxisempfehlung in einen ausführlichen Anhang zu verschieben. Das entsprechende Literaturverzeichnis findet sich ebenfalls im Anhang.

## Definition des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes ist eine chronische, sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die u. a. durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist.

## Prävalenz und Inzidenz des Diabetes

Schätzungen der Diabetes-Prävalenz in Deutschland aus den Surveys des Robert Koch-Instituts (RKI) liegen bei 7,2 % (18- bis 79-Jährige), aus RKI-Telefonsurveys bei 8,9 % (18-Jährige und Ältere) bzw. auf Basis von Daten gesetzlich Krankensversicherter bei 9,9 % (alle Altersgruppen) [2]. Aus der Analyse von Schmidt et al.

[3], die DaTraV-Daten (Datenaufbereitungsstelle im DIMDI aller ca. 70 Millionen gesetzlich Versicherten) der Berichtsjahre 2011, 2012 und 2013 geht hervor, dass die Diabetes-Prävalenz im Jahr 2011 bei 9,7% (Frauen: 9,4%, Männer: 10,1%) lag. Dabei fanden die Autoren erhebliche Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Bundesländern mit einem maximalen Unterschied von 7,1%-Punkte (altersstandardisiert: 4,0%-Punkte). Im Jahr 2012 erkrankten 565 040 Versicherte neu an Diabetes, wobei dies 1,0% der Versicherten (Frauen: 1,0%, Männer: 1,1%) entsprach. Die Diabetes-Prävalenz war deutlich altersabhängig. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass viele Menschen mit einem manifesten Typ-2-Diabetes insbesondere im höheren Alter lange Zeit nicht diagnostiziert bleiben (ca. 2 Millionen in Deutschland) [4].

Ebenfalls basierend auf bundesweiten Krankenkassendaten von ca. 63 Millionen gesetzlich Versicherten wurden alters- und geschlechtsspezifische Trends der **Typ-2-Diabetes-Inzidenzrate** über Regressionsmodelle geschätzt [5]. Im untersuchten Zeitraum 2014 bis 2019 wurden jährlich etwa 450 000 Typ-2-Diabetes-Neuerkrankungen diagnostiziert. Über alle Altersgruppen hinweg sank die Inzidenzrate bei Frauen und Männern jeweils von 6,9 (95%-Konfidenzintervall: [6,7; 7,0]) und 8,4 [8,2; 8,6] pro 1000 Personen im Jahr 2014 auf 6,1 [5,9; 6,3] und 7,7 [7,5; 8,0] pro 1000 Personen im Jahr 2019 entsprechend einer jährlichen Verringerung um jeweils 2,4% [1,5; 3,2] und 1,7% [0,8; 2,5]. Lediglich in der Altersgruppe 20–39 Jahre stieg die Inzidenzrate bei Männern um 0,4% [-0,4; 1,2] und bei Frauen um 0,6% [-0,2; 1,4]. Die alters- und geschlechts-adjustierten Inzidenzraten sanken in fast allen Landkreisen [6]. Obgleich dieser Abwärtstrend erfreulich ist, bedeutet dies nicht unbedingt, dass auch die Prävalenz sank. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass aufgrund eines intensivierten Diabetes-Screenings und einer zuverlässigeren Diagnostik der letzten Jahre wahrscheinlich die Prävalenz vorerst weiter ansteigt, nämlich alle 156 Sekunden um einen Diabetesfall: <https://ddz.de/diabetes-uhr/>.

## Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes

Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes sind in der Infobox „Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes“ aufgelistet.

### RISIKOFAKTOREN FÜR KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN UND TYP-2-DIABETES

#### nicht beeinflussbar

- höheres Lebensalter
- Geschlecht (Männer > Frauen)
- Ethnizität
- Diabetes in der Familie
- Gestationsdiabetes (in der Anamnese)
- intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung)

#### beeinflussbar

- viszerale Adipositas
- Fettleber Fibrosis(FIB)-4-Index
- Depression

- obstruktive Schlafapnoe (OSA)
- körperliche Inaktivität
- energiereiche, ballaststoffarme Nahrung
- starker Zuckerkonsum (Softdrinks etc.)
- übermäßiger Alkoholgenuß (Fettleber)
- Rauchen
- diabetogene Medikamente
- diabetogene Umwelt (u. a. „Deprivation“ = Benachteiligung durch Mangel an Ressourcen, übermäßigen chronischen Lärm und Luftverschmutzung)

Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expert\*innenkonsens. Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren [1]. Der aktuell publizierte Review über Risikofaktoren für kardiovaskuläres Outcome bei Menschen mit Diabetes unterstreicht erneut eindrücklich die Bedeutung der therapierbaren klassischen Risikofaktoren wie Gewicht, HbA1c, Low-density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Blutdruck, Albuminurie und Rauchen [7]. Eine aktuelle Analyse zeigt, dass die derzeit zur Verfügung stehenden 22 kardiovaskulären Risiko-Scores für Menschen mit Typ-2-Diabetes unzureichend sind. Neue Prädiktionsmodelle sind notwendig, damit die Risikofaktoren und entsprechende Outcome-Daten besser überstimmen [8].

### METABOLISCHES SYNDROM

Mindestens 3 von 5 Kriterien müssen erfüllt sein [9]:

- abdominelle Adipositas (Taillenumfang):  
Männer\* > 94 cm; Frauen\*\* > 80 cm,
- Triglyzeride\*\*\*:  $\geq 150$  mg/dl bzw.  $\geq 1,7$  mmol/l,
- HDL-Cholesterin\*\*\*: Männer < 40 mg/dl bzw. < 1,03 mmol/l; Frauen: < 50 mg/dl bzw. < 1,29 mmol/l,
- erhöhter Blutdruck\*\*\*:  $\geq 130/\geq 85$  mm Hg,
- Nüchtern-Plasmaglukose\*\*\*:  $\geq 100$  mg/dl bzw.  $\geq 5$  mmol/l oder präexistierender Diabetes.

\*/\*\* Menschen aus Südostasien oder China: 90/80 cm;  
Japaner: 90/85 cm

\*\*\* pharmakologische Intervention ist ein alternatives Kriterium

## Diagnostik

Anamnestische und klinische Untersuchungen sowie das Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes sind im Anhang dieser Praxisempfehlung zusammengestellt.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch standardisierte und qualitätsgesicherte Laboruntersuchungen sowohl für die Plasmaglukose als auch für HbA<sub>1c</sub>. Verwender von Geräten zur Selbstmessung (POCT-Systeme) müssen erfolgreich an interner und externer Qualitätssicherung teilnehmen, sonst sind sie für die Diagnostik ungeeignet. Da sich bei der Diagnostik eines Diabetes zunehmend eine Vielzahl von präanalytischen, analytischen und interpretatorischen Problemen ergeben hat, wird u. a. auf die aktualisierte und deutlich erweiterte Praxisempfehlung zur Diabetesdiagnostik verwiesen [10–13].

Bei der Differenzialdiagnose der heterogenen Krankheit Typ-2-Diabetes werden in zunehmendem Maße Subtypen des Diabetes definiert und z. T. praktisch klinisch berücksichtigt [14–16].

## Therapieziele

In den vorliegenden Empfehlungen werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert (z. B. HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck-, LDL-Cholesterin-Werte) nach heutigem medizinischem Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte. Unberührt davon bleibt das übergeordnete Ziel, primär gemeinsam mit dem Patienten und eventuell zusammen mit den Angehörigen individuell vereinbarte mittelbare und übergeordnete Therapieziele zu finden und am besten quartalsweise schriftlich zu vereinbaren (z. B. im Gesundheitspass Diabetes). Nach der aktuellen Teilpublikation der Nationalen Versorgungs-Leitlinie [1] und Elwyn und Vermunt [17] sollte man die 3 Zielkategorien, übergeordnete Ziele (z. B. Erhaltung der Lebensqualität oder Unabhängigkeit erhalten), funktionsbezogene Ziele (z. B. Sehkraft und Arbeitsplatz erhalten) sowie krankheitsbezogene Ziele (z. B. Schmerzen beseitigen, Stoffwechsel verbessern) im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung diskutieren und priorisieren.

### Allgemeine und spezifische Therapieziele

Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen ab von der Patientenpräferenz, der Komorbidität, von Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, kulturellen Voraussetzungen, den psychosozialen Umständen und Möglichkeiten sowie Fähigkeiten der betroffenen Personen, Therapieziele umzusetzen. Aufgrund der für die Betroffenen nicht selten als schwere Lebens Einschränkung erlebte Diagnose Typ-2-Diabetes sollte eine Strategie der Zustimmung und der langsamen Therapieintensivierung (Ausnahme: schwere Stoffwechseldekompensation) verfolgt werden.

In der NVL Typ-2-Diabetes [1] wurde erstmals ein Kapitel zur partizipativen Entscheidungsfindung (PET) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen erarbeitet. Folgende Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad [1] sollen bei der Betreuung von Menschen mit Diabetes umgesetzt werden:

1. Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.
2. Individuell mit der Patientin/dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollen im Lauf der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen verfolgt oder angepasst werden.
3. Die Ärztin oder der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nichterreichen – nachvollziehbar für die Patientin/den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen. Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung.
4. Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen umfassend und in verständlicher Form dargestellt werden.
5. Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen.
6. Bei der Vereinbarung und Priorisierung der individuellen Therapieziele und der Evaluation der Therapiestrategie sollen personen- und umweltbezogene Kontextfaktoren berücksichtigt werden.
7. Die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sollen berücksichtigt werden.
8. Bei Nichterreichung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll strukturiert vorgegangen werden [1, 4]. Eine ausführliche Diskussion der partizipativen Entscheidungsfindung ist im Kapitel „Grundlagen des Diabetesmanagements“ in diesem Supplement dargestellt.

### ALLGEMEINE BEHANDLUNGS- UND BETREUUNGSZIELE

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und ihren Komplikationen
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, renale und zerebrovaskuläre, sowie weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung der mikrovaskulären und neurologischen Folgekomplikationen (z. B. periphere sensorische und autonome Polyneuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie (z. B. schwere Hypoglykämien, Gewichtszunahme)
- Minimierung der Belastungen durch komplexe Therapien (Polypharmazie, Medikamenteninteraktionen)
- Reduktion von Morbidität
- Normalisierung der verkürzten Lebenserwartung bei guter Lebensqualität

► **Tab. 1** Orientierungsgrößen für mittelbare Therapieziele.

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100–125	5,6–6,9
postprandiale Plasmaglukose (venös) 1–2 Std. postprandial	140–199	7,8–11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA <sub>1c</sub>	HbA <sub>1c</sub> -Zielkorridor von 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol Hb) zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Bei multimorbiden älteren Menschen und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung HbA <sub>1c</sub> -Wert < 8,0 % (< 64 mmol/mol Hb), seltener < 8,5 % (< 69 mmol/mol Hb). Falls nur antidiabetische Medikamente ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko eingesetzt werden, können auch niedrigere HbA <sub>1c</sub> -Wert-Ziele < 6,5 % (< 48 mmol/mol Hb) vereinbart werden.	
Harnsäure	Serumspiegel ≤ 6,0 mg/dl (357 µmol/l) [18]	
Lipide	LDL-Cholesterin-Senkung: Sehr hohes Risiko in der Primär- und Sekundärprävention: ≥ 50 % LDL-C-Reduktion von der Basis vor lipidsenkender Therapie und ein LDL-C-Ziel < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) Hohes Risiko: ≥ 50 % LDL-C-Reduktion von der Basis und ein LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). Mäßiges Risiko: < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) [19, 20].	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	bei BMI von 27 bis 35 kg/m <sup>2</sup> : > 5 % Gewichtsabnahme; bei BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> : > 10 % Gewichtsabnahme	
Blutdruck	systolischer Blutdruck: 120–140 mmHg (≥ 65 Jahre 130–140 mmHg; ≤ 65 Jahre 120–129 mmHg); diastolischer Blutdruck: < 80 mmHg (nicht < 70 mm Hg); wenn die Therapie ohne relevante Nebenwirkungen ist [21–24]]	

LDL: Low-density Lipoprotein; BMI: Body-Mass-Index.

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende **vaskuläre Risikoparameter** individualisierte Therapieziele vereinbart werden (Infobox „Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele“;

► **Tab. 1**):

- Lebensstil
- Blutdruck
- Glukosestoffwechsel
- Lipidstatus
- Körpergewicht

### Priorisierung des Therapieziels auf der Basis des persönlichen Risikoprofils

Leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind die gemeinsam priorisierten, zeitlich abgestimmten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren. Auf der Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz sollten prinzipiell folgende Wege beschränkt werden:

- Bei Übergewicht/Adipositas: Gewicht halten oder besser Gewicht reduzieren.
- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes durch die Kontrolle von Glukoseparametern (Stoffwechselstabilität, % Time in Range, keine schweren Hypoglykämien) und/oder des HbA<sub>1c</sub>-Werts als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung falls die genannten Parameter nicht zur Verfügung stehen.

- Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren.

Es sei an dieser Stelle betont, dass sich die oben genannten Wege idealerweise ergänzen.

## Therapie

### Basistherapie

Die Anpassung an einen gesunden Lebensstil ist von entscheidender Bedeutung nicht nur zur Prävention eines Typ-2-Diabetes, sondern auch zur Reduktion der komplexen Pharmakotherapie und der Entstehung und Progression diabetischer Komplikationen des Typ-2-Diabetes. Dabei ist es sinnvoll, nicht nur einen, sondern möglichst viele Risikofaktoren durch Lebensstilmodifikation anzugehen [25–28].

### Schulung

Allen von Diabetes mellitus Betroffenen sowie gegebenenfalls ihren Angehörigen sollen als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung strukturierte, evaluierte und zielgruppen- und themenspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme und, falls erforderlich, problemorientierte Wiederholungsschulungen angeboten werden [29, 30].



► **Tab. 2** Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukoseselbstmessungen notwendig sind oder passager notwendig sein können.

	klinisch definierte Situationen
Diabetesstadium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neu diagnostiziert, Einstellphase</li> </ul>
Diabetes im Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ labil mit häufigen Unterzuckerungen (dann vor allen Mahlzeiten bis zur Erreichung des gewählten Therapieziels, danach Rückkehr zu gezielten, tagesablaufdefinierten Gelegenheitsmessungen)</li> <li>▪ Therapieintensivierung</li> <li>▪ vorübergehend nach Umstellung von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika</li> </ul>
Zusätzliche Erkrankungen/Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere Infektionen</li> <li>▪ geplante Operationen</li> <li>▪ psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Medikamenteneinnahme</li> <li>▪ wenn bei Sport/Bewegung unter Blutglukosesenkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten</li> <li>▪ krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z. B. Durchfall/Erbrechen)</li> </ul>
Diabetestherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämiepotenzial (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen)</li> <li>▪ Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis</li> <li>▪ intensivierte konventionelle Insulintherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts)</li> <li>▪ Insulinpumpentherapie (vor allen Mahlzeiten, gelegentlich nachts)</li> <li>▪ Situationen mit besonderer Gefahr (z. B. Schichtarbeit, Führen von Lastkraftwagen, Bussen, Kränen etc.)</li> </ul>

## Plasmaglukoseselbstmessung

Bei einer Indikationsstellung zur Plasmaglukoseselbstmessung sollten die in ► **Tab. 2** aufgeführten Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes berücksichtigt werden. Aus den Messungen sollten sich jedoch unbedingt Verhaltens- und Therapiekonsequenzen ergeben. Das Monitoring der Glukose (Plasma oder interstitiell) spielt in der Therapie eine zunehmend wichtige Rolle. Um die Interpretation der Glukosewerte (punktuell oder kontinuierliche Glukosemessung [CGM]) sinnvoll zu interpretieren, sollten mit diesem biochemischen Parameter zusammenhängende Verhaltensfaktoren wie Essen, körperliche Bewegung, Schlaf, Medikamenteneinnahme, aber auch Parameter wie Stress, Angstzustände, Depression berücksichtigt werden (Monitoring). In einem aktuellen Review wird die große Bedeutung dieses Präzisions-Monitoring auf die Individualisierung therapeutischer Interventionen diskutiert. Die Analyse von Big Data macht dies möglich, wird aber derzeit kaum genutzt [30].

Obgleich CGM-Systeme und AID-Applikationen (AID: „automated insulin delivery“) bei der Therapie des Typ-1-Diabetes einen immer größeren Stellenwert einnehmen, zeigen sich auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, insbesondere mit einer Insulintherapie, in ersten Studien vergleichbare Vorteile: größere Stoffwechselstabilität, mehr Patienten im vereinbarten TIR-Bereich, weniger Hypoglykämien und größere Therapiezufriedenheit. Aber auch kurzfristige Anwendungen von CGM-Systemen können in Zukunft für den Menschen mit einem Typ-2-Diabetes wichtige Erkenntnisse für die weiteren Therapiestrategien geben [31–34].

## Urinanalysen für Glukose oder Ketonkörper

Uringlukoseanalysen sind ungeeignet in der Diagnostik, der Therapieentscheidung und -überwachung, denn die Uringlukose wird nur positiv bei hohen Blutglukosewerten (renale Glukosetransportkapazität intra- und interindividuell sehr unterschiedlich,

altersabhängig, bei verminderter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht, bei bestimmten Erkrankungen erniedrigt und nicht verwertbar bei Schwangerschaft und beim Einsatz von Medikamenten wie SGLT2-Inhibitoren [SGLT2: „sodium-glucose linked transporter 2“]).

Bei der Beurteilung einer hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung und bei Verdacht auf eine Ketoazidose unter einer Therapie mit SGLT2-Hemmern ist die Messung der Ketonurie jedoch therapieentscheidend.

## Ernährungstherapie und -beratung

Eine detaillierte Diskussion zu den Ernährungsstrategien für Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgt in der Praxisempfehlung dieses Supplements. Nach der Nationalen Versorgungs-Leitlinie sollen u. a. folgende Eckpunkte bei der Ernährung berücksichtigt werden:

- Motivation zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine des Patienten und zur Energierestriktion. Dabei sollte die Freude am Essen erhalten bleiben.
- So weit wie möglich Verzicht auf industrielle Lebensmittel-Fertigprodukte und Begrenzung der Aufnahme von Saccharose (Weltgesundheitsorganisation (WHO) -Empfehlung < 25 g/Tag). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt, den Mono- und Disaccharidverzehr auf < 10 % der täglich zugeführten Energie zu begrenzen.
- Kein generelles Zuckerverbot, jedoch Vermeiden von großen Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker, Zuckeralkoholen (z. B. Sorbit, Xylit) bzw. von Getränken, die diese Stoffe enthalten.
- Die Einschätzung von Art (z. B. glykämischer Index) und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, als wesentliche Strategie zur Stoffwechselkontrolle eingesetzt werden.

- Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Insulintherapie sollte vermittelt werden, Blutzucker erhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden. Im Stadium der Dialysetherapie sollte die Eiweißzufuhr auf 1,2–1,3 g/kg erhöht werden.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten im Rahmen der individuellen Beratung über einen differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden.
- Praktische Empfehlungen für eine gesunde und ausgewogene Ernährung am besten im Sinne einer mediterranen Ernährung [35–39].
- Große Portionen und häufiger 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.

Lebensmittel, die reich an Ballaststoffen sind, in die Ernährung einplanen, z. B. Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte [40].

Kaffee-Konsum führt dosisabhängig zu einer signifikanten Risikoreduktion für eine Reihe chronischer Erkrankungen einschließlich des Typ-2-Diabetes [41–43]. Dies sollte aber nicht als generelle Empfehlung verstanden werden, den Kaffee-Konsum deutlich zu steigern, da je nach Komorbidität auch negative Auswirkungen eines erhöhten Kaffee-Konsums zu erwarten sind.

Es kommt bei der Effektivität der Gewichtsabnahme und der Verbesserung des vaskulären Risikoprofils immer darauf an – wie auch immer die Diät gestaltet wird: Low-Carb, vegan oder mediterran oder die verschiedenen Formen des intermittierenden Fastens – wie gut die Akzeptanz und Adhärenz sowie das langfristige Management der Ernährungsumstellung gelingen [44–46]. Der aktuelle Review über Intervallfasten (Time Restricted Eating) fand keine Hinweise für Sicherheitsprobleme bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, wenn die Stoffwechseleinstellung angepasst wurde [47].

In einer aktuellen Cochrane-Analyse [45] fanden sich keine oder nur geringfügige Unterschiede bei Gewichtsreduktion und Änderungen kardiovaskulärer Risikofaktoren bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes, wenn Low-Carb oder Kohlenhydrat-angewogene Diäten verglichen wurden. In dem bisher umfangreichsten Review von 11 Metaanalysen aus 130 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) fanden sich bei intermittierendem Fasten – insbesondere bei alternierendem Tagesfasten – signifikante und günstige Assoziationen mit dem BMI, Körpergewicht, Körperfettmasse, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Nüchternblutzucker, Insulinresistenz und Blutdruck. Dies traf insbesondere auf Menschen mit Übergewicht und Adipositas zu. Die Beobachtungszeiten betragen im Mittel 3 Monate, sodass zu Langzeiteffekten keine belastbaren Aussagen getroffen werden konnten [47]. Langfristige Beobachtungszeiten bis zu 36 Jahren zeigten in einer Kohortenstudie unter Einschluss der beiden Studien Nurses' Health Study (NHS; 1984–2020) und der Health Professionals Follow-up Study (HPFS; 1986–2020), dass eine größere Adhärenz zu verschiedenen gesünderen Ernäh-

runismustern mit einem geringeren Risiko für Gesamt- und krankheitsspezifische Mortalität assoziiert war [48]. Meta-Analysen über hypokalorische Diäten unterstützen kein besonderes Makronährstoffprofil über anderen bei der Therapie des übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes [49]. Dies schlägt sich auch in den aktuellen evidenz-basierten Empfehlungen der European Diabetes Association nieder [50].

### Gewichtsreduktion

Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes führt zur Verminderung des vaskulären Risikos, steigert das Selbstwertgefühl, die Lebensqualität, und es kann in der Frühphase eines Typ-2-Diabetes zu einer Remission kommen [51–56]. In den aktuellen Praxisempfehlungen in diesem Supplementband findet sich ein umfangreiches Kapitel zu Adipositas und Diabetes [57].

### Körperliche Aktivität und Bewegung (siehe Anhang; ► **Abb. 1**)

Vermehrte körperliche Bewegung und Sport sind essenzielle therapeutische Maßnahmen bei allen Formen des Diabetes. Körperliche Aktivität ist aus einer Reihe von Gründen insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes von großem Vorteil [58–61]. Das strukturierte Vorgehen ist in dem Stufenprogramm der NVL dargestellt [siehe Anhang]. Umfangreiche praktische Empfehlungen finden Sie in diesem Supplementband [62].

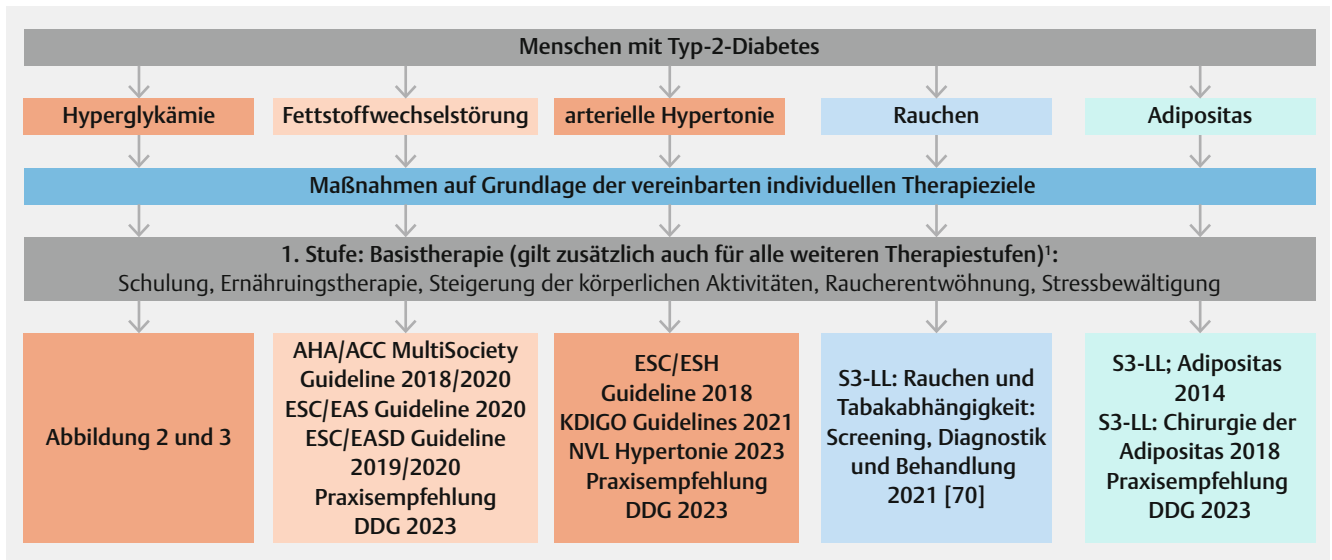
### In Kürze

- Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen motiviert werden, ihre körperliche Aktivität zu steigern.
- Individuell soll entschieden werden, welche Bewegungs- oder Sportarten für den Menschen mit Typ-2-Diabetes geeignet sind.
- Aerobes Ausdauertraining und Krafttraining zum Aufbau und Erhalt der Muskulatur sollten als strukturierte Bewegungsprogramme angeboten werden.
- Empfohlen werden mindestens 150 Minuten Bewegung mittlerer Intensität pro Woche [61].
- Ein Training mit niedriger Intensität ist verglichen mit einem Training mit hoher Intensität mit geringeren Drop-out-Raten verbunden und scheint auf Dauer erfolgreicher zu sein [63]. Insbesondere Menschen mit Typ-2-Diabetes in der 2. Lebenshälfte soll empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren.

Soziodemographische Charakteristika und weitere Komponenten wie Motivationen, soziale Unterstützung, eine vernünftige Zielsetzung und der Aufbau einer alltäglichen „Routine“ waren am wichtigsten für die Umsetzung eines dauerhaften körperlichen Trainings [64–66].

### Tabakentwöhnung

Aktives und passives Rauchen sind neben dem vermeidbaren Grund für eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität auch ein signifikanter Risikofaktor für einen Typ-2-Diabetes [67]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse zeigte sich, dass Rauchen



► **Abb. 1** Therapiealgorithmus bei Typ-2-Diabetes. <sup>1</sup> Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen auf jeder Therapiestufe die Basistherapie dar. AHA: American Heart Association; ACC: American College of Cardiology; ESC: European Society of Cardiology; EAS: European Atherosclerosis Society; EASD: European Association for the Study of Diabetes; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LL: Leitlinie; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie.

ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression einer Albuminurie ist [68]. Die Albuminurie ist einer der stärksten Prädiktoren für die Entwicklung und Progression kardiovaskulärer Komplikationen. Raucher sollen daher immer, wenn dies situativ angemessen erscheint, über die besonderen Risiken des Rauchens für den Typ-2-Diabetes, für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen und Lungenerkrankungen aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Ihnen soll dringlich geraten werden, das Tabakrauchen aufzugeben.

Weitere Informationen zur Tabakentwöhnung und zur Unterstützung des Rauchstopps finden Sie in der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ [69] und im Tabakatlas Deutschland [70].

Änderungswillige Raucher sollen hinsichtlich möglicher Verfahren zur Tabakentwöhnung regelmäßig beraten werden (siehe Anhang; ► **Abb. 2**).

## Pharmakotherapie

Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen auf jeder Therapiestufe die Basistherapie dar, sind aber häufig allein nicht ausreichend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen keine ausreichenden Erfolge abzusehen sind (aufgrund von Schweregrad der Stoffwechselentgleisung, Adhärenzproblemen, Multimorbidität), sollten diese Maßnahmen mit Metformin und bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit mit einem anderen Antidiabetikum kombiniert werden. Bei den meisten Menschen mit einem Typ-2-Diabetes besteht eine Multimorbidität und damit je nach individuellem Therapieziel die Notwendigkeit einer frühzeitigen Polypharmazie mit Priorisierung je nach Schwere der vaskulären Risiken oder bereits vorhandenen kardioresnenalen Komplikationen (► **Abb. 1**).

Das im Therapiealgorithmus (► **Abb. 1–3**) vorgesehene stufenweise Vorgehen bezieht sich auf den Zeitpunkt der klinischen

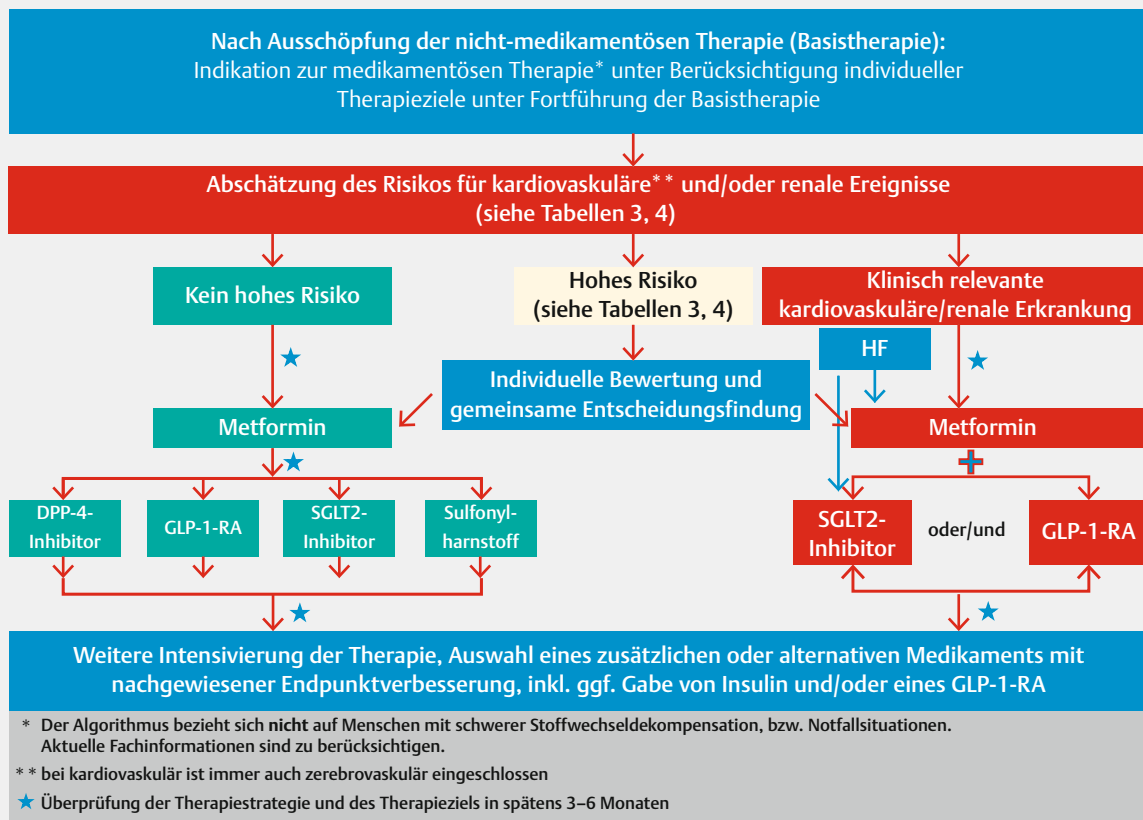
Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechselkompensation. Neu diagnostizierte Patienten mit Stoffwechseldekompensation sollten gleichzeitig eine Basis- und eine der Stoffwechselsituation angepasste Pharmakotherapie (z. B. auch Insulin) erhalten, deren Strategie innerhalb kurzer Zeit evaluiert und angepasst werden soll [1].

Die Therapieempfehlungen gelten für die einzelnen Substanzen unter Beachtung der jeweiligen aktuellen Fachinformationen, insbesondere auch in Hinblick auf die Nierenfunktion (eGFR-Grenzen!).

## Risikoabschätzung

Vor Beginn einer medikamentösen Behandlung ist eine detaillierte Risikoeinschätzung unbedingt erforderlich, denn diese entscheidet über die Wahl und die eventuelle Kombination der anti-diabetischen und organprotektiven Pharmaka. In ► **Tab. 3** sind in Anlehnung an die NVL wichtige Risikofaktoren aufgelistet.

Die Risikoabschätzung ist aufgrund der Komplexität und der Vielzahl von Risikofaktoren (► **Tab. 3**), die in ihrer Gesamtheit nicht evaluiert wurden, nicht in Form von Scores abzubilden [2]. Die Analyse wichtiger RCTs zeigt eindrücklich, wie heterogen die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer waren (► **Tab. 4**). Zudem werden in den meisten RCTs (strikte Ein- und Ausschlusskriterien) nur maximal 4–50% der Real-World-Patienten abgebildet. Um die Wirksamkeit von Interventionen in RCTs in Real-World-Settings zu beurteilen, sind daher pragmatische und Registerstudien mit jeweils den gleichen Patientencharakteristika wie bei korrespondierenden RCTs notwendig [71]. Deshalb hilft derzeit nur eine individuelle sorgfältige Abschätzung des Risikos für kardiovaskuläre, renale und neurologische Erkrankungen vor Implementierung des entsprechenden Therapiealgorithmus (► **Abb. 1–3**).



► **Abb. 2** Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei Typ-2-Diabetes. HF: Herzfrequenz; SGLT2: Natrium-Glukose-Transporter 2; GLP-1-RA: Glucagon-like-peptide 1 Rezeptoragonist; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4.

► **Tab. 3** Risikofaktoren, für die bei kumulativem Vorliegen ein frühzeitiger Einsatz organoprotektiver Medikamente indiziert ist. Daten nach [1].

- Diabetesdauer (> 10 Jahre)
- (Biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Lebensstil: unausgewogene Ernährung/körperliche Inaktivität/übermäßiger Alkoholkonsum
- Familienanamnese mit frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen
- (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)
- Hypertonie oder antihypertensive Therapie
- Dyslipidämie oder lipidsenkende Therapie
- Adipositas (> 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min.)
- Albuminurie (> 30 mg/g Kreatinin im Urin)
- Raucher und Ex-Raucher
- Subklinische Arteriosklerose oder kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

## Übersicht im Hinblick auf metabolische Wirkungen und klinische Endpunkte

► **Tab. 5** erlaubt eine schnelle, orientierende Übersicht im Hinblick auf metabolische Wirkungen und klinische Endpunkte der in dieser Praxisempfehlung diskutierten Pharmaka – abgesehen vom oralen Semaglutid, das gemessen an klinischen Endpunkten dem s. c. Semaglutid nicht unterlegen war. Die Tabelle ist eine sorgfältige Interpretation der verfügbaren Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien und Metaanalysen, die vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin und der NVL-Arbeitsgruppe erstellt und konsentiert wurde ([www.leitlinien.de/nvl/diabetes](http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes); AWMF-Register-Nr. 001; [1]) und aufgrund neuer Studienergebnisse von der Autorengruppe dieser Praxisempfehlung ergänzt wurde.

## Begründung zur Therapiestufe nichtmedikamentöse Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung und Training des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen sowie Stressbewältigungsstrategien. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, verstärkte körperliche Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums) (► **Abb. 2, 3**). Digitale Hilfsmittel, persönliches regelmäßiges Coaching auch mit telemedizinischer Unterstützung

► **Tab. 4** Kriterien, die zur Diagnose eines hohen kardiovaskulären Risikos (bei Patienten ohne manifeste atherosklerotische Herzerkrankung) in 12 publizierten kardiovaskulären „Outcome“-Studien zur Wirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. SGLT2-Inhibitoren herangezogen wurden: EMPA-REG, CANVAS-Programm, DECLARE TIMI-58, VERTIS CV, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND, HARMONY Trials, PIONEER-6, AMPLITUDE-O.

Kriterium	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)	Kommentar
<b>Alter ≥ 50, 55 oder 60 Jahre</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>Basiskriterium, erfordert zusätzliche Risikofaktoren</b>
plus reduzierte Nierenfunktion (eGFR 25–59,9 ml/min.)	1	17	Kommt auch als KHK-Äquivalent vor
<b>plus ≥ 1 (n = 4) oder ≥ 2 (n = 2) weitere Risikofaktoren (s. u.)</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>Weitere Risikofaktoren (s. u.)</b>
Diabetesdauer ≥ 10 Jahre	1	17	Hauptkriterium nach ESC
<b>Arterielle Hypertonie (&gt; 140 and &gt; 90 mmHg oder antihypertensive Medikation)</b>	<b>3</b>	<b>50</b>	<b>Erstaunlich gering bewertet</b>
<b>Rauchen/Gebrauch von Tabak</b>	<b>3</b>	<b>50</b>	<b>Erstaunlich gering bewertet</b>
<b>Mikro- oder Makroalbuminurie</b>	<b>5</b>	<b>83</b>	<b>Zentrales und aussagekräftiges Kriterium</b>
HDL-Cholesterin niedrig (z. B., < 1 mmol/l oder 42,5 mg/dl)	2	33	Erstaunlich gering bewertet
LDL-Cholesterin erhöht (z. B., > 3,36 mmol/l oder 130 mg/dl)	2	33	Erstaunlich gering bewertet
Lipidmodifizierende Therapie	1	17	Erstaunlich gering bewertet
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie (bei arterieller Hypertonie)</b>	<b>3</b>	<b>50</b>	<b>Hypertonie mit Endorganschaden</b>
<b>Linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion</b>	<b>3</b>	<b>50</b>	<b>Herzinsuffizienz</b>
<b>Ankle-Brachial-Index &lt; 0,9 (≥ 1 Bein betroffen)</b>	<b>3</b>	<b>50</b>	<b>Wird auch für eine bereits manifeste pAVK verwendet</b>
Adipositas	1	17	Erstaunlich gering bewertet
Erstgradige(r) Verwandte(r) mit koronarer Herzerkrankung mit Manifestation ≤ 55 Jahren (Männer) oder ≤ 65 Jahren (Frauen)	1	17	Selten erwähnt

6 von 12 kardiovaskulären „Outcome“-Studien haben Patienten ohne manifeste Erkrankung aufgrund von Risikofaktoren rekrutiert. Die Prozentzahlen beziehen sich auf diese Gesamtzahl (6 Studien). Kriterien, die übereinstimmend oft (≥ 50 %) verwandt wurden, sind **fett** hinterlegt. Alle anderen Kriterien wurden bei maximal 33 % der Studien vorgeschlagen. KHK: Koronare Herzerkrankung; ESC: European Society of Cardiology; HDL: High-Density-Lipoprotein; LDL: Low-Density-Lipoprotein; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.

werden dabei immer wichtiger für die Umsetzung einer personalisierten Basistherapie [72].

Da sehr viele Menschen mit Typ-2-Diabetes neben der chronischen Hyperglykämie eine Vielzahl von weiteren vaskulären Risikofaktoren oder bereits kardiovaskuläre, renale und weitere Erkrankungen haben, ist die Behandlung dieser Menschen komplex und soll alle vaskulären Risikofaktoren und manifeste klinische Krankheiten individuell priorisiert berücksichtigen. Um dies deutlicher hervorzuheben, wurde der bisherige Therapiealgorithmus erweitert, um wesentliche kardiovaskuläre Risiken detaillierter zu adressieren.

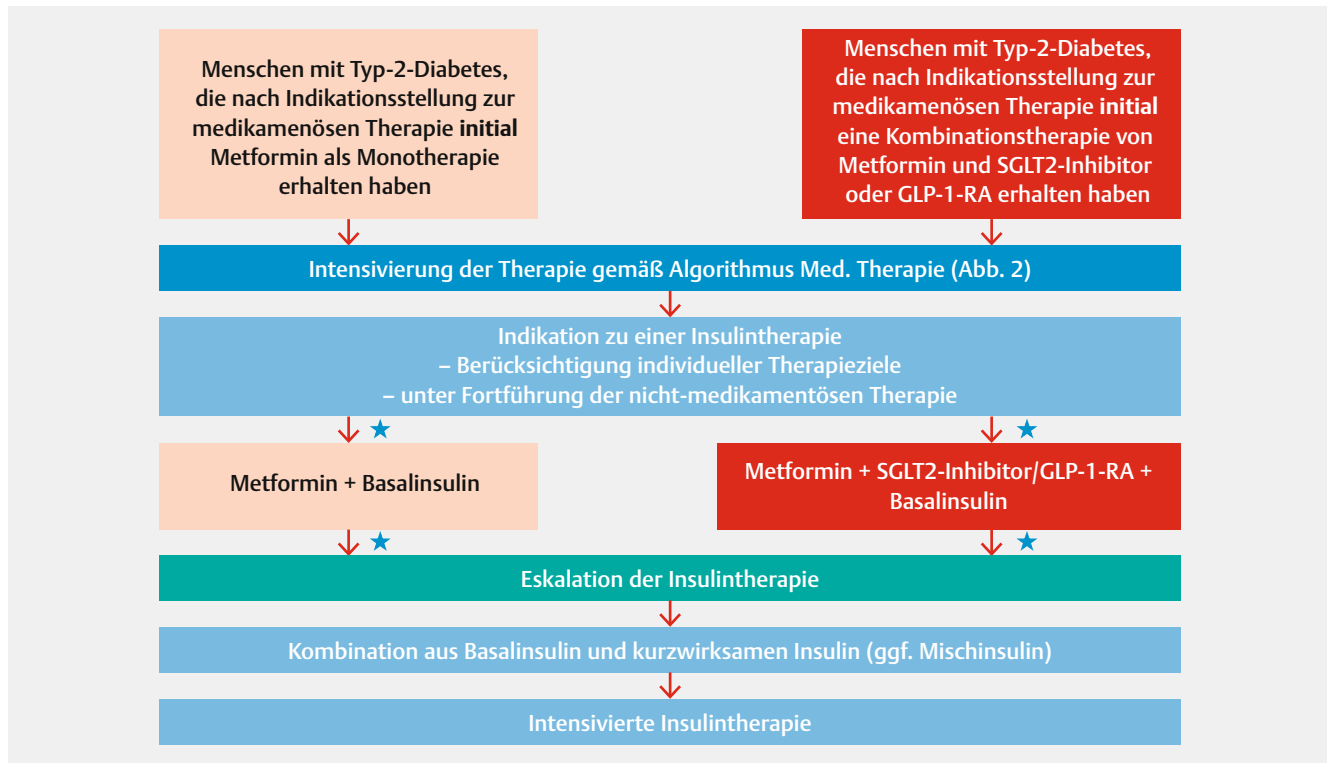
### Begründung zur Therapiestufe Pharmakotherapie

Die Basistherapie spielt auch bei jeder weiteren Stufe der Therapiemodifikation eine wichtige Rolle. Falls diese vom Menschen mit Diabetes nicht oder unzureichend umsetzbaren lebensstilmodifizierenden Maßnahmen auch in absehbarer Zeit (2–3 Monate) nicht erfolgreich oder nicht sinnvoll sind, ist eine Pharmakotherapie zur Erreichung der individuellen Therapieziele angezeigt. Wann immer möglich, sollte wegen einiger Vorteile mit Metformin (siehe Anhang) in langsam aufsteigender Dosierung begonnen werden (z. B. beginnend mit 500 mg zur Hauptmahlzeit

(meist abends) und Steigerung um weitere 500 mg jede Woche bis zu einer Gesamtdosis von 2 × 1000 mg pro Tag).

Bei Kontraindikationen (eGFR < 30 ml/min.) oder schlechter Verträglichkeit von Metformin (hauptsächlich dosisabhängige gastrointestinale Beschwerden) stehen andere Optionen zur Monotherapie zur Verfügung, deren Einsatz nach dem Patientenrisikoprofil (kardioresnale Risiken und Morbidität) und den anderen patientenrelevanten Nutzen (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte) erfolgen sollte. Dabei sollten Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle spielen, denn nur so ist eine gute Therapieadhärenz gewährleistet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen oder einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (► **Tab. 3**) sollen meist in Kombination mit Metformin (eGFR > 30 ml/min.!) primär Substanzen eingesetzt werden, die evidenzbasiert kardiovaskuläre und renale Erkrankungen sowie die Mortalität reduzieren (SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten). Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit deutlich außerhalb des individuellen Glukosezielbereichs liegenden HbA<sub>1c</sub>-Werten (z. B. > 1,5 % über dem Zielbereich) bei Diagnosestellung ist eine initiale Pharmakotherapie, ggf. auch unter Verwendung von Mehrfachkombinationen einschließlich Insulin, gerechtfertigt. Nach HbA<sub>1c</sub>-Zielwerterreichung



► **Abb. 3** Algorithmus zur Insulintherapie. Quelle: Nationale VersorgungsLeitlinien. NVL-2-Diabetes – Teilpublikation, 2. Auflage: [www.leitlinien.de/themen/diabetes](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes). Diese Abbildung dient als Ergänzung zu Abb. 2. Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Menschen mit schwerer Stoffwechselde-kompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen. Hochgestellter blauer Stern: Überprüfung der Therapie-strategie und des Therapieziels in spätestens 3–6 Monaten.

soll die Therapie in individuell vereinbarten Intervallen unbedingt adjustiert werden.

### Begründung zu Kombinationstherapien

Eine Zweifachkombination ist für viele Patienten aus metabolischen Gründen notwendig und günstiger im Hinblick auf Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, da in der Kombination teilweise niedriger dosiert werden kann.

Eine frühzeitige Kombinationstherapie sollte angestrebt werden, um die Stoffwechselfparameter nicht erst weit aus dem vereinbarten Zielbereich entgleisen zu lassen [73, 74]. Eine Überprüfung der Zielwerte sollte meist in 3-monatigen Abständen erfolgen. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es inzwischen eine Vielzahl von Publikationen mit guter Evidenz. Auch dabei spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, vorhandene kardio-, zerebrovaskuläre und renale Erkrankungen und eventuelle Kontraindikationen eine wichtige Rolle. Falls aufgrund der Komplexität der Therapie, der vaskulären Risikofaktoren oder der Komorbiditäten (u. a. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Depression, chronische Schmerzzustände etc.) die Zahl oraler Medikamente zu komplex wird, sollen, wo immer möglich, Fixkombinationen verwendet werden. Es können auch parenterale Blutglukose-senkende Prinzipien (GLP-1-RAs, Insuline) sinnvoll und für diese Patienten hilfreich sein und die Therapieadhärenz deutlich steigern. Je höher der HbA<sub>1c</sub>-Wert, desto wahrscheinlicher ist ein Einsatz von Insulin, was jedoch nicht bedeutet, dass die initia-

le Insulintherapie nach Stoffwechselrekompensation fortgesetzt werden muss. Deeskalationsstrategien sollten bei jedem Patienten bedacht werden!

Die Gabe von mehr als 2 oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, wenn die Therapie mit einem s. c. GLP-1-RA oder einem Insulin noch nicht indiziert ist (► **Abb. 3**), der Patient mit einer Injektionstherapie noch nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinausgezögert werden soll.

Eine orale Dreifachtherapie in der Kombination von Metformin, einem DPP4-Inhibitor und einem SGLT2-Hemmer ist eine sichere, effektive und einfache Therapie. Eine Potenzierung von Nebenwirkungen wurde unter oraler Dreifachkombination nicht beobachtet; sie entsprechen im Wesentlichen denjenigen, die bei Monotherapie für die jeweilige Substanz beobachtet werden. Eine neue Option ist die Kombination eines „klassischen“ oralen Antidiabetikums mit Semaglutid oral [75–78].

Bei Nichtansprechen einer Therapie (sog. Non-Responder) ist immer die Therapietreue mit dem Patienten zu besprechen, bevor eine Dosiserhöhung oder Umstellung der Behandlung erfolgt [1].

### Begründung zu einer Injektionstherapie

Aufgrund der niedrigeren Hypoglykämieraten und eines günstigen Körpergewichtsverlaufs (im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie) empfiehlt sich für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei Nichterreichen individueller Therapieziele eine GLP-1-RA-un-

► **Tab. 5** Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (Ergänzung zum Algorithmus (► **Abb. 2**)). Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für eine ausführliche Darstellung der Evidenz siehe Text. Quelle: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Hrsg. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Langfassung. 3. Auflage, 2023. AWMF-Register-Nr.: nvl-001.

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA <sub>1c</sub> , Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	0	0	0	0	↔ ↑	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↔ ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko der Laktatazidose, bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> </ul>
SGLT2-Inhibitoren							<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän</li> <li>bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> <li>Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul>
Dapagliflozin	0* senkt bei Pat. mit HF	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt	k. A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen: 0	↓ senkt	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Empagliflozin	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: ↓ senkt	k. A.	↓ senkt	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Ertugliflozin		MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: ↓ senkt		0 (eGFR-Abnahme wird reduziert)			<ul style="list-style-type: none"> <li>gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine</li> <li>geringes Risiko für Pankreatitis</li> <li>Injektionen notwendig</li> <li>Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul>
GLP-1-RA							
Dulaglutid	0	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0	Retinopathie: 0k. A.: Amputation, Neuropathie	↓ senkt	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Exenatid	↓ senkt*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	Amputation: 0	k. A.	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Liraglutid	↓ senkt*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: ↓ senkt HHI: 0	Retinopathie: 0k. A.: Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Lixisenatid	0*	MACE: 0 CV-Tod: 0 HHI: 0	k. A. zu: Retinopathie, Amputation, Neuropathie	k. A.	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	

► Tab. 5 (Fortsetzung)

Medikament	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA <sub>1c</sub> Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Semaglutid	0*	MACE: ↓ senkt CV-Tod: 0 HHI: 0 bei Semaglutid ORAL MACE: 0 CV-Tod: ↓ HHI: 0	Retinopathien: ↑ k. A.; Neuropathie, Amputationen	↓ senkt	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↓	
Sulfonylharnstoffe	(0)	MACE: (0)* CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0 bis ↓)	(0 bis ↓)	↑ ↑	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ Gewicht: ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien</li> <li>▪ CVOT Studie: kein Unterschied im primären CV-Endpunkt bei direktem Vergleich zum CV-neutralen Linagliptin</li> </ul>
DPP4-Inhibitoren	(0)	MACE: (0) sicher CV-Tod: (0) HHI: (0)	(0)	(0)	↔	HbA <sub>1c</sub> ↓ Gewicht: ↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sehr seltene Beobachtung: Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>▪ CVOT liegen für Sitagliptin, Saxagliptin und Linagliptin vor</li> <li>▪ Vildagliptin hat KEINE CVOT</li> <li>▪ Saxagliptin wird nicht empfohlen bei vorbestehender Herzinsuffizienz</li> </ul>
Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus							
Insulin	(0)	(0)	(↓)	(0)	↑ ↑	HbA <sub>1c</sub> ↓ ↓ (dosisabhängig) Gewicht: ↑ ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn</li> <li>▪ Lipohypertrophien</li> </ul>

Effekte auf Endpunkte: ↓: positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht), ↑: negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0: Der Endpunkt wurde in den betrachteten Studien nicht beeinflusst; Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag nicht ausreichend Evidenz zur Beurteilung vor.  
 Endpunkt Gesamt mortalität\*: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamt mortalität gewertet.  
 MACE: kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (genaue Definition, siehe kardiovaskuläre Endpunktstudien); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HHI: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; GLP-1-RA: Glucagon-like peptide-1-Rezeptoragonist; DPP4: Dipeptidylpeptidase-4; CVOT: kardiovaskuläre Outcome-Studien. k. A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht oder ohne Konfidenzintervall angegeben).  
 Hypoglykämien: ↑ erhöhtes Risiko, ↔ geringes Risiko; HbA<sub>1c</sub>: ↓ Senkung; Gewicht: ↑: Gewichtszunahme, ↓: Gewichtsabnahme.  
 Im Vergleich zu Linagliptin in CVOT  
 Dapagliflozin und Ertugliflozin sind zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. Dies betrifft Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (HFref). Dann kann Dapagliflozin bis zu einer eGFR von 30 ml/min. und Empagliflozin bis zu einer eGFR von 20 ml/min. gegeben werden.  
 Aufgeführte Sicherheitsaspekte und Effekte stellen den Diskussionsstand der vorliegenden Evidenz in der Expertengruppe dar und sind nicht als umfassende Darstellung zu betrachten.  
 1 Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen.



terstützte orale Diabetestherapie oder eine Basalinsulin-Behandlung in Kombination mit oralen Antidiabetika (► **Abb. 3**).

An eine Insulindosisreduktion soll bei akuter und chronischer Verschlechterung der Nierenfunktion unbedingt gedacht werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden.

Eine Kombination von GLP-1-RA mit oralen Antidiabetika (außer DPP4-Hemmern) ist eine effektive Behandlung, wenn das individuelle Therapieziel mit den bisherigen oralen Antidiabetika in Mono- oder Mehrfachkombinationen nicht erreicht wurde oder Nebenwirkungen zwingend eine neue Therapiestrategie notwendig machen. Prinzipiell sollte der Einsatz von GLP-1-RA vor Beginn einer Therapie mit Insulin erwogen werden, vor allem aufgrund des sehr niedrigen Hypoglykämierisikos der Substanzklasse, des günstigen Gewichtsverlaufs und der vorteilhaften kardiovaskulären und renalen Outcome-Daten dieser Substanzen.

Kombinationen eines GLP-1-RA mit einem Basalinsulin führen zu einer signifikanten Verzögerung der Intensivierung der antidiabetischen Therapie (z. B. Eskalation der Basalinsulindosis oder zusätzliche Gabe von prandialem Insulin), zu signifikant besserer Stoffwechselkontrolle ohne wesentliche Steigerung des Hypoglykämierisikos und zu günstigen Gewichtseffekten. Dies wird auch durch Daten unterstrichen, die eine Therapie mit fixer Mischung von GLP-1 RA und Insulin mit einer freien Kombination von GLP-1-RA plus Basalinsulin verglichen [79–88].

Erst wenn diese Kombinationstherapien nicht mehr ausreichend wirksam oder indiziert sind, wird in einem nächsten Schritt eine weitere Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin geboten sein.

Flexibilität der Therapieentscheidungen aufgrund der Heterogenität des Typ-2-Diabetes und der dynamisch anzupassenden individuellen Therapieziele ist in jeder Stufe der Behandlung notwendig. Meist sind Überzeugungsarbeit zur Akzeptanz einer Injektionsbehandlung und ein (e) ausführliche(s) Schulung/Training des Patienten notwendig. In Einzelfällen ist bei unzureichender Therapiezieleerreichung unter ICT eine CSII indiziert. Auch an eine AID-Therapie ist in Einzelfällen aus medizinischen und psychosozialen Gründen zu denken [89–91].

## Therapie einer Fettstoffwechselstörung

Eine Fettstoffwechselstörung ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufig und ein wichtiger vaskulärer Risikofaktor. Detaillierte Angaben zur Behandlung der Fettstoffwechselstörung finden sich in der European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)-Leitlinie [19, 92] und in der Praxisempfehlung dieses Supplements [20].

## Therapie der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger kardiovaskulärer und renaler Risikofaktor, der unbedingt frühzeitig und konsequent behandelt werden soll. Hilfreich sind strukturierte Schulungen zur Hypertonie einschließlich des praktischen Trainings der Patienten zum Selbstmonitoring auch des Blutdrucks. Detaillierte Angaben zur Behandlung der Hypertonie finden sich u. a. in Leitlinien [21–24, 93–98].

## Therapie der Nephropathie

Die Nephropathie ist eine schwerwiegende Komplikation bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht nur für die Niere selbst, sondern auch für das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme. Daher ist ein regelmäßiges Screening auf eine Nierenerkrankung und eine frühzeitige multifaktorielle Therapie notwendig [1, 99–105]. In aktuellen Metaanalysen und systematischen Reviews wurden die Vorteile von Finerone insbesondere in Kombination mit SGLT2-Hemmern beschrieben [106–108].

## Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber-erkrankung (NAFLD)

Wegen der vielfältigen metabolischen Dysfunktionen und der ernährungsbedingten Assoziation wurde diese Erkrankung neu definiert: „metabolic dysfunction associated fatty liver disease“ (MAFLD). Insbesondere bei Menschen mit Typ-2-Diabetes besteht häufig (ca. 70 %) eine MAFLD. Ein Screening auf diese Krankheit zur Abschätzung des Gesamtrisikos einschließlich der signifikanten Assoziation mit kardiovaskulären Komorbiditäten sollte in regelmäßigen Abständen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgen. Dazu eignet sich die Bestimmung des Fibrosis(FIB)-4-Index als Laborwert-basierter Score für die Schwere einer NAFLD:  $FIB-4 = [\text{Alter (Jahre)} \times \text{Asparat-Aminotransferase (AST) (U/L)}] / [\text{Thrombozyten (109/L)} \times \text{Alanin-Aminotransferase (ALT) (U/L)}]^{1/2}$ . Die Berechnung und Beurteilung ist online ganz einfach: Niedrig-Risiko (FIB-4: < 1,30), intermediäres Risiko (FIB-4: 1,30–2,67), hohes Risiko (FIB-4: > 2,67) einer fortgeschrittenen Leberfibrose.

Das Wissen um die Existenz einer MAFLD ist für die Risikoabschätzung und die inzwischen mögliche Therapiestrategie des Menschen mit Typ-2-Diabetes bedeutend [109, 110].

## Interessenkonflikt

R. Landgraf erklärt als Erstautor folgende potenziellen Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: Lilly Deutschland, Novo Nordisk. Andere Aktivitäten: Kurator der Deutschen Diabetes-Stiftung, Mitglied der Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen VersorgungsLeitlinien Diabetes.

J. Aberle erklärt als Mitglied in Beratungsgremien und als Referent Honorare erhalten zu haben von: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care. Institutionelle Forschungsförderung: AstraZeneca.

A. L. Birkenfeld erklärt als Mitautor, Mitglied in Beratungsgremien und als Referent Honorare erhalten zu haben von: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi. Institutionelle Forschungsförderung: Boehringer Ingelheim.

B. Gallwitz erklärt als Mitautor folgende potenziellen Interessenkonflikte in den letzten 3 Jahren: Advisory Boards/Beratertätigkeit: AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk; Vortragstätigkeiten: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk. Firmenanteile/Aktien: keine.

M. Kellerer erklärt als Mitautorin folgende potenzielle Interessenkonflikte: Forschungsunterstützung (RCT): AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk. Mitgliedschaft in Beratungsgremien: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi. Vortragstätigkeit: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk.

H. H. Klein erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Beratungsgremium: Janssen Cilag, Boehringer Ingelheim, Novartis; Vortragshonorar: Berlin-Chemie.

D. Müller-Wieland erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Mitglied im Advisory Board und Vortragshonorare in den letzten 3 Jahren von folgenden Firmen: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi.

M. A. Nauck erklärt als Mitautor folgende potenzielle Interessenkonflikte: Mitgliedschaft in Beratungsgremien oder Beraterhonorare: Berlin Chemie, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Regor, ShouTi (Gas-herbrum); Vortragshonorare: Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Medscape, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Forschungsunterstützung: Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk.

T. Wiesner ist Mitglied in den jeweiligen Advisory Boards und erhielt Vortragshonorare von folgenden Firmen: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Sanofi, Berlin Chemie; Novo Nordisk.

E. Siegel erklärt als Mitautor, dass er während der letzten 3 Jahre keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen in Bezug auf das Manuskript hatte.

## Literatur

- [1] Nationale VersorgungsLeitlinien. NVL-2-Diabetes – Teilpublikation, 3. Aufl. Mai 2023. Im Internet: [www.leitlinien.de/themen/diabetes](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes)
- [2] Heidemann C, Christa Scheidt-Nave C. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-050
- [3] Schmidt C, Reitzle L, Dreß J et al. Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus – Referenzbewertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten. *Bundesgesundheitsbl* 2020; 63: 93–102
- [4] Tönnies T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, Hrsg. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022*. Mainz: Verlag Kirchheim; 2021: 9–15
- [5] Tönnies T, Hoyer A, Brinks R et al. Spatio-temporal trends in the incidence of type 2 diabetes in Germany—analysis of the claims data of 63 million persons with statutory health insurance from 2014 to 2019. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 173–179
- [6] Tönnies T, Hoyer A, Brinks R et al. Spatio-temporal trends in the incidence of type 2 diabetes in Germany—analysis of the claims data of 63 million persons with statutory health insurance from 2014 to 2019. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 173–179
- [7] Rosengren A, Dikaiou P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 425–437
- [8] Dziopa K, Asselbergs FW, Grattton J et al. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes: a comparison of 22 risk scores in primary care settings. *Diabetologia* 2022; 65: 644–656
- [9] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645
- [10] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. HbA1c-Messung in Deutschland: Ist die Qualität ausreichend für Verlaufskontrolle und Diagnose? *Diabetologie* 2018; 13: 46–53
- [11] Landgraf R, Nauck M, Freckmann G et al. Fallstricke bei der Diabetesdiagnostik: Wird zu lax mit Laborwerten umgegangen? *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 1549–1555
- [12] Pleus S, Tytko A, Landgraf R et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2023. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S100–S113
- [13] Landgraf R. HbA1c in der Diabetesdiagnostik. *Der Goldstandard?* *Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [14] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369
- [15] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A. German Diabetes Study Group et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [16] Dennis JM, Shields BM, Henley WE et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 442–451
- [17] Elwyn G, Vermunt NPCA. Goal-based shared decision-making: developing an integrated model. *J Patient Exp* 2020; 7: 688–696
- [18] Wang R, Song Y, Yan Y et al. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 193–199
- [19] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. for the ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
- [20] Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S330–S336
- [21] Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterielle Hypertonie. *Diagnostik und Therapie*. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 557–568
- [22] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2199–2269
- [23] Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104
- [24] Nationale Versorgungs-Leitlinien. Hypertonie. Version 1.0, AWMF-Register-Nr. nvl-009. Im Internet: <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie>
- [25] Han H, Cao Y, Feng C et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care* 2022; 45: 319–329
- [26] Zhang Y, Pan XF, Chen J et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020; 63: 21–3316
- [27] Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19: 10–27
- [28] Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e18–e43
- [29] Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme 2018. Im Internet: [www.leitlinien.de/nvl/diabetes/schulungsprogramme](http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/schulungsprogramme)
- [30] Hermanns N, Ehrmann D, Shapira A et al. Coordination of glucose monitoring, self-care behaviour and mental health: achieving precision monitoring in diabetes. *Diabetologia* 2022; 65: 1883–1894
- [31] Sherr JL, Heinemann L, Fleming A et al. Automated insulin delivery: benefits, challenges, and recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. *Diabetologia* 2023; 66: 3–22
- [32] Oliver N, Chow E, Luk AOY et al. Applications of continuous glucose monitoring across settings and populations: Report from the 23<sup>rd</sup> Hong Kong diabetes and cardiovascular risk factors—East meets west symposium. *Diabetic Medicine* 2023; 40: e15038

- [33] Daly A, Howorka R. Technology in the management of type 2 diabetes – present status and future prospects. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1722–1732
- [34] Di Molfetta S, Caruso I, Cignarelli A et al. Professional continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 1301–1310
- [35] Forouhi NG, Misra A, Mohan V et al. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018; 361: k2234
- [36] Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A et al. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med* 2019; 67: 1–55
- [37] Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 726–736
- [38] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition therapy for adults with Diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [39] Hauner H. Evidenz in der Ernährungstherapie des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2021; 17: 687–696
- [40] Tombeck A. Rolle der Ballaststoffe in der Ernährung von Menschen mit Typ-2-Diabetes. *Info Diabetologie* 2023; 17: 31–36
- [41] Carlström M, Larsson SC. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev* 2018; 76: 395–417
- [42] Di Maso M, Boffetta P, Negri E et al. Caffeinated Coffee Consumption and Health Outcomes in the US Population: A Dose–Response Meta-Analysis and Estimation of Disease Cases and Deaths Avoided. *Adv Nutr* 2021; 12: 1160–1176
- [43] Larsson SC, Woolf B, Gill D. Appraisal of the causal effect of plasma caffeine on adiposity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: two sample mendelian randomisation study. *BMJ* 2023; 2: e000335
- [44] Chester B, Babu JR, Greene MW et al. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3188
- [45] Naude CE, Brand A, Schoonees A et al. Low-carbohydrate versus balanced carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1: CD013334
- [46] Patikorn C, Roubal K, Sajesh KV et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes. An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2139558
- [47] Uldal S, Clemmensen KKB, Persson F et al. Is Time-Restricted Eating Safe in the Treatment of Type 2 Diabetes? A Review of Intervention Studies. *Nutrients* 2022; 14: 2299
- [48] Shan Z, Wang F, Li Y et al. Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 142–153
- [49] Churuangsu C, Hall J, Reynolds A et al. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2022; 65: 14–36
- [50] The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 965–985
- [51] Salas-Salvado J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 777–788
- [52] Thackrey E, Chen J, Martino CR et al. The effects of diet on weight and metabolic outcomes in patients with double diabetes: A systematic review. *Nutrition* 2022; 94: 111536
- [53] Kempf K, Altpeter B, Berger J et al. Efficacy of the telemedical lifestyle intervention program TeLiPro in advanced stages of type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 863–871
- [54] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 344–355
- [55] Adipositas – Prävention und Therapie. AWMF-Register Nr. 050-001.
- [56] Cassidy S, Trenell M, Stefanetti RJ et al. Physical activity, inactivity and sleep during the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabetic Medicine* 2023; 40: e15010
- [57] Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S et al. Adipositas und Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S305–S313
- [58] Yang D, Yang Y, Li Y et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 313–321
- [59] Tarp J, Stole AP, Blond K et al. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 2019; 62: 1129–1142
- [60] Liu Y, Ye W, Chen Q et al. Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 140
- [61] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54: 353–368
- [62] Esefeld K, Kress S, Behrens M et al. Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetol Stoffwechs* 2021; 16 (Suppl 2): S299–S307
- [63] Jabardo-Camprubí G, Donat-Roca R, Sitjà-Rabert M et al. Drop-out ratio between moderate to high-intensity physical exercise treatment by patients with, or at risk of, type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav* 2020; 215: 112786
- [64] Villafranca Cartagena M, Tort-Nasarre G, Rubinat Arnaldo E. Barriers and Facilitators for Physical Activity in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5359
- [65] MacDonald CS, Ried-Larsen M, Soleimani J et al. A systematic review of adherence to physical activity interventions in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2021; 37: e3444
- [66] Thomsen S, Kristensen GDW, Jensen NWH et al. Maintaining changes in physical activity among type 2 diabetics – A systematic review of rehabilitation interventions. *Scand J Med Sci Sports* 2021; 31: 1582–1591
- [67] Pan A, Wang Y, Talaei M et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 958–996
- [68] Kar D, Gillies C, Nath M et al. Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019; 56: 839–850
- [69] Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. S3-Leitlinie Langversion AWMF-Register Nr. 076-006.
- [70] Tabakatlas Deutschland 2020. Im Internet: [www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020\\_dp.pdf](http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020_dp.pdf)
- [71] Concato J, Corrigan-Curay J. Real-World Evidence – Where Are We Now? *N Engl J Med* 2022; 386: 1680–1682
- [72] Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM et al. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2020; 43: 250–260
- [73] Khunti K, Gomes MB, Pocock S et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 427–437
- [74] Matthews DR, Paldánus PM, Proot P. VERIFY study group et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin

- versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519–1529
- [75] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol* 2021; 12: 645617
- [76] Gallwitz B, Giorgino F. Clinical Perspectives on the Use of Subcutaneous and Oral Formulations of Semaglutide. *Front Endocrinol* 2021; 12: 645507
- [77] Zaazoue MS, Hamdallah A, Helmy SK et al. Semaglutide for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and network meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Diabetes Metab Syndr* 2022; 16: 102511
- [78] Alhindi Y, Avery A. The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A systematic review and network meta-analysis. *Contemp Clin Trials Commun* 2022; 28: 100944
- [79] Gough SC, Bode B, Woo V et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 885–893
- [80] Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763–2773
- [81] Montvida O, Klein K, Kumar S et al. Addition of or switch to insulin therapy in people treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A real-world study in 66 583 patients. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 108–117
- [82] Gomez-Peralta F, Al-Ozairi E, Jude EB et al. Titratable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1445–1452
- [83] Edelman S, Cassarino D, Kayne D et al. Treatment persistence and adherence in people with type 2 diabetes switching to iGlarLixi vs free-dose combinations of basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28: 958–968
- [84] Champlain JM. Practical Considerations for Use of Insulin/Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combinations in Older Adults With Type 2 Diabetes. *J Fam Pract* 2022; 71 (6): S34–S39
- [85] Mehta R, Billings LK, Liebl A et al. Transitioning from basal-bolus or premix insulin therapy to a combination of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2022; 39: e14901
- [86] Risovic I, Dumanovic MS, Bojic M et al. Direct comparison two fixed-ratio combination glucagon-like peptide receptor agonist and basal insulin on glycemic and non glycemic parameters in type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2023; 23: 28
- [87] Home PD, McCrimmon RJ, Rosenstock J et al. SoliMix trial investigators. Findings for iGlarLixi versus BIAsp 30 confirmed in groups of people with type 2 diabetes with different biomedical characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 656–663
- [88] Visolyi GÁ, Domján BA, Svébis MM et al. Comparison of Efficacy and Safety of Commercially Available Fixed-Ratio Combinations of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Glargine/Lixisenatide: A Network Meta-analysis. *Can J Diabetes* 2023; 47: 368–377
- [89] Daly AB, Boughton CK, Nwoko M et al. Fully automated closed-loop insulin delivery in adults with type 2 diabetes: an open-label, single-center, randomized crossover trial. *Nat Med* 2023; 29: 203–208
- [90] Karol AB, O'Malley G, Fallurin R et al. Automated Insulin Delivery Systems as a Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Endocr Pract* 2023; 29: 214–220
- [91] Davis GM, Peters AL, Bode BW et al. Safety and Efficacy of the Omnipod 5 Automated Insulin Delivery System in Adults With Type 2 Diabetes: From Injections to Hybrid Closed-Loop Therapy. *Diabetes Care* 2023; 46: 742–750
- [92] Averna M, Catapano AL. One year after the ESC/EAS guidelines on cholesterol control. What's the new evidence? What's missing? *Eur J Intern Med* 2022; 95: 1–4
- [93] Mengden T, Weisser B. Therapieüberwachung bei arterieller Hypertonie. *Dtsch Arztebl* 2021; 118: 473–478
- [94] Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; 378: 1509–1520
- [95] ESC/ESH Guidelines 2018. Management der arteriellen Hypertonie. Im Internet: [www.dgk.de](http://www.dgk.de)
- [96] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S125–S150
- [97] The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116
- [98] The SPRINT Research Group. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921–1930
- [99] Busch M, Wanner C, Wolf G. KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung – Update 2022. *Nephrologie* 2023; 18: 160–170
- [100] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S191–S202
- [101] Merker L, Bautsch BW, Ebert T et al. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S342–S347
- [102] The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group\* and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 1788–1801
- [103] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845–854
- [104] Giugliano D, Longo M, Signoriello S et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 42
- [105] Mannucci E, Gallo M, Giaccari A et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 444–453
- [106] Zhang Y, Jiang L, Wang J et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 232
- [107] Singh AK, Singh A, Singh R et al. Finerenone in diabetic kidney disease: A systematic review and critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr* 2022; 16: 102638
- [108] Shi Q, Nong K, Vandvik PO et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023; 381: e074068
- [109] Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S324–S329
- [110] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025.

#### Anamnese und klinische Untersuchungen

► **Tab. 1** Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Anamnese/Untersuchung	
Anamnese: Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übergewicht/Adipositas</li> <li>▪ hoher Blutdruck</li> <li>▪ Fettstoffwechselstörungen</li> <li>▪ Fettleber</li> <li>▪ Durst</li> <li>▪ häufiges Wasserlassen</li> <li>▪ ungewollte Gewichtsabnahme</li> <li>▪ Infektionsneigung – insbesondere Entzündungen der Haut oder Schleimhäute</li> <li>▪ Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche</li> <li>▪ körperliche Inaktivität</li> <li>▪ Medikamenteneinnahme (z. B. Glukokortikoide, Psychopharmaka)</li> <li>▪ Übermäßiger Alkoholkonsum</li> <li>▪ Rauchen</li> <li>▪ depressive Verstimmung</li> <li>▪ Belastungsdyspnoe</li> <li>▪ NYHA-Klasse?</li> <li>▪ Angina-Symptomatik</li> <li>▪ Claudicatio intermittens (Gehstrecke)</li> <li>▪ Kognitive Einschränkungen (u. a. Störungen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit)</li> <li>▪ Sehstörungen, Retinopathie</li> <li>▪ Parodontose/Parodontitis</li> <li>▪ erektile Dysfunktion</li> <li>▪ Geburt von Kindern &gt;4000 g</li> </ul>
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes</li> <li>▪ Übergewicht</li> <li>▪ Bluthochdruck</li> <li>▪ Fettstoffwechselstörungen</li> <li>▪ Retinopathie</li> <li>▪ Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz)</li> <li>▪ Schlaganfall</li> <li>▪ Nierenerkrankung</li> <li>▪ Amputation</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Größe</li> <li>▪ Gewicht (BMI)</li> <li>▪ Taillenumfang (in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und oberem Beckenkamm bei mittlerer Atemlage)</li> <li>▪ kardiovaskuläres System</li> <li>▪ Abdominalorgane</li> <li>▪ Urogenitalsystem</li> <li>▪ Hypertonie</li> <li>▪ Ödeme (z. B. Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung)</li> <li>▪ periphere Arterien, Pulsstatus [1]</li> <li>▪ peripheres Nervensystem [2]</li> <li>▪ Haut</li> <li>▪ Mundgesundheit (Parodontose, Parodontitis)</li> <li>▪ Augenuntersuchungen [3]</li> <li>▪ Fußuntersuchungen [4]</li> </ul>

► **Tab. 1** (Fortsetzung)**Anamnese/Untersuchung**

Laborwerte fakultativ GAD-Antikörper bei schwieriger Abgrenzung zum Typ-1-Diabetes bzw. LADA sowie Insulin oder besser C-Peptid (mit HOMA2-B und HOMA2-IR) bei unklarer Differenzialdiagnose bzw. zur näheren Subtypisierung, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt (siehe auch die Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ in diesem Supplement)

- Plasmaglukose
- Blutbild
- HbA<sub>1c</sub>
- Kreatinin/eGFR
- Kalium
- Lipidprofil (Gesamt-, HDL, non-HDL-Cholesterin, Triglyceride)
- Gamma-GT
- AST
- ALT [5]
- Bestimmung des (FIB-4 Index) [5]
- Harnsäure [6]
- Urinanalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Glukosewerten; bei SGLT2-Inhibitor-Therapie auch bei Plasmaglukosewerten <250 mg/dl [13,9 mmol/l])

technische Untersuchungen

- Ruhe- und Belastungs-EKG [7,8]
- Echokardiografie mit oder ohne pharmakologische Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG; Frage nach Herzinsuffizienz (HFpEF/HFrEF)
- Abdomen-Sonografie (Fettleber u. a.)
- augenärztliche Untersuchung
- Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

BMI: Body-Mass-Index; GAD: Glutamatdecarboxylase; LADA: Late onset autoimmune diabetes in the adult; HOMA2-B: homeostatic model assessment 2-beta-cell function; HOMA2-IR: homeostatic model assessment 2 insulin resistance; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL: High-Density-Lipoprotein; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; FIB-4: Fibrosis-4; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2; EKG: Elektrokardiogramm; HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction.

**Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes**► **Tab. 2** Monitoring von Menschen mit Typ-2-Diabetes.**Anamnese/Untersuchung/Screening**

Anamnese

- Diabetesdauer
- Gewicht/BMI, ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht)
- Blutdruck
- Fußstatus
- bisherige Therapie (möglichst vollständiger Medikationsplan)
- körperliche Aktivität
- Ernährungsgewohnheiten
- Rauchen
- durchgeführte Diabetesschulung, Selbstkontrolle der Blutglukose
- Hypoglykämien (Frequenz und Schwere)
- Angstzustände
- Depression
- erektile Dysfunktion

körperliche Untersuchungen

- Gewicht
- Blutdruck
- kardiovaskuläres System
- Lungen
- Mundgesundheit (Parodontose/Parodontitis)
- Untersuchung der Injektionsstellen
- Untersuchung der FGM-/CGM-Einstich- oder Implantationsstellen

► **Tab. 2** (Fortsetzung)

Anamnese/Untersuchung/Screening	
Laborwerte	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HbA<sub>1c</sub></li> <li>▪ Kreatinin-Clearance (eGFR)</li> <li>▪ Lipidprofil einschließlich LDL-, HDL-Cholesterin</li> <li>▪ Harnsäure</li> <li>▪ BNP bzw. NT-proBNP</li> <li>▪ Bestimmung des FIB-4 Index (Fettleber?)</li> <li>▪ Urinanalysen inkl. Albuminurie (UACR: Albumin im Urin mg/g Kreatinin), Ketonkörper im Urin oder Blut (nur bei hohen Blutglukosewerten; evtl. bei SGLT2-Inhibitor-Therapie)</li> </ul>
Screening auf diabetische Neuropathie [2, 10]	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung 1 × jährlich auf eine sensomotorische und autonome Neuropathie untersucht werden
Screening auf Fußläsionen [4, 10]	Menschen mit Typ-2-Diabetes und keinen klinischen Befunden einer sensomotorischen Neuropathie sollen mindestens 1 × jährlich auf Fußläsionen untersucht werden. Liegen bereits klinische Befunde einer sensomotorischen Neuropathie vor, sollen regelmäßige Untersuchungen auf Fußläsionen alle 3–6 Monate erfolgen.
Screening auf eine Nephropathie [9,10]	Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll mindestens 1 × jährlich auf eine Albuminurie untersucht werden, da dies eine wesentliche zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt. Zusätzlich soll die eGFR bestimmt werden, wobei sich die Frequenz der Messung nach dem Stadium der Nierenerkrankung und möglichen renalen Komplikationen (renal toxische Substanzen, Kontrastmittel, Hypovolämie) richtet.
Screening auf Netzhautkomplikationen [3, 10]	<p>Ein augenärztliches Screening soll durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung (Erstuntersuchung)</li> </ul> <p>Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) 2 Jahre,</li> <li>▪ für alle anderen Risikokonstellationen 1 Jahr betragen.</li> </ul> <p>Sind der Augenärztin/dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient von ihr/ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorläge. Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen (= ophthalmologisches Risiko) sollen je nach Befund jährlich oder häufiger untersucht werden. Bei neu auftretenden Symptomen wie Sehverschlechterung, verzerrtes Sehen, Verschwommensehen und/oder „Rußregen“ vor den Augen soll zeitnah eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.</p>
Abschätzung des makro- und mikro-vaskulären Gesamtrisikos	Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen mindestens 1 × jährlich auf vaskuläre Risiken (Hypertonie) untersucht und der Raucherstatus erfragt werden. Darüber hinaus sollen HbA <sub>1c</sub> , Lipide, Harnsäure und Kreislaufparameter (Blutdruckmessung sowie Pulsmessung an verschiedenen Orten) kontrolliert und eine Mikro-/Makroalbuminurie ausgeschlossen bzw. quantifiziert werden. Erfassung von Symptomen und Laborwerten für eine Herzinsuffizienz mindestens 2 × jährlich.

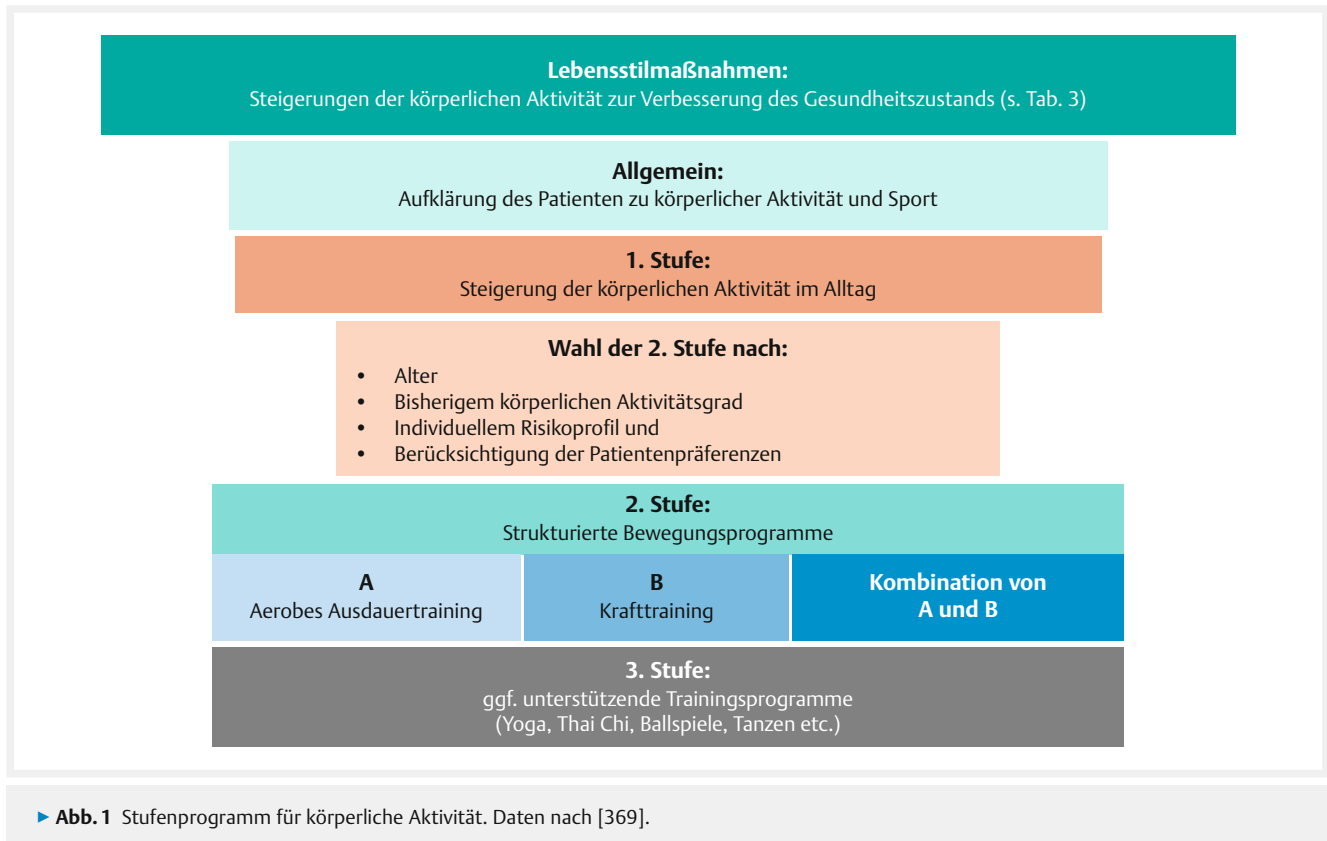
BMI: Body-Mass-Index; FGM: Flash Glucose Monitoring; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; BNP: Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP: n-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid; FIB-4: Fibrosis-4; SGLT-2: sodium-glucose linked transporter 2.

## Körperliche Bewegung

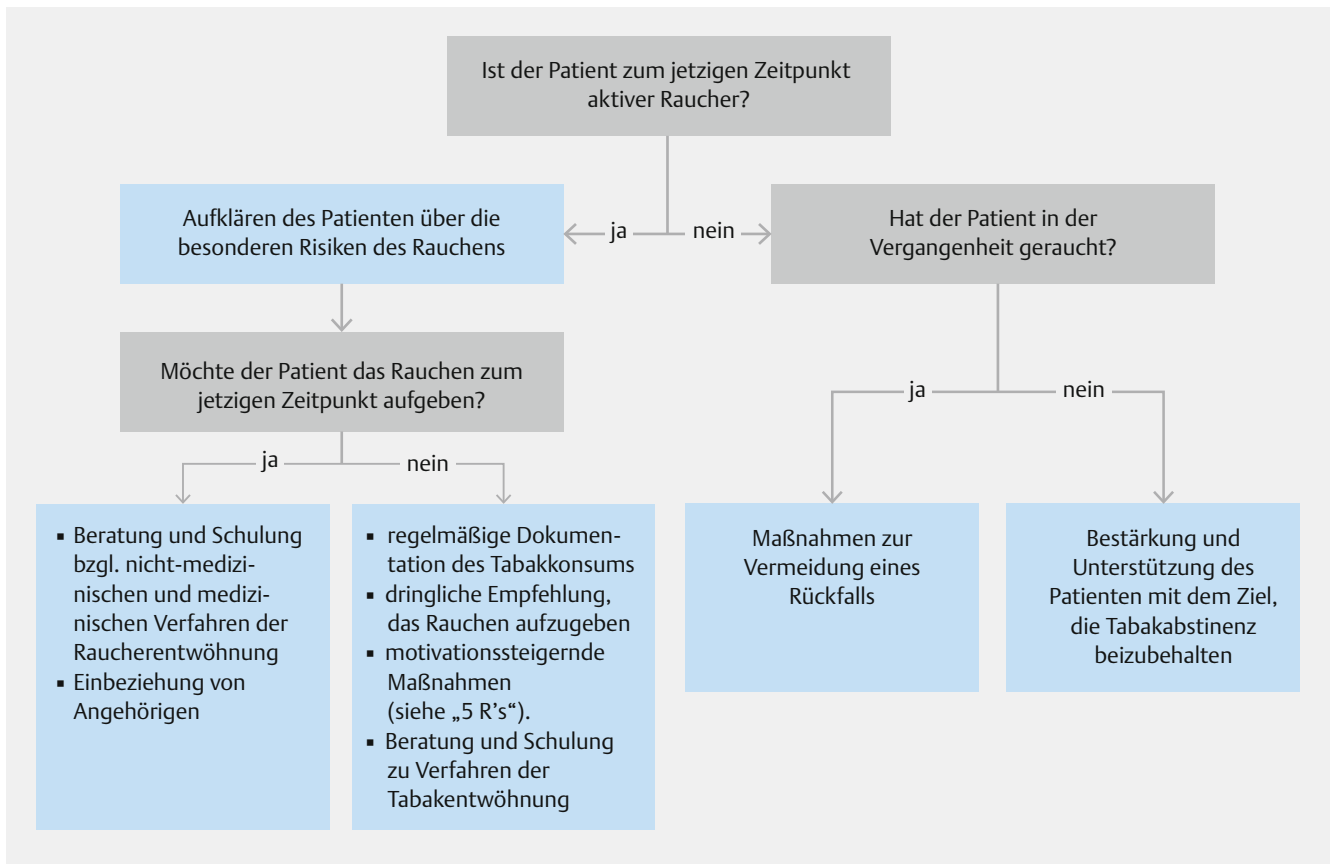
Diese hat insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes bei regelmäßiger Durchführung einen hohen Stellenwert. Daten nach [10–22].

► **Tab. 3** Vorteile einer regelmäßigen körperlichen Aktivität.

- senkt den Blutdruck
- senkt die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung
- verbessert die Dyslipidämie
- reduziert das kardiovaskuläre Risiko
- verringert die Insulinresistenz
- unterstützt eine Gewichtsabnahme
- verbessert die Fließeigenschaften des Blutes
- senkt das Thromboserisiko
- lindert chronische Schmerzen
- beugt bestimmten Krebserkrankungen vor
- stärkt das Immunsystem
- stärkt das Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit und somit das Selbstbewusstsein
- hebt die Stimmungslage und reduziert Stress
- fördert die Beweglichkeit und die Koordination insbesondere bei älteren Menschen
- fördert das allgemeine Wohlbefinden







► **Abb. 2** Algorithmus zum Vorgehen beim Rauchen. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. DOI: 10.6101/AZQ/000213 [rerif].

## Kritische Darstellung der einzelnen antidiabetischen Pharmaka

### Metformin

Aufgrund seiner guten Effektivität, den  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert zu senken, des bekannten Sicherheitsprofils, der Zulassungsbedingungen mit anderen Substanzen mit positiven Effekten in kardiovaskulären Outcome-Studien, der Hinweise auf seine möglicherweise positiven Effekte auf häufige Karzinome, der langen Erfahrung und der geringen Kosten ist Metformin weiterhin das Antidiabetikum der ersten Wahl zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes. Vorteilhaft sind zudem das geringe Hypoglykämierisiko (cave: gleichzeitiger Alkoholkonsum) und der vorteilhafte Effekt, das Gewicht leicht zu senken. Die Indikation als Mono- und in Kombinationstherapie mit Metformin wurde aufgrund umfangreicher Publikationen im Februar 2017 erweitert [23]:

- Patienten können bis zu einer Nierenfunktionseinschränkung Grad 3b (eGFR bis 30 ml/min.) mit Metformin behandelt werden, wenn keine anderen Kontraindikationen vorliegen.
- Maximale Tagesdosis ist 1000 mg (500-0-500 mg) bei einer eGFR von 30–44 ml/min. Bei dieser eGFR sollte eine Metformin-Therapie möglichst nicht neu begonnen werden.
- Maximale Tagesdosis ist 2000 mg bei einer eGFR von 45–59 ml/min.
- Sicherheitshalber kann bei einer eGFR von 30–44 ml/min. eine Dosisreduktion auf 500 mg täglich durchgeführt werden, da sich die eGFR gerade in diesem Bereich insbesondere bei älteren Menschen mit einer Exsikkose oder durch nierentoxische Pharmaka akut verschlechtern kann.

Für und Wider einer Metformin-Therapie bei der eGFR von 30–44 ml/min. sollten dem Patienten unbedingt erläutert werden.

In der bevölkerungsbasierten großen Studie mit 75 413 Patienten des Geisinger-Health-Systems erfolgte eine Analyse aller Patienten in Bezug auf Hospitalisierung wegen einer Azidose. Es konnten 2335 Hospitalisierungen wegen einer Azidose im Zeitraum von 2004 bis 2017 (mediane Follow-up 1–84 Zeit von 5,7 Jahre) gefunden werden. In diesem klinischen Real-World-Setting war Metformin im Vergleich zu anderen Antidiabetika (ausgenommen Insulin) nur dann mit einer Laktatazidose assoziiert, wenn die eGFR < 30 ml/min. war [24].

Was klinische Endpunkte betrifft, ist die Datenlage trotz der häufigen Anwendung von Metformin nicht gesichert. Es finden sich positive Daten aus der UKPDS bei einer relativ kleinen Zahl übergewichtiger Patienten und aus mehreren kleinen Studien. In einer kürzlichen Metaanalyse wurden weder signifikante positive noch negative Effekte von Metformin auf kardiovaskuläre Endpunkte gefunden [25]; allerdings räumen die Autoren ein, dass auch für die Metaanalyse die Zahlen zu gering sind und eine große kontrollierte Studie nötig wäre (die sicherlich nicht zu erwarten ist), um die Frage zu klären. Entsprechend gibt es auch keine Hinweise für einen Vorteil von Metformin für eine bestimmte Kombinationstherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte und Gesamtmortalität [25–28]. Im Gegensatz zur NVL Typ-2-Diabetes und den aktuellen Consensus Statements der ADA und EASD hat die European Society of Cardiology Guidelines die primäre Therapie mit Metformin ersetzt durch SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA

bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und bereits arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, da es für Metformin bei diesem Kollektiv keine kardiovaskuläre Endpunktstudie gibt. Die ESC argumentiert, dass bei Patienten mit ASCVD etc. evidenz-basierte Therapiestrategien eingesetzt werden sollten (unabhängig/zusätzlich von/zu begleitenden Glukose-senkenden Medikamenten). Daher sollte bei neu-diagnostizierten oder Drug-naiven Patienten ein Beginn der Behandlung mit GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmern (evtl. zugleich mit Metformin) erfolgen. Subanalysen von Endpunktstudien mit SGLT2-Inhibitoren und/oder GLP-1-RAs zeigen, dass die Einnahme von Metformin auf den kardioprotektiven Effekt dieser Substanzen keinen modulierenden Einfluss hat. [29]. Entsprechend den Empfehlungen der NVL Typ-2- Diabetes [1] und dem ADA/EASD-Consensus empfiehlt die DDG weiterhin, bei Verträglichkeit und Beachtung der Kontraindikationen für Metformin, mit Metformin als Primärtherapie zu beginnen und bei klinischer Indikation (manifeste kardiovaskuläre und renale Erkrankungen oder Patienten mit einem hohen kardialen oder kardio-renalen Risiko (Teil 1; Tab. 3, 4) frühzeitig/gleichzeitig eine Kombinationstherapie mit SGLT2-Inhibitoren und/oder GLP1-RA zu starten. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass Metformin allein keinen signifikanten Vorteil gegenüber anderen Glukose-senkenden Medikamenten oder Placebo in Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen besitzt [30]. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 21 Jahren fanden sich im Diabetes Prevention Program und der Diabetes Prevention Program Outcome-Studie keine positiven Effekte von Metformin auf Gesamt-, kardiovaskuläre und Krebs-Sterblichkeit [30]. In Deutschland steht ein retardiertes Metforminpräparat (XR = extended release) zur Verfügung, das nur einmal am besten abends einzunehmen ist und daher offenbar mit einer besseren Verträglichkeit und Therapie-Adhärenz verbunden ist [31]

Metformin gewinnt derzeit aufgrund interessanter pleiotroper Effekte, die Änderungen des Epigenoms und der Genexpression beeinflussen und so potenziell protektiv u. a. gegen Karzinome wirken sollen, großes Interesse [32–43].

Eine aktuelle nationale prospektive Register-Studie aus Dänemark (Zeitraum 1997–2016) fand, dass eine präkonzeptionelle Metformin-Therapie bei Vätern mit einer signifikanten Häufung insbesondere von männlichen genitalen Geburtsfehlern assoziiert war. Eine Bestätigung aus anderen Ländern und insbesondere auch Daten zur Kausalität von diesen Defekten mit Metformin stehen aus [44].

### Metformin und COVID-19

Eine Reihe von Analysen hat gezeigt, dass bei Menschen mit Diabetes unter einer prästationären Metformintherapie eine stationär behandelte COVID-19-Infektion mit einer signifikant geringeren Mortalität assoziiert ist [45–48]. Dies konnte in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt werden, bei der eine signifikante Reduktion der Odds Ratio für Mortalität bei COVID-19-Patienten mit Diabetes unter einer Therapie mit Metformin im Vergleich zu nicht mit Metformin Therapierten gefunden wurde: OR 0,62; 95 %-KI: 0,43–0,89 [49]. In den Untersuchungen wurden die Confounder z. T. nicht oder nur unzureichend berücksichtigt. Solange keine kontrollierten Studien vorliegen, ist daher bei schwerkranken, mit

COVID-19 infizierten stationären Patienten wegen der Gefahr von Azidosen größte Vorsicht geboten, Metformin einzusetzen bzw. eine Metforminbehandlung beizubehalten [50].

*Zusammenfassung zur Therapie mit Metformin:*

- Die Nierenfunktion muss regelmäßig kontrolliert werden (alle 3–6 Monate). Cave: Metformin muss sofort abgesetzt werden, wenn die eGFR auf  $< 30$  ml/min. fällt.
- Vorsicht bei Erkrankungen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen (z. B. akute Verschlechterung der Nierenfunktion infolge Gastroenteritis, respiratorische Insuffizienz, akute Erkrankungen und Infektionen oder nichtsteroidale Antiphlogistika).
- Vorsicht bei der Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorblockern, Diuretika, zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.
- Bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln vor interventionellen oder größeren chirurgischen Eingriffen sollte Metformin vorher abgesetzt und mit der Wiederaufnahme der Einnahme erst 48 Stunden nach dem Eingriff begonnen werden, jedoch nur, wenn die eGFR postoperativ  $> 30$  ml/min ist und der Patient wieder oral Nahrung aufnehmen kann.
- Bei kardiovaskulären und renalen Hochrisikopersonen oder Menschen mit manifesten kardierenalen Erkrankungen ist größte Vorsicht geboten.

## Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe werden seit Jahrzehnten eingesetzt, da sie die Blutglukose effektiv senken, gut verträglich und kostengünstig sind. Sulfonylharnstoffe führen meist zu einer moderaten Gewichtszunahme.

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Insulinsekretion durch Inhibierung der Kaliumkanäle der  $\beta$ -Zellen glukoseunabhängig zu steigern, besitzen sie unter allen oralen Antidiabetika das höchste Hypoglykämiepotenzial mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Polypharmazie. Sulfonylharnstoffe sind bei nachlassender Nierenfunktion (eGFR  $< 30$  ml/min.) mit der Ausnahme von Gliclazid und Gliquidon weitgehend kontraindiziert. Wegen der starken Gefährdung der Patienten insbesondere mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen durch schwere Hypoglykämien sollten Sulfonylharnstoffe bei diesen Menschen nicht eingesetzt werden.

Günstige Effekte auf mikrovaskuläre Endpunkte fanden sich in der UKPDS mehr als 6 Jahre nach Therapiebeginn für Chlorpropamid und Glibenclamid (hauptsächlich reduzierte Rate an Photokoagulation bei Retinopathie). In der ADVANCE-Studie fanden sich für Gliclazid positive Effekte auf mikrovaskuläre Komplikationen vornehmlich durch Reduktion einer Nephropathie [51, 52].

In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten CAROLINA-Studie (mittlere Beobachtungszeit 6,3 Jahre, in jedem Studienarm ca. 3000 Patienten; in beiden Studienarmen litten bereits zu Studienbeginn 42 % der Teilnehmer an klinisch manifesten kardiovaskulären Komplikationen) erfolgte ein Vergleich zwischen Linagliptin (5 mg/d) und Glimperid (1–4 mg/d) in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte, Hypoglykämien und Gewichtsverlauf. Es zeigte sich kein Unterschied beim Vergleich der beiden Studienarme für 3P-MACE, 4P-MACE, Gesamt- und kardiovaskuläre Morbidi-

tät und Mortalität bei insgesamt vergleichbarem HbA<sub>1c</sub>-Wert [53]. Der Gewichtsverlauf war unter Linagliptin günstiger im Vergleich zu Glimperid (–1,54 kg), und die Raten aller, der moderaten, schweren und hospitalisierungsnotwendigen Hypoglykämien, waren signifikant niedriger unter Linagliptin im Vergleich zu Glimperid in allen Dosierungen zwischen 1 und 4 mg (1 mg: HR 0,23; 95 %-KI 0,21–0,26;  $p < 0,0001$ , 2 mg: HR 0,18; 95 %-KI 0,15–0,21;  $p < 0,0001$ , 3 mg: HR 0,15; 95 %-KI 0,08–0,29;  $p < 0,0001$ , 4 mg: HR 0,07; 95 %-KI 0,02–0,31;  $p = 0,0004$ ). Die Autoren folgerten aus den Daten der CAROLINA-Studie, dass es außer den geringeren Kosten für Glimperid keine Gründe gibt, Glimperid bevorzugter als Linagliptin in der antidiabetischen Therapie einzusetzen [53].

In mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien, in einer großen randomisierten, pragmatischen Studie, Analysen aus Registerdaten und deren Metaanalysen sowie Cochrane-Reviews zeigte sich, dass Sulfonylharnstoffe keine Vorteile im Hinblick auf makrovaskuläre Endpunkte haben, weder in der Mono- noch in einer Kombinationstherapie. Es wurde eher eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben [54–63]. In einer Krankenhaus-basierten Beobachtungsstudie (Register der American Heart Association; Outcome-Daten nach 12 Monaten) fand sich bei älteren Menschen mit Diabetes (Alter: 68–82 Jahre), die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden und entweder Metformin oder einen Sulfonylharnstoff (SH) erhielten, eine Assoziation der SH-Therapie mit einer höheren Mortalität und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz. Dies galt insbesondere für Menschen mit einer EF  $\leq 40$  % [64]. In dem systematischen Review und Metaanalyse von Volke et al. [65] wurden in 31 Studien mit 26 204 Patienten 11 711 Patienten unter Sulfonylharnstoffen mit 14 493 unter Vergleichsmedikationen wie Gliptine, Metformin, SGLT 2-Hemmern und Liraglutid) verglichen. Sulfonylharnstoffe waren mit einer höheren Odds Ratio für Gesamtmortalität (OR 1,32, 95 % CI 1,00–1,75), MACE (OR 1,32, 95 % CI 1,07–1,61), Myokardinfarkt (letal und nichtletal) (OR 1,67, 95 % CI 1,17–2,38) und Hypoglykämien (OR 5,24, 95 % CI 4,20–6,55) assoziiert. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen SHs, wobei Glimperid das beste Risikoprofil aufwies. Dagegen fand sich in einer großen schottischen Kohortenstudie [66], dass SHs als 2. Antidiabetikum bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die unter Metformin schlecht eingestellt waren, im Vergleich zu DPP-4-Hemmern oder Pioglitazon keine höheren Raten für MACE, Herzinsuffizienz, ischämischen Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und Gesamtmortalität aufwiesen. Diese Daten unterstützen den Consensus der ADA/EASD, die SHs als Second line-Medikamente zur Blutglukosesenkung nach Metformin empfehlen, insbesondere in den Gesundheitssystemen, die sich teurere Antidiabetika nicht leisten können [67].

## Repaglinid

Aufgrund eines Beschlusses des G-BA erfolgte ab 01.07.2016 eine umfangreiche Verordnungseinschränkung für Glinide. Die Verordnungseinschränkung lautet: „Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 25$  ml/min. mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika infrage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt

ist.“ Trotz einer ausführlichen evidenzbasierten Stellungnahme (s. a. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen>) gegenüber G-BA und BMG hat der G-BA Beschluss leider ohne entsprechende Evidenz nach wie vor Bestand.

### DPP-4-Hemmer

DPP-4-Hemmer ersetzen in zunehmendem Maße die Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Die Gründe sind ein günstiges Sicherheitsprofil auch bei progredienter Niereninsuffizienz und die gute Verträglichkeit, was insbesondere bei älteren Menschen von großer Wichtigkeit ist. Die Therapieadhärenz und -persistenz der Therapie mit DPP-4-Hemmern (bei 594 138 Patienten) waren trotz der guten Verträglichkeit suboptimal: Nach einem Jahr der Therapie betrug die Adhärenz 56,9% (95%-KI 49,3–64,4) und nach 2 Jahren 44,2% (95%-KI 36,4–52,1) [63].

Bis auf Linagliptin müssen alle im Handel befindlichen DPP-4-Hemmer in der Dosierung an die Nierenfunktion angepasst werden. Zusätzlich zeigen DPP-4-Inhibitoren weitgehend gewichtsneutrale Effekte bei ähnlichem antihyperglykämischem Effekt und niedrigen Hypoglykämieraten. DPP-4-Hemmer scheinen länger eine bessere metabolische Kontrolle auszuüben als Sulfonylharnstoffe (Beobachtungszeitraum 104 Wochen) [68].

Die Ergebnisse der CAROLINA-Studie [53] (siehe Kapitel Sulfonylharnstoffe) wurden in einer Real-World-Studie mit Einschlusskriterien wie bei der CAROLINA-Studie in einem Propensity Score Matching (PSM) untersucht [69]. Es konnten 24 131 Studienpaare für Linagliptin und Glimepirid analysiert werden. Wie in der CAROLINA-Studie fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit.

Die Ergebnisse der RCTs SAVOR TIMI 53® (Saxagliptin [70]), EXAMINE® (Alogliptin [71]), TECOS® (Sitagliptin [72]), CARMELINA (Linagliptin) [73,74] zum Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zeigen in ihrem primären Endpunkt jeweils eine kardiovaskuläre Sicherheit über alle eGFR-Bereiche (< 30 ml/min. → 60 ml/min.) des untersuchten DPP-4-Inhibitors, was sich auch in umfangreichen Reviews und Metaanalysen bestätigte [75–82]. In einer großen US-Datenbank zeigte sich in einem 3-Jahres-Followup, dass DPP-4-Hemmer das Risiko des zusammengesetzten klinischen Endpunktes (eGFR-Abnahme > 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Gesamtmortalität) im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen deutlicher reduzierten, aber weniger effektiv waren als GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren [83].

In einer aktuellen Cochrane Analyse fanden sich für DPP-4-Inhibitoren keine Hinweise für eine signifikante Reduktion für kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,00, 95% CI 0,91–1,09), Myokardinfarkt (OR 0,97, 95% CI 0,88–1,08), Schlaganfall (OR 1,00, 95% CI 0,87–1,14) und Gesamtmortalität (OR 1,03, 95% CI 0,96–1,11). Es zeigte sich auch keine Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,99, 95% CI 0,80–1,23). DPP-4-Inhibitoren waren nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 1,08, 95% CI 0,88–1,33) assoziiert und führten nicht zu einem erhöhten Fraktur-Risiko (OR 1,00, 95% CI 0,83–1,19) oder zu Hypoglykämien (OR 1,11, 95% CI 0,95–1,29) [84].

DPP-4-Inhibitoren sind dennoch nebenwirkungsarme, effektive Antidiabetika, die sehr gut als Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden können, wenn Kontraindikationen zum Ein-

satz von Metformin vorliegen und eine entsprechende Patientenpräferenz besteht. Ein weiterer Vorteil ist, dass DPP-4-Hemmer weitgehend gewichtsneutral agieren, kaum Hypoglykämien induzieren und der Einsatz von Linagliptin auch bei (prä)terminaler Niereninsuffizienz nicht kontraindiziert ist.

Eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war beim Einsatz von DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht, außer für Saxagliptin (SAVOR TIMI 53). In einer umfangreichen Metaanalyse zum Risiko von DPP-4-Inhibitoren im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz oder eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unter Einbeziehung von RCTs und Beobachtungsstudien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Effekt von DPP-4-Hemmern auf eine Herzinsuffizienz ungewiss bleibt (wegen relativ kurzer Beobachtungszeiten und insgesamt schwacher Datengrundlage) [77]. Eine neuere Metaanalyse über Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt in Bezug auf Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz (OR 1,06; 95%-KI 0,96–1,18) und kardiovaskulären Tod [78].

In der GRADE-Studie, in die 5047 Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Metformin eingeschlossen wurden und im Mittel über 5 Jahre unter einem 2. Antidiabetikum (Sitagliptin, Glimepirid, Insulin Glargin, Liraglutide) weiterverfolgt wurden, zeigte sich, dass alle 4 Medikamente zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c führten, wobei die Senkung unter Insulin Glargin und Liraglutid besser war als unter den beiden anderen Antidiabetika [85]. Die Effekte auf mikrovaskuläre Ereignisse (mäßig erhöhte oder stark erhöhte Albuminurie, Änderung der eGFR, periphere Neuropathie) und makrovaskuläre Effekte (MACE, andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Tod) waren zwischen den 4 Studienarmen vergleichbar [86].

Basierend auf Studien zu NAFLD und NASH mit bildgebenden Verfahren und der Leberhistologie zeigten – im Gegensatz zu GLP-1-RAs oder SGLT2-Hemmern – dass DPP-4-Hemmer keinen signifikanten Benefit bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und NAFLD haben [87]. In einer Metaanalyse berichteten Kumar et al. [88] über Verbesserungen von Transaminasen und der Leberhistologie bei Patienten mit Diabetes und NAFLD vor allem unter Pioglitazon, aber auch unter DPP-4-Hemmern und weiteren neueren Antidiabetika. In der aktuellen S2k-Leitlinie nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen besteht keine Kontraindikation für die Therapie des Diabetes von modernen Antidiabetika und möglicherweise sogar ein günstiger Effekt auf den Verlauf der Lebererkrankung [89].

### DPP-4-Hemmer bei stationären Patienten

Der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes und moderater, relativ stabiler Hyperglykämie zeigte in einer Reihe von RCTs ein gutes Sicherheitsprofil, eine effektive Blutglukosesenkung und ein Einsparen von Insulin bei einer Komedikation mit Insulin [90]. DPP-4-Inhibitoren können möglicherweise das überaktivierte Immunsystem bei Menschen mit einer Sars-CoV-2-Infektion bremsen und so zu einem günstigeren kardiovaskulären Outcome beitragen [91]. Da bisher keine randomisierten Studien vorliegen, liefern die bisher vorliegenden Beobachtungsstudien jedoch keine belastbare Evidenz, DPP-4-

Inhibitoren bei COVID-19-Infektionen einzusetzen [92]. In einer Metaanalyse fand sich unter DPP-4-Inhibitoren ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko bei COVID-19-Infizierten (Odds ratio = 0,58; CI 0,34–0,99) [93]. Dem widerspricht eine nationale Beobachtungsstudie bei 2.851.465 Menschen mit Typ-2-Diabetes. Es wurden in einem Beobachtungszeitraum von 16.02. bis 31.08.2020 aus UK, die die Todesfälle unter antidiabetischer Therapie analysiert: HR (95 % CI) für Metformin war 0,77 (95 % CI 0,73–0,81), Insulin 1,42 (1,35–1,49); für Meglinitinide 0,75 (0,48–1,17); SGLT-2-Hemmer 0,82 (0,74–0,91); Thiazolidinedione 0,94 (0,82–1,07); Sulfonylharnstoffe 0,94 (0,89–0,99); GLP-1-RAs 0,94 (0,83–1,07); DPP-4-Inhibitoren 1,07 (1,01–1,13) und für alpha-Glucosidase-Hemmer 1,26 (0,76–2,09). Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass aufgrund dieser Analysen keine klare Indikation besteht, die glukose-senkenden Medikamente unter COVID-19-Infektionen zu ändern [94]. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse zeigte jedoch, dass Metformin, GLP-1-RAs und SGLT-2-Inhibitoren mit einem geringeren, DPP4-Hemmer jedoch mit einem höheren Mortalitätsrisiko unter COVID-19 assoziiert war. SHs, Glitazone und alpha-Glucosidasehemmer zeigten ein neutrales Verhalten [95].

## Sicherheitsaspekte

In der Metaanalyse der 3 RCTs über DPP-4-Inhibitoren (SAVOR TIMI 53, EXAMINE und TECOS) fand sich eine erhöhte Inzidenz von **akuter Pankreatitis** im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen (Odds Ratio 1,79; 95 %-KI 1,13–2,82;  $p = 0,013$ ), wobei das absolute Risiko einer akuten Pankreatitis insgesamt gering und unter DPP-4-Inhibitoren absolut nur um 0,13 % höher war [96]. In einer neueren Metaanalyse fand sich eine Assoziation zwischen DPP-4-Hemmern und dem Risiko für eine akute Pankreatitis (OR 1,72; 95 %-KI 1,18–2,53). Die Autoren gaben jedoch an, dass die Fallzahl zu gering war, um eine eindeutige Aussage zu machen [97]. Auch die neue Cochrane-Analyse berichtet über ein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreatitiden (OR 1,63, 95 % CI 1,12–2,37) [84]. Daher ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Pankreatitis in der Anamnese oder einem entsprechenden Risiko beim Einsatz der DPP-4-Inhibitoren große Vorsicht geboten.

In einer Reihe von Fällen wurde eine eindeutige Assoziation zwischen einer DPP-4-Hemmer-Therapie und einem **bullösen Pemphigoid** gesehen [98].

Es konnte auch gezeigt werden, dass DPP-4-Inhibitoren nicht mit einer höheren **Karzinomrate** assoziiert sind [99, 100].

DPP-4-Hemmer waren in einer umfangreichen populationsbasierten Studie mit einer deutlich höheren Inzidenz **entzündlicher Darmerkrankungen** bei Typ-2-Diabetes assoziiert (HR 1,75; 95 %-KI 1,22–2,49) [101]. Diese Assoziation war 3–4 Jahre nach der Therapie mit DPP-4-Hemmern am höchsten, wurde danach aber deutlich geringer. Die Assoziation startete 2–4 Jahre nach Beginn der Therapie. In zwei Metaanalysen fanden sich jedoch keine Assoziationen zwischen DPP-4-Hemmern und entzündlichen Darmerkrankungen [102, 103].

In einer Metaanalyse von 82 klinischen Studien mit 104 833 Menschen mit Typ-2-Diabetes wurden die Effekte von Placebo mit nicht Inkretin-Substanzen verglichen. DPP4-Hemmer waren signifikant assoziiert mit einem höheren Risiko für den zusammengesetzten

Endpunkt **Gallenblasen -und Gallenwegserkrankungen** (OR 1,22 (95 % CI 1,04–1,43). Es fand sich unter DPP4-Inhibitoren eine größere Assoziation für das Risiko für eine Cholezystitis (OR 1,43 (1,14–1,79) nicht jedoch für eine Cholelithiasis [104].

In Kombination mit Metformin wurde Sitagliptin vom G-BA ein geringer Zusatznutzen bescheinigt (BAnz AT 29.04.2019). Weder in der Monotherapie noch in einer Kombinationstherapie wurde Saxagliptin jedoch ein Zusatznutzen zuerkannt (BAnz AT 18.01.2017, BAnz AT 13.03.2018 B2). Auch der Kombination von Linagliptin und Empagliflozin bescheinigte der G-BA keinen Zusatznutzen (BAnz AT 24.12.2019 B3).

## SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Sotagliflozin) sind effektive antihyperglykämische Substanzen in der Therapie des Typ-2-Diabetes sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit allen anderen glukosesenkenden Medikamenten.

Ihr Wirkungsprofil ist günstig, auch weil das Hypoglykämierisiko gering ist, die Patienten Gewicht reduzieren und es zu einer klinisch relevanten Absenkung des systolischen Blutdrucks kommt [105–121].

Welche SGLT2-Hemmer in Deutschland mit welcher Indikation und welcher eGFR zugelassen sind zeigt ► **Tab. 4**.

In Deutschland nicht zugelassen oder zurückgezogen: Canagliflozin. Sotagliflozin wurde im März 2022 von der European Commission für die EU zurückgezogen: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynquista-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynquista-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf). Am 26.05.2023 wurde von der FDA Sotagliflozin für die Herzinsuffizienz (HF<sub>r</sub>EF und HF<sub>p</sub>EF) zugelassen.

## Sicherheitsaspekte

Es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für **Genitalinfektionen** unter SGLT2-Hemmern in RCTs [122, 123]. Das relative Risiko der SGLT2-Inhibitoren für Genitalinfektionen war mehr als 3-fach höher gegenüber Placebo (RR 3,37; 95 %-KI 2,89–3,93) und fast 4-fach höher als bei aktiver Vergleichsmedikation (RR 3,89; 95 %-KI 3,14–4,82). Das Risiko für Harnwegsinfekte hingegen wurde durch SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo (RR 1,03; 95 %-KI 0,96–1,11) oder einer aktiven Vergleichstherapie (RR 1,08; 95 %-KI 0,93–1,25) nicht signifikant erhöht. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie einer US-Datenbank fand sich ein etwa 3-fach höheres Risiko für eine Genitalinfektion unter SGLT2-Hemmern im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren, beginnend in den ersten 4 Wochen der Therapie und solange die Therapie fortgesetzt wurde [124]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der Real-World-Analyse von Menschen mit Diabetes in relativ hohem Alter (71,8 ± 5 Jahre) [125]. Das 3- bis 4-fach erhöhte Risiko für Genitalinfektionen ist ein Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren. Frauen und Menschen mit einer Genitalinfektions-Anamnese hatten das höchste Risiko für diese Komplikation [126]. Die Sicherheit der SGLT-2-Hemmer-Therapie wurde in einer kürzlich publizierten Metaanalyse recherchiert. In 10 Studien mit über 76 000 Patienten wurden in Outcome-Daten die Number needed to harm (NNTH) über einen Zeitraum von 2,35 Jahren berechnet. Dabei

► **Tab. 4** Zulassungen und Indikationen für SGLT-2-Inhibitoren in Deutschland. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD: chronische Nephropathie. HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion: EF <40 %; HFmEF: Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion: EF 40–49 %; HFpEF: Herzinsuffizienz bei Erhalt der linksventrikulären Ejektionsfraktion: EF <50 %.

Indikation	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Typ-2-Diabetes	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10–25 mg tägl. 30–36 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 5–15 mg tägl.
CKD	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	0
HFrEF	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	0
HFmEF/HFpEF	eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 10 mg tägl.	0

konnten folgende NNTH ermittelt werden: Ketoazidose 1014, Frakturen 522, Amputationen 418, Harnwegsinfekte 319, Volumen-Depletion 139 und Genitalinfektionen 41 [127].

Eine **nekrotisierende Fasiitis des Perineums und des Genitale (Fournier-Gangrän)** ist eine sehr seltene, schwere Infektion mit der Notwendigkeit einer sofortigen antibiotischen und meist chirurgischen Intervention. Diabetes ist einer der Risikofaktoren. Mit Einführung der SGLT2-Hemmer-Therapie wurden einige wenige Fälle einer Fournier-Gangrän unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie beschrieben. In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde in einem Rote-Hand-Brief über das „Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren (Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Inhibitor) aufgeklärt.

In einer kürzlich publizierten Real-World-Studie wurde die Inzidenz einer Fournier-Gangrän bei Patienten nach Beginn einer Therapie mit SGLT2-Hemmern (n = 93,197) oder mit DPP-4-Hemmern untersucht. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für diese Gangrän bei einer SGLT2-Hemmer-Therapie im Vergleich zu Personen mit einer DPP-4-Inhibitor-Behandlung [128].

In einer aktuellen Metaanalyse aller randomisierten, kontrollierten SGLT2-Hemmer-Studien (n = 84) von Patienten mit Typ-2-Diabetes fanden sich keine Unterschiede des Risikos für Fournier-Gangrän, Abszess, Cellulitis oder Erysipel unter SGLT2-Inhibitoren vs. vergleichende Substanzen oder Placebo. Die Rate einer Fournier-Gangrän war mit 3,53 pro 100 000 Patientenjahre sehr niedrig [129].

Die Canagliflozin-Studien CANVAS Program [130] zeigten ein **größeres Risikos für Amputationen** (vorwiegend im Zehen- und im Metatarsalbereich) unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo (Ereignisrate 6,3 vs. 3,4 Personen per 1000 Patientenjahre; HR 1,97; 95 %-KI 1,41–2,75; p < 0,001). Die Metaanalyse von Huang et al. [131] fand keine Hinweise dafür, dass SGLT2-Hemmer mit einem erhöhten Amputationsrisiko assoziiert waren. In einer aktuellen Metaanalyse unter Einschluss des CANVAS-Programms, sowie

der CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF und EMPA-REG RENAL-Studien fand sich auch kein höheres Risiko für Frakturen selbst bei verschiedenen Graden einer Niereninsuffizienz [132]. Die Centricity Electronic Medical Records aus USA identifizierten 169 739 Menschen mit einer SGLT2-Hemmer-Therapie. Die Analyse dieser Kohorte fand im Vergleich zu anderen Antidiabetika ebenfalls kein höheres Amputationsrisiko [133].

Die FDA hat eine Warnung vor einem erhöhten **Frakturrisiko** infolge reduzierter Knochendichte unter Canagliflozin herausgegeben (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>). In zahlreichen RCTs und deren Metaanalysen fanden sich jedoch keine Hinweise für höhere Frakturrisiken [134–138]. In der oben zitierten Metaanalyse fand sich eine NNTH von 522 [127].

Beim Einsatz von SGLT2-Inhibitoren wurden vereinzelt **Ketoazidosen** bei Menschen mit Typ-2-Diabetes beobachtet [127, 139, 140]. Die SGLT2-Inhibitoren-Hersteller in Deutschland haben Ärzte und Apotheker bereits 2015 über den Sachverhalt informiert.

Eine umfangreiche Analyse aller Berichte über Ketoazidosen mit einem möglichen Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren, die in der Zeit von Januar 2014 bis Oktober 2016 im US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) gelistet wurden, ist publiziert worden [141]. Dabei fand sich eine Proportional Reporting Ratio (PPR) von 7,9 (95 %-KI 7,5–8,4). Die PRR ist das Verhältnis spontaner Berichte für ein bestimmtes Medikament (in diesem Fall SGLT2-Inhibitoren), das mit einer spezifischen Nebenwirkung (= Ketoazidose) verknüpft ist, dividiert durch das korrespondierende Verhältnis für alle oder einige andere Medikamente mit dieser Nebenwirkung. Die PPR beschreibt aber nicht ein relatives Risiko, d. h. das wirkliche Risiko für eine Ketoazidose. Die detaillierte Analyse von 2.397 Berichten von Ketoazidosen im FAERS zeigte eine Dominanz bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei Frauen, in einem großen Alters- und Körpergewichtsbereich und eine hohe Variabilität in der Dauer der SGLT2-Inhibitor-Therapie. 37 Menschen (1,54 %) starben an einer Ketoazidose. In den großen randomisierten, kontrollierten Studien mit SGLT2-Inhibitoren war das Risiko für eine Ketoazidose unter

SGLT2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes zwar signifikant erhöht, lag aber unter 1 %. Die im Jahr 2020 publizierte Metaanalyse (39 RCTs mit 60 580 Patienten) bestätigte erneut eine statistisch signifikant erhöhte Ketoazidose-Rate unter SGLT2-Hemmern (0,18 %) im Vergleich zu Kontrollen (0,09 %) mit einer OR von 2,13 (95 %-CI 1,38–3,27). Dabei spielten höheres Alter und längere Einnahme von SGLT2-Hemmern eine Rolle [142]. Auch in der aktuellen Metaanalyse war das Ketoazidose-Risiko vergleichbar hoch: RR 2,23, (95 % CI 1,36–3,63) [143].

Eine Normo- oder leichte Hyperglykämie schließt eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren nicht aus. Risikofaktoren für die Entwicklung einer (euglykämischen) Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren waren u. a. eine rasche und deutliche Reduktion der Insulindosis, Exsikkose und Alkoholkonsum; beinahe alle Patienten mit Ketoazidose befanden sich in einem katabolen Zustand (Operationen, Myokardinfarkt, schwere Infektionen, langes Fasten, übermäßige körperliche Belastung, Kokainkonsum).

Daher empfiehlt die DDG, im Umgang mit SGLT2-Inhibitoren Folgendes zu beachten:

- Absetzen von SGLT2-Inhibitoren mindestens 3 Tage (= ca. 5 Halbwertszeiten, entspricht 11–13 Stunden) vor einer größeren elektiven Operation [144, 145], unmittelbares Pausieren der SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Notfällen und akuten Erkrankungen,
- Vorsicht bei laufender Insulintherapie (Vermeiden einer signifikanten Reduktion oder des Absetzens einer Insulintherapie),
- Vermeidung bei längeren Fastenperioden, bei ketogenen/extrem kohlenhydratarmen Kostformen und einem exzessiven Alkoholkonsum,
- die Kombination von SGLT2-Hemmern mit Metformin erhöht das Risiko für Ketoazidosen [146], und
- bei entsprechenden Symptomen an die Möglichkeit einer euglykämischen Ketoazidose denken und eine entsprechende Diagnostik einleiten (Plasmaglukose und Ketone im Blut ggf. auch venöse Blutgase).

## Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

In einer umfangreichen Metaanalyse von 816 Studien mit 471 038 Patienten wurden die Effekte von 13 verschiedenen Substanzklassen im Vergleich zu Standardbehandlungen geprüft [147]. SGLT-2-Hemmer, wie auch GLP-1-RAs reduzierten die Gesamtmortalität um 12 %. Die Analyse bestätigte auch die Vorteile von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RAs in der signifikanten Reduktion von kardiovaskulärem Tod, nicht-letalem Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz. Nur GLP-1-RA verminderte die Anzahl nicht-fataler Schlaganfälle, während SGLT-2-Hemmer allen anderen Substanzklassen in der Senkung der Fälle von terminaler Niereninsuffizienz überlegen waren. Die Behandlung mit GLP-1-RAs und wohl auch SGLT-2-Inhibitoren und der GIP/GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid verbesserten die Lebensqualität. Bei der Komplexität der Therapiemöglichkeiten eines Typ-2-Diabetes sind regelmäßige kritische Analysen der verschiedenen Substanzklassen in Bezug auf Vor- und Nachteile und klaren Indikationen/Kontraindikationen hilfreich und aus gesundheitsökonomischen Gründen erforderlich.

In einer weiteren aktuellen Metaanalyse zeigten SGLT-2-Inhibitoren signifikante Reduktionen von: MACE bei Patienten mit vor-

herigem Myokardinfarkt (OR 0,83, 95 % CI 0,73–0,94,  $p = 0,004$ , ohne Myokardinfarkt OR 0,82, 95 % CI 0,74–0,90,  $p < 0,0001$ ), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz mit vorausgegangenem Myokardinfarkt (OR 0,69, 95 % CI 0,55–0,87,  $p = 0,001$ ) und ohne Myokardinfarkt (OR 0,63, 95 % CI 0,55–0,72,  $p < 0,00001$ ), kardiovaskuläre – und Gesamtmortalität waren reduziert und renale Ereignisse vermindert (OR 0,73, 95 % CI 0,58–0,91,  $p = 0,004$ ) [148].

Eine Reihe weiterer Metaanalysen untersuchten den klinischen Endpunkt Herzinsuffizienz. In der Analyse von Aziri et al. [149] erfüllten 12 RCTs mit insgesamt 83 878 Patienten die strengen Einschlusskriterien. Studiendaten der folgenden SGLT-2-Inhibitoren Cana-, Empa-, Dapa-, Ertu- und Sotagliflozin (duales SGLT-2-Hemmer) wurden eingeschlossen. Die gepoolten meta-analytischen Daten waren: Vorhofflimmern Odds ratio (OR) = 0,83, 95 % (CI): 0,68–1,01; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz OR = 0,69, 95 % CI: 0,60–0,78, kardiovaskulärer Tod OR = 0,82, 95 % CI: 0,58–1,15 und MACE OR = 0,90, 95 % CI: 0,77–1,06. SGLT-2 Inhibitoren verbesserten signifikant die Lebensqualität der Menschen mit Herzinsuffizienz. Der systematische Review und die Metaanalyse von Ahmad et al. [150] schlossen 4 Studien ein (Dapa  $n = 1$ ; Sota-  $n = 1$ ; Empagliflozin  $n = 2$ ). Das Follow-up betrug 20 Monate, die Anzahl der Studienteilnehmer 15 684. Es zeigten sich folgende Reduktionen: Gesamtmortalität Hazard ratio (HR) 0,91, 95 % (CI) 0,82–1,01,  $P = 0,071$ ; kardiovaskuläre Mortalität HR 0,88, 95 % CI 0,79–0,97,  $P = 0,012$ ; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz HR 0,70, 95 % CI 0,64–0,77,  $P < 0,001$ . Die Metaanalyse der Studien DELIVER und EMPEROR-Preserved, DAPA-HF und EMPEROR-Reduced, sowie SOLOIST-WHF untersuchte den primären Endpunkt (zusammengesetzter Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) unter einer Therapie mit SGLT2-Hemmern [151]. Die SGLT-2-Hemmer reduzierten das Risiko für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HI) um 23 % (HR 0,77 [0,72–0,82]), kardiovaskulären Tod um 13 % (0,87 [HR 0,79–0,95]), die 1. Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 28 % (HR 0,72 [0,67–0,78]) und die Gesamtmortalität um 8 % (0,92 [0,86–0,99]) [151]. Vergleichbare kardiovaskuläre Outcome-Daten berichteten die Autoren der Metaanalyse von Marilly et al. [152], wobei das Risiko als Inzidenzratenverhältnis (IRR) berechnet wurde: Risiko für Gesamtmortalität (IRR 0,86 [95 % CI 0,78, 0,95]), MACE (IRR 0,91 [95 % CI 0,86, 0,96]), HI (IRR 0,69 [95 % CI 0,62, 0,76]) und terminale Niereninsuffizienz (IRR 0,67 [95 % CI 0,53, 0,84]).

Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz profitierten von der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren: Der primäre klinische Endpunkt (Verschlechterung der Nierenfunktion, terminale Niereninsuffizienz oder renal-bedingter Tod) reduzierte sich um 23 % (RR 0,77, 95 % CI 0,61–0,98,  $p = 0,04$ ) [153]. In der Metaanalyse von Mannucci et al. [154] berichteten die Autoren ebenfalls über vergleichbare Risikoreduktionen für kardiovaskuläre Endpunkte unter SGLT-2-Hemmern. Gleichzeitig fanden sie positive Effekte in Bezug auf eine Nephropathie: Verschlechterung einer Albuminurie OR 0,67 (0,55–0,80) und Verdoppelung des Serum-Kreatinins OR 0,58 (0,44–0,79).

## Dapagliflozin

In die DECLARE-TIMI-58-Studie mit Dapagliflozin [155] wurden 6974 Patienten (40,6 %) mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und 10 186 (59,4 %) mit multiplen Risikofaktoren für arteriosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten eingeschlossen. Das Follow-up der Patienten betrug im Median 4,2 Jahre. Insgesamt stoppten 3962 Patienten vorzeitig die Studie (= 5,7 % pro Jahr): 1811 der 8574 Patienten (21,1 %) unter Dapagliflozin und 2151 von 8569 (25,1 %) in der Kontrollgruppe. Dapagliflozin resultierte in einer signifikant niedrigeren Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo (HR 0,73; 95 %-KI 0,61–0,88). Es fand sich kein Unterschied zwischen der Dapagliflozin-Gruppe und der Placebogruppe bei der Rate von 3P-MACE (8,8 vs. 9,4 %; HR 0,93; 95 %-KI 0,84–1,03;  $p=0,17$ ), der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,98, 95 %-KI 0,82–1,17) und der Gesamtmortalität (HR 0,93, 95 %-KI 0,82–1,04). Beim renalen zusammengesetzten sekundären Endpunkt ( $\geq 40$  % Verminderung der eGFR, neu entstandene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardialer Genese) führte Dapagliflozin zu einer deutlichen Reduktion renaler Endpunkte (HR 0,76; 95 %-KI 0,67–0,87).

In umfangreichen Subanalysen der DECLARE-TIMI-58-Population wurden die günstigen Effekte von Dapagliflozin auf Entwicklung und Progression renaler [156–158] und kardiovaskulärer Endpunkte [159,160] bestätigt.

In der ausführlichen post Hoc-Analyse der DECLARE-TIMI 58-Studie zeigte sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko und relativ niedrigem renalen Risiko, dass Dapagliflozin renale Outcome-Parameter signifikant verbesserte: eGFR, chronischer und akuter Zeitverlauf des Abfalls der eGFR. Dapagliflozin zeigte somit einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion bei den Patienten mit hohem kardialen aber relativ niedrigem renalen Risiko [158].

In einer weiteren post hoc-Analyse des DECLARE-TIMO 58 Trials zeigte sich, dass Dapagliflozin das Risiko für erste und auch insgesamt nicht-elektive Hospitalisierungen reduzierte, und zwar unabhängig von vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, renalen, und metabolischen Ursachen. Diese Befunde sind von großer Bedeutung u. a. für die Lebensqualität der Studienteilnehmer wie auch für die Kosten im Gesundheitssystem [161].

In der DAPA-HF-Studie wurde bei einer mittleren Beobachtungszeit von 18,2 Monaten von 2373 Studienteilnehmern der primäre Komposit-Endpunkt, nämlich Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (Hospitalisierung oder intravenöse Therapie einer Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod, in der Dapagliflozin-Gruppe bei 386 (16,3 %) und 502 (21,2 %) in der Placebogruppe erreicht: HR 0,74, 95 %-KI 0,65–0,85;  $p < 0,001$ . Die primären Endpunkte waren zwischen Menschen mit (42 % der Studienpopulation) und ohne Diabetes vergleichbar (HR 0,75, 95 %-KI 0,63–0,90 vs. HR 0,73, 95 %-KI 0,60–0,88). Unter Dapagliflozin kam es zur Reduktion zahlreicher sekundärer Endpunkte wie Gesamtzahl der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (erstmalig und wiederholt), Senkung der Gesamtmortalität und Verbesserung der Lebensqualität [162]. In der RCT über den Einfluss einer Dapagliflozin-Therapie bei Menschen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HEpEF) kam es in dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung von Patien-

ten-beklagten Symptomen und der körperlichen Leistungsfähigkeit gemäß international anerkannten Scores [163].

Im multizentrischen DAPA-CKD Trial [164] wurden Patienten ( $n=4304$ ; 68 % der Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes) mit einem Albumin:Kreatinin-Verhältnis von 200–5000 mg/g und einer eGFR von 25–75 mL/min 1:1 randomisiert auf Dapagliflozin (10 mg/d) oder Placebo. Der Median des Follow-ups betrug 2,4 Jahre. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus einer Abnahme der eGFR von mehr als 50 %, terminaler Niereninsuffizienz, renalem oder kardiovaskulärem Tod. Sekundäre Endpunkte waren der primäre Endpunkt außer kardiovaskulärem Tod, ein Komposit-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität. Die relative Risikoreduktion des primären Endpunktes war mit Dapagliflozin konsistent zwischen Patienten mit Diabetes (HR 0,64, 95 %-KI 0,52–0,79) und Patienten ohne Diabetes (HR 0,50, 0,35–0,72). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei dem nierenspezifischen sekundären Endpunkt (0,57 [0,45–0,73] vs. 0,51 [0,34–0,75]), kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (0,70 [0,53–0,92] vs. 0,79 [0,40–1,55]) und Gesamtmortalität (0,74 [0,56–0,98] vs. 0,52 [0,29–0,93]). In einer post-hoc-Analyse der DAPA-CKD-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in den verschiedenen Stadien einer Niereninsuffizienz untersucht [165]. Von den 4304 Teilnehmern der Studie hatten gemäß der KDIGO-Stadien 14,4 % ein moderat hohes, 31,3 % ein hohes und 54,3 % ein sehr hohes Risiko. Dapagliflozin reduzierte das relative Risiko für eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, kardiovaskulären und Gesamtmortalität über alle drei Schweregrade der Nierenerkrankung. Dies konnte gleichermaßen für Menschen mit und ohne Diabetes beobachtet werden.

In der DELIVER Studie mit 6263 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)  $> 40$  % wurden unter 10 mg Dapagliflozin über einen Median von 2,3 Jahre verfolgt. Der primäre Endpunkt der Studie (Verschlechterung der Herzinsuffizienz (HI) oder kardiovaskulärer Tod) wurde in der Placebo-Gruppe in 19,5 % und in der DAPA-Gruppe in 16,4 % erreicht: HR 0,82; 95 % CI, 0,73–0,92;  $P < 0,001$ . Eine Verschlechterung der HI war unter DAPA ebenfalls signifikant geringer (11,8 % vs. 14,5 %: HR 0,79; 95 %). Es wurden auch weniger kardiovaskuläre Todesfälle registriert (7,4 % vs. 8,3 %; NS). Diese Ergebnisse waren zwischen Patienten mit einer EF von  $> 60$  % vergleichbar mit denen einer EF  $< 60$  % [167].

Weitere Ergebnisse der DELIVER-Studie zeigten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und geringer oder keiner Einschränkung der EF, dass DAPA das kombinierte Risiko (Verschlechterung der HI oder kardiovaskulärer Tod) signifikant verminderte, unabhängig vom Alter [168] und ob die Patienten vorher schon wegen einer HI hospitalisiert waren [169]. Auch die Patienten, die eine Verbesserung der EF  $\leq 40$  % nach  $> 40$  % (HFimpEF) aufwiesen, profitierten von 10 mg DAPA gemessen an klinischen Endpunkten wie HI und kardiovaskulärem Tod [170].

Die DELIVER-Studie zeigte auch, dass die Ausgangs-Nierenfunktion den Benefit von DAPA in Bezug zu kardiovaskulären Endpunkten nicht schmälerte und dass DAPA den Abfall der eGFR in dem Zeitraum von 36 Monaten verlangsamte [171].



► **Tab. 5** Meta-Analyse über die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren bei Menschen mit Niereninsuffizienz. Daten nach [166].

Outcome.	Studien (n)	Studienpopulation	Ereignisse (n)	RR (95 %-CI)
Genitalinfektionen Männer	2	4091	98	3,89 (1,42–10,62)
Genitalinfektionen Frauen	2	2100	53	2,50 (1,32–4,72)
Diabetische Ketoazidose	2	14 974	56	3,54 (0,82–15,39)
Volumen-Depletion	4	18 832	1.016	1,29 (1,13–1,48)
Amputationen	4	18 832	248	1,21 (0,85–1,72)
Knochenfrakturen	4	18 832	475	1,00 (0,84–1,20)
Harnwegsinfekte	4	18 832	1.739	1,04 (0,95–1,14)
Akutes Nierenversagen	3	8255	197	0,85 (0,66–1,11)
Hyperkaliämie	3	8255	359	0,82 (0,67–1,01)

RR: relatives Risiko; CI: Konfidenzintervall.

Bei der Metaanalyse der beiden großen RCTS DAPA-HF und DELIVER fanden die Autoren Jhund PS et al. [172] bei den insgesamt eingeschlossenen Studienteilnehmern (n = 11 007) mit einer mittleren EF von 44 %, dass sich das Risiko für kardiovaskulären Tod (HR 0,86, 95 % (CI) 0,76–0,97; P = 0,01), Tod durch andere Ursachen (HR 0,90, 95 % CI 0,82–0,99; P = 0,03), Hospitalisierung wegen HI (RR 0,71, 95 % CI 0,65–0,78; P < 0,001) und MACE (HR 0,90, 95 % CI 0,81–1,00; P = 0,045) unter DAPA deutlich verbesserte [172].

Die Metaanalyse von Kawei et al. [173] zeigte im Vergleich zu GLP1-RAs, dass SGLT-2 -Hemmer mit einem signifikant niedrigeren renalen Risiko bei Menschen mit und ohne Albuminurie assoziiert waren: RR [95 % CI]: 0,75 [0,63–0,89] und 0,59 [0,44–0,79].

Die 3 SGLT2-Hemmer Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin (CANVAS-Programm und CREDENCE-Studie) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58) führten bei insgesamt 38 723 Studienteilnehmern in der Metaanalyse von Neuen et al. [174] zu einer deutlichen Risikoreduktion für Dialyse, Nierentransplantation oder Mortalität wegen Niereninsuffizienz (RR 0,67, 95 %-KI 0,52–0,86, p = 0,0019). SGLT2-Inhibitoren reduzierten auch das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (RR 0,65, 95 %-KI 0,53–0,81, p < 0,0001) sowie ein akutes Nierenversagen (RR 0,75, 95 %-KI 0,66–0,85, p < 0,0001) über alle Studien hinweg. Es zeigte sich ein klarer Vorteil aller 3 SGLT2-Hemmer über alle eGFR-Subgruppen hinweg und auch unabhängig vom Grad der Albuminurie zu Beginn der Studien. Eine neue Metaanalyse von 11 Studien mit 93 502 Patienten zeigte ähnlich positive Effekte der SGLT2-Inhibitoren bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes (> 65 Jahre) auf MACE (HR 0,90; 95 %-KI 0,83–0,98), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,62; 95 %-KI 0,51–0,76) und den zusammengesetzten renalen Endpunkt (HR 0,57; 95 %-KI 0,43–0,77) [175]. In der Metaanalyse von Bae et al. [176] von 17 Studien mit 87 263 Patienten reduzierten SGLT2-Hemmer signifikant renale Risiken wie Mikroalbuminurie (OR 0,64; 95 %-KI 0,41–0,93), Makroalbuminurie (OR 0,48; 95 %-KI 0,24–0,72), Verschlechterung der Nierenfunktion (OR 0,65; 95 %-KI 0,44–0,91) und terminale Niereninsuffizienz (OR 0,65; 95 %-KI 0,46–0,98) verglichen mit Placebo. In der umfangreichsten Metaanalyse von 736 Studien

mit insgesamt 421 346 Patienten führten SGLT-Hemmer zu einer belastbaren signifikanten Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, nicht tödlicher Herzinfarkte und der Niereninsuffizienz, aber auch, wie zu erwarten, zu vermehrten Genitalinfektionen. SGLT2-Inhibitoren hatten eine weniger belastbare Evidenz in Bezug auf eine Gewichtsreduktion. Eine schwache oder keine Evidenz fand sich für positive Effekte von SGLT1-Hemmern für Amputationen, Retinopathie oder Erblindung, neuropathische Schmerzen und gesundheitsrelevante Lebensqualität. Der absolute Benefit von SGLT2-Inhibitoren fand sich in einem breiten Spektrum bei Patienten mit niedrigem und hohem kardiovaskulärem und renalem Outcome [177].

Der Cochrane Review aus dem Jahr 2021 zeigte, dass SGLT2-Hemmer das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,82, 95 % CI 0,70–0,95), Gesamtmortalität (OR 0,84, 95 % CI 0,74–0,96), die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (OR 0,65, 95 % CI 0,59–0,71) und die Inzidenz für eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz (OR 0,59, 95 % CI 0,43–0,82) reduzierten. Das Risiko für Myokardinfarkt (OR 0,97, 95 % CI 0,84–1,12) und für Schlaganfall (OR 1,12, 95 % CI 0,92–1,36) wurde jedoch nicht vermindert [84]. Kaze et al. [166] wertete (Meta-Analyse) bei Menschen mit einer Niereninsuffizienz die Sicherheit von SGLT-2-Inhibitoren aus. Das Risikoprofil von SGLT-2-Inhibitoren wurde in ► **Tab. 5** zusammengestellt.

### Empagliflozin

Die Auswirkungen einer SGLT2-Inhibitor-Therapie auf klinische Endpunkte wurden für Empagliflozin in einer großen, 2015 publizierten RCT untersucht (EMPA-REG-OUTCOME-Studie [178]). Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen zeigten in einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,1 Jahren unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo weniger kardiovaskuläre Ereignisse (10,5 vs. 12,1 %; HR 0,86; 95 %-KI 0,74–0,99; p < 0,04 für Überlegenheit). Es gab keinen Unterschied in der Rate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen, aber eine signifikant niedrigere Ereignisrate für kardiovaskuläre Mortalität (3,7 vs. 4,1 %; HR 0,62; 95 %-KI 0,49–0,77;

$p < 0,001$ ), für Gesamtmortalität (5,7 vs. 8,3 %; HR 0,68; 95 %-KI 0,57–0,82;  $p < 0,001$ ) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (2,7 vs. 4,1 %; HR 0,65; 95 %-KI 0,50–0,85;  $p = 0,002$ ). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war größer, wenn die kardiovaskulären Risikofaktoren zu Beginn der Studie weniger gut kontrolliert waren. Der kardioprotektive Effekt von Empagliflozin war konsistent, unabhängig vom Grad der Risikofaktor-Kontrolle [179]. Bei der Analyse von rekurrierenden Ereignissen (u. a. Outcome von koronaren Ereignissen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aus anderen Gründen) und kardiovaskulärer Mortalität zeigten sich signifikante Reduktionen unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo [180].

In zusätzlichen Analysen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [181] konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin die Entwicklung und Progression einer Nephropathie bei Patienten mit einer eGFR initial von  $\geq 30$  ml/min. verlangsamt: Beginn oder Progression der Nephropathie unter Empagliflozin im Vergleich zur Standardtherapie (12,7 vs. 18,8 %; HR 0,61; 95 %-KI 0,53–0,70;  $p < 0,001$ ).

Der post-hoc renale Endpunkt (Verdopplung des S-Kreatinins, Nierenersatztherapie oder Tod durch Nierenerkrankung) war signifikant niedriger unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo (HR 0,54; 95 %-KI 0,40–0,75;  $p < 0,001$ ). In einer Analyse der kurzzeitigen und langfristigen Effekte (164 Wochen) von Empagliflozin auf die Albuminausscheidung zeigte sich unabhängig von der Höhe der Ausgangsalbuminurie eine signifikante Senkung in der Mikroalbuminurie-Gruppe im Mittel um 22 % und in der Makroalbuminurie-Kohorte um 29 % [182]. Basierend auf 1,738 Teilnehmern der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit einer koronaren Bypass-Anamnese zu Beginn der Studie reduzierte Empagliflozin das Risiko für Gesamtmortalität um 43 %, für kardiovaskuläre Mortalität um 48 %, die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz um 50 % und für eine Nephropathie (beginnend oder verschlechternd) um 35 % [183].

In die EMPEROR-REDUCED-Studie [184] wurden 3730 Patienten (50 % mit Diabetes) mit einer Herzinsuffizienz der funktionellen Klassen II, III oder IV und einer Ejektionsfraktion  $\leq 40$  % eingeschlossen und neben der leitliniengerechten Therapie einer Herzinsuffizienz entweder mit Empagliflozin (10 mg/d) oder Placebo (1:1) behandelt. Der Median der Studie betrug 16 Monate. Unter Empagliflozin trat der primäre zusammengefasste Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) bei 19,4 % der Patienten versus 24,7 % unter Placebo auf. Die Hazard Ratio betrug 0,75; 95 %-KI 0,65–0,86;  $p < 0,001$ . Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären Endpunkt war unabhängig davon, ob Patienten einen oder keinen Diabetes hatten. Die Gesamtzahl von Krankenhausaufenthalten war niedriger in der Empagliflozin- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,70; 95 %-KI 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ). Die jährliche Abnahme der eGFR war niedriger in der Empa- vs. der Placebo-Gruppe ( $-0,55$  vs.  $-2,28$  ml/min./Jahr;  $p < 0,001$ ). Die Rate schwerwiegender renaler Komplikationen war mit Empagliflozin ebenfalls geringer: HR 0,50 (0,32–0,77). In den prospektiv gesammelten präspezifizierten Informationen über die Patienten im EMPEROR-Reduced Trial reduzierte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo das kombinierte Risiko von Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HI) oder akute Verschlechterung einer HI um 24 % (HR 0,76; 95 % CI, 0,67–0,87;  $P < 0,0001$ ). Nach weite-

ren Analysen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Empagliflozin das Risiko und die Gesamtzahl von stationären und nicht-stationären HI-Ereignissen signifikant reduzierte und dies bereits nach wenigen Tagen und anhaltend über den gesamten Beobachtungszeitraum von 16 Monaten [185, 186].

In der post-hoc-Analyse der EMPEROR-REDUCED-Studie [187] wurden die positiven Effekte von Empagliflozin auf den Verlauf einer deutlich eingeschränkten Herzinsuffizienz (HFREF) erneut bestätigt, und zwar unabhängig von der präexistierenden Medikation. Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, Empagliflozin als Basistherapie („foundational therapy“) einzusetzen.

In der EMPEROR-PRESERVED-Studie wurden 5988 Studienpatienten mit einer Herzinsuffizienz (HI) von II-IV und einer Ejektionsfraktion (EF) von  $> 40$  % untersucht. Diese erhielten in einer Randomisierung von 1:1 Placebo oder 10 mg/d EMPA zusätzlich zur üblichen Behandlung. Das Follow-up betrug im Mittel 26,2 Monate. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) wurde in der Empagliflozin-Gruppe bei 13,8 % und in der Placebo-Gruppe bei 17,1 % dokumentiert (HR 0,79; 95 % CI 0,69–0,90;  $P < 0,001$ ). Diese Effekte wurden bei Patienten mit und ohne Diabetes beobachtet. Die Gesamtzahl von Hospitalisierungen wegen HI waren unter Empagliflozin um 27 % niedriger als unter Placebo (HR 0,73; 95 % CI, 0,61–0,88;  $P < 0,001$ ) [188]. Empagliflozin zeigte ähnlich positive Wirkungen auf eine HI mit einer HFpEF bei Frauen und Männern [189].

Im Gegensatz zur EMPEROR-REDUCED-Studie fanden sich jedoch in der EMPEROR-PRESERVED-Studie keine positiven renalen Outcome-Daten unter Empagliflozin [190]. Bei einer weiteren Analyse der EMPEROR-PRESERVED-Studie fanden sich vergleichbare Outcome-Daten für eine Herzinsuffizienz unter Empagliflozin unabhängig von der Ejektionsfraktion zwischen 25 % bis  $< 65$  % [191]. Eine aktuelle Auswertung fand in der EMPEROR-Preserved Studie, dass Empagliflozin sicher und effektiv eingesetzt werden kann, ohne dass der Blutdruck einen wesentlichen Einfluss auf die Empagliflozin-induzierten Effekte auf die HI hatte [192]. In der gleichen Studie hatte Empagliflozin vergleichbare Effekte auf die kardiovaskulären Endpunkte unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [193].

Patienten ( $n = 530$ ; Randomisierung 1:1 Empagliflozin vs Placebo) mit einer akuten Herzinsuffizienz wurden direkt nach Hospitalisierung (EMPULSE-Studie) mit einer Initiierung von Empagliflozin bzw. Placebo behandelt. Dabei führte die Empagliflozin-Therapie zu einem signifikanten Benefit für die Patienten unabhängig vom Ausgangsgrad der HI in Bezug auf klinische Symptome, physische Belastbarkeit und Lebensqualität. Die Wirkung ließ sich bereits nach ca. 15 Tagen und über den Studienzeitraum von 90 Tagen nachweisen [194, 195].

In der EMPA-KIDNEY-Studie wurden 6609 Patienten mit einer eGFR von  $\geq 20$  bis 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Patienten mit einer eGFR von  $\geq 45$  bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Urin-Albumin:Kreatinin-Ratio von mindestens 200 randomisiert und entweder mit Placebo oder mit 10 mg Empagliflozin täglich behandelt und im Mittel über 2 Jahre beobachtet. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt (terminale Niereninsuffizienz, ein stetiger Abfall der eGFR nach  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ein stetiger

Abfall der eGFR auf  $\geq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vom Ausgangswert oder Tod durch renale Ereignisse) oder kardiovaskulärer Tod. Der genannte Endpunkt wurde in 13,1 % in der Empagliflozin-Gruppe und 16,9 % in der Placebo-Gruppe erreicht (HR 0,72; 95 % CI, 0,64–0,82;  $P < 0,001$ ). Die Ergebnisse waren konsistent bei Menschen mit oder ohne Diabetes. Die Hospitalisierungsrate war unter Empagliflozin um 14 % signifikant niedriger. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Outcome in Bezug auf Hospitalisierung wegen HI, kardiovaskulärem Tod oder Gesamtmortalität [196].

In einem kürzlich publizierten Vergleich analysierten Alnsasra et al. [197] die Effekte von Dapagliflozin versus Empagliflozin in Bezug auf kardiovaskulären Tod bei Patienten mit Herzinsuffizienz über die ganzen Stadien der Ejektionsfraktionseinschränkungen hinweg. Die NNT, um ein Ereignis eines kardiovaskulären Endpunkts zu erreichen, betrug 100 (95 % CI 58– $\infty$ ) für DAPA in der gepoolten Analyse der Studien DAPA-HF und DELIVER versus 204 (95 % CI 71– $\infty$ ) für Empagliflozin in der Analyse der Studien EMPEROR-REDUCED und EMPEROR-PRESERVED.

## Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der VERTIS-CV-Studie untersucht. In jedem der 3 Studienarme (Standardtherapie/Placebo; 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin tgl.) waren ca. 2750 Patienten eingeschlossen und wurden über ca. 3,5 Jahre beobachtet. Der MACE war in Ertugliflozin-Gruppen etwas niedriger im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,97; 95 %-KI 0,85–1,11;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Auch die Daten zu kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin vs. Placebo: 8,1 % vs. 9,1 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,75–1,03;  $p = 0,11$  für Überlegenheit), die Analysen zu kardiovaskulärem Tod (0,92 (95 %-KI 0,77–1,11), Tod aus renaler Ursache, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins 0,81 (95 %-KI 0,63–1,04) waren nicht signifikant. Amputationen wurden unter Ertugliflozin (5 mg)-Therapie bei 2 % und bei 15 mg-Dosierung bei 1,6 % berichtet. Die Amputationsrate bei Placebo betrug ebenfalls 1,6 % [198]. In einer post-hoc-Analyse der Studien VERTIS MET [199] und VERTIS SU [200] reduzierte Ertugliflozin die eGFR in den ersten 6 Wochen, kehrte aber nach 104 Wochen wieder zum Ausgangswert zurück und führte daher zu einer Konservierung der Nierenfunktion. Die eGFR war unter den beiden Ertugliflozin-Dosierungen (5 und 15 mg) etwas höher als bei Patienten, die kein Ertugliflozin erhielten. Ertugliflozin reduzierte bei Menschen, die zu Beginn der Studie eine Albuminurie hatten (21 %), die Albuminexkretionsrate signifikant um 30 % bzw. 38 % [201]. In einer weiteren Analyse der VERTIS-CV-Studie konnte gezeigt werden, dass bei einem Follow-up von im Mittel 3,5 Jahren der explorative kompositrenale Endpunkt (Zeit bis zur Verdoppelung des Serumkreatinins, Dialyse (Nierentransplantation oder renaler Tod) unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (HR 0,66; 95 %-KI 0,50–0,88). Die Nierenfunktion und die Albuminexkretionsraten konnten stabilisiert werden [202].

Im VERTIS-Programm wurde eine Reihe von Studien mit Ertugliflozin publiziert, die Kombinationstherapien mit Metformin, Metformin plus Sitagliptin, Insulin oder Sulfonylharnstoffen analy-

siert haben, die kürzlich in einem Review zusammengefasst wurden [203].

In einer Subanalyse der VERTIS-CV-Studie, in der Patienten mit einer Niereninsuffizienz (CKD 3a + 3b) analysiert wurden, blieb die Nierenfunktion zu Beginn der Studie nach 18 Wochen Therapie mit Ertugliflozin stabil [204]. In einer aktuellen Sekundäranalyse der VERTIS-CV-Studie fanden sich keine Unterschiede in den klinischen Endpunkten, wenn die Outcome-Daten insgesamt mit denen der verschiedenen Altersgruppen aufgeschlüsselt wurden. Demnach erhöhte Ertugliflozin nicht das Risiko für MACE, kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen HI, kardiovaskulären Tod allein oder dem zusammengesetzten renalen Endpunkt (Verdopplung des Serum-Kreatinins, Dialyse oder Transplantation, oder renal-bedingten Tod). Im Vergleich zu Placebo reduzierte Ertugliflozin das Risiko für Hospitalisierung wegen HI und den renalen Komposit-Endpunkt (40 % stetiger Abfall der der eGFR, Dialyse oder Transplantation oder renal-bedingter Tod) in den verschiedenen Altersgruppen (50 % der Studienteilnehmer waren  $\geq 65$  Jahre, 11 %  $\geq 75$  Jahre). Diese Daten sind insbesondere bedeutsam in Hinblick auf die wachsende Population betagter Menschen mit Typ-2-Diabetes und kardio-renalen Erkrankungen [205]. Die Metaanalyse von Cheng et al. [206] fand nicht signifikante positive kardiovaskuläre Outcome-Daten von Ertugliflozin für Myokardinfarkt (RR 1,00, 95 % CI: 0,83–1,20,  $P = 0,333$ ) und Angina pectoris (RR 0,85, 95 % CI: 0,69–1,05,  $P = 0,497$ ). Bei einer Ertugliflozin-Therapie über mehr als 52 Wochen zeigte sich ein Abfall der eGFR von 0,60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: -1,02–0,17,  $P = 0,006$ ). In einer Metanalyse der Wirksamkeit von SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigte sich, dass nur Sotagliflozin das Risiko für Schlaganfälle bei dieser Kohorte signifikant reduzierte (HR 0,73, 95 % CI 0,54–0,98) [207].

## Canagliflozin

Outcome-RCT-Daten zu Canagliflozin [130] (CANVAS-Programm) zeigen eine signifikante Senkung des Kompositendpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) durch Canagliflozin im Vergleich zu Placebo um 14 % (HR 0,86; 95 %-KI 0,75–0,97), Rückgang der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz um 33 % (HR 0,67; 95 %-KI 0,52–0,87) und renaler Outcome-Daten mit einer Reduktion der Progression einer Albuminurie um 27 % (HR 0,73; 95 %-KI 0,67–0,79) und des Kompositendpunktes (40 % Reduktion der eGFR, Nierenersatztherapie, renaler Tod) um 40 % (HR 0,60; 95 %-KI 0,47–0,77). Eine weitere große RCT (CREDENCE-Studie) wurde mit Canagliflozin in Bezug auf einen primären kombinierten renalen Endpunkt durchgeführt [208]. Die Patienten hatten bereits bei Randomisierung eine Niereninsuffizienz, eine signifikante Proteinurie und mussten bereits mit einem ACE-Hemmer oder AT-Blocker behandelt sein. Es zeigte sich, dass Canagliflozin (100 mg pro Tag) das relative Risiko für den Kompositendpunkt (Dialyse, Transplantation oder eine dauerhafte eGFR  $< 15$  ml/min.), eine Verdopplung des Serumkreatinins, Tod durch renale oder kardiovaskuläre Gründe signifikant reduzierte (HR 0,70, 95 %-KI 0,59–0,82;  $p = 0,00$  ?001). Die Canagliflozin-Gruppe hatte auch ein geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (HR 0,80, 95 % CI, 0,67–0,95) und auch ein reduziertes Risi-

ko für Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz (HR 0,61; 95 % CI, 0,47–0,80). In der kürzlich publizierten post-hoc-Analyse des CANVAS-Programms und der CREDENCE-Studie zeigte sich, dass Canagliflozin nicht mit einer Reduktion von Myokardinfarkten in den Studienpopulationen assoziiert war [209].

Canagliflozin ist trotz positiver patientenrelevanter Endpunkte derzeit auf dem deutschen Markt nicht erhältlich. Es wurde daher auch keine Aktualisierung der Canagliflozin-Studiendaten vorgenommen.

## Sotagliflozin

Sotagliflozin ist ein dualer SGLT1- und SGLT2-Inhibitor. In einer Metaanalyse zur Sicherheit und zu Nebenwirkungen von Sotagliflozin unter einer Therapie von Menschen mit Typ-2-Diabetes, fand sich für SGLT-2-Hemmer das bereits bekannte stark erhöhte Risiko für Genitalinfektionen in einer dosisabhängigen Weise (200 und 400 mg/d) (RR: 2,83, 95 % CI: 2,04–3,93,  $p < 0,001$ ). Sotagliflozin kann das Risiko für Ketoazidosen erhöhen (RR: 1,30, 95 % CI: 0,34–4,99,  $p = 0,70$ ). Es fanden sich weitere Risiken für Nebenwirkungen wie Diarrhoen und ein Volumenmangel (RR: 1,44, 95 % CI: 1,26–1,64,  $p < 0,001$ ; RR: 1,25, 95 % CI: 1,07–1,45,  $p < 0,01$ ; resp.) [210].

Für die Therapie des Typ-2-Diabetes wurden zwei große Studien bisher publiziert. In der SOLOIST-WHF-Studie wurde bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und dekompensierter Herzinsuffizienz Sotagliflozin ( $n = 608$ ) oder Placebo ( $n = 614$ ) über einen Median von 9 Monaten untersucht. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) betrug 35 % und die Basistherapie der Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen gleich. Unter Sotagliflozin kam es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des zusammengesetzten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung oder akute stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz): Hazard Ratio (HR) 0,67, 95 %-KI 0,52–0,85,  $p < 0,001$ ). Die Hazard Ratios für kardiovaskulären Tod betrug 0,84 (95 % CI, 0,58–1,22) und für die Gesamtmortalität 0,82 (95 % CI, 0,59–1,14) und waren damit etwas geringer unter Sotagliflozin im Vergleich zu Placebo. Da die Studie wegen COVID-19 und mangelnder finanzieller Unterstützung abgebrochen werden musste, wurden die berechneten Ereignisraten nicht erreicht, sodass die Daten dieser Studie insgesamt nicht ausreichend belastbar sind [211].

In der randomisierten, kontrollierten SCORED-Studie [212] wurden 10.584 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Niereninsuffizienz (eGFR 25–60 ml/min.) und kardiovaskulären Risikofaktoren 1:1 randomisiert (Sotagliflozin:Placebo). Das mediane Follow-up betrug 16 Monate. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie geändert zu einem zusammengesetzten Endpunkt (kardiovaskuläre Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen oder akute Betreuung wegen Herzinsuffizienz). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, notfallmäßige Betreuung wegen Herzinsuffizienz) war unter Sotagliflozin deutlich geringer im Vergleich zu Placebo: HR Ratio 0,74; 95 % CI 0,63–0,88;  $p < 0,001$ ). Auch diese Studie musste aus finanziellen Gründen vorzeitig beendet werden. In einer aktuellen Metaanalyse mit 11 RCTs und 16441 Patienten fand sich im Vergleich zu Placebo eine Reduktion von Myokardinfarkten (OR 0,72, 95 % CI 0,54–0,97) und Herzinsuffizienz (OR

0,68, 95 % CI 0,58–0,79). Sotagliflozin zeigte jedoch neutrale Wirkungen auf die Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod und Schlaganfall [213].

## Effekte von SGLT-2-Inhibitoren auf die Leber

In drei aktuell erschienen systematischen Reviews mit Metaanalysen wurden verschiedene Parameter der Leber-Morphologie und -funktion untersucht. Zhou et al. [214] analysierten Studien zur Leberfibrose und Steifheit mit Hilfe des FibroScans. Beide Messparameter verbesserten sich unter SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Antidiabetika signifikant, wobei längerfristige RCTs fehlen. In der umfangreichen Analyse von Gu et al. bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und NAFLD [215] fanden sich positive Effekte auf die Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase) und auf morphologische Parameter der Lebersteatose (LSM, CAP) unter der Therapie mit Dapagliflozin und GLP-1-RAs. Zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf SGLT-2-Hemmer kamen die Autoren auch in einem weiteren systematischen Review, wobei die Daten aufgrund der Kürze der Untersuchungen und den Studiengrößen noch keine endgültigen Schlüsse zulassen [216].

## Zusammenfassung der Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Für die SGLT2-Inhibitoren sind klinisch relevante Wirkungen auf die Gesamtmortalität sowie auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte bei entsprechenden Risikopopulationen belegt und in zahlreichen Metaanalysen bestätigt [217–230]. Auch die neuesten Metaanalysen zur Wirkung der SGLT-2-Inhibitoren auf kardio-renale Endpunkte bestätigen die vorherigen umfangreichen Auswertungen [231–235].

Ein systematischer Review mit Metanalyse von Real World-Studien (34 Studien aus 15 Ländern; Studienteilnehmer gesamt  $n = 1\,494\,373$ ) zeigte, dass SGLT-2-Inhibitoren mit einem um 46 % niedrigerem Risiko für eine Niereninsuffizienz verbunden war (HR 0,54, 95 % CI 0,47–0,63). SGLT-2-Hemmer waren mit einem niedrigeren Risiko für eine Niereninsuffizienz assoziiert, wenn diese mit DPP-4 Inhibitoren und anderen glukose-senkenden Antidiabetika verglichen wurden (HR 0,50, 95 % CI 0,38–0,67 and HR 0,51, 95 % CI 0,44–0,59, resp.). Wenn die positiven Effekte der SGLT-2-Inhibitoren mit der Wirkung von GLP-1-RAs verglichen wurden, fanden sich keine signifikanten Differenzen (HR 0,93, 95 % CI 0,80–1,09) [237].

Ein ebenfalls systematischer Review mit Metanalyse unter Einschluss von 76 Studien mit insgesamt 116.375 Teilnehmern zeigte weder eine Risiko-Reduktion noch eine -Häufung von Karzinomen (RR 1,03; 95 % CI, 0,96–1,10) und der Krebsmortalität (RR 0,99; 95 % CI, 0,85–1,16) [237].

Die zugrunde liegenden Mechanismen der kardialen und renalen Protektion von SGLT2-Hemmern sind Gegenstand umfangreicher Studien [238–242].

## GLP-1-Rezeptoragonisten (RAs)

GLP-1-RAs sind Antidiabetika zur subkutanen oder oralen Therapie des Typ-2-Diabetes. Sie können die Plasmaglukose im Mittel stärker senken als die klassischen oralen Antidiabetika und weisen zudem blutdrucksenkende (gering), gewichtsreduzierende [243] und spezifische kardio- und renoprotektive (s. u.) Effekte auf. Bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels sind GLP-1-RAs sinnvolle Kombinationspartner zu Metformin, anderen OADs (außer DPP-4-Hemmern) und/oder Basalinsulinen. GLP-1-RAs selbst haben zudem ein geringes Hypoglykämierisiko. Es hat sich als sinnvoll herausgestellt, zwischen kurz- und langwirksamen GLP-1-RAs zu unterscheiden. Kurzwirksame GLP-1-RAs haben eine relativ kurze Eliminations-Halbwertszeit und werden mindestens einmal täglich injiziert. Dennoch gibt es Perioden im Laufe eines 24 h-Tages, die durch unwirksame, sehr niedrige zirkulierende Konzentration des Wirkstoffs gekennzeichnet sind. Die Konzentrationen schwanken also rasch zwischen „vernachlässigbar niedrig“ und „hoch wirksam“. Langwirksame GLP-1-RAs sind hingegen durch relativ geringe Schwankungen im Tages- (oder Wochen-) Verlauf gekennzeichnet. Das führt nach wenigen Stunden zur Abschwächung der Wirkung auf die Magenentleerung (Tachyphylaxie) [244], die nach wenigen Wochen nur noch unwesentlich beeinflusst wird, während dieser Effekt bei kurzwirksamen GLP-1-RAs immer erhalten bleibt [244, 245]. Die Bedeutung der Unterscheidung von kurz- und langwirksamen GLP-1-RA liegt in der unterschiedlichen Beeinflussung postprandialer Glukoseanstiege, die entweder durch eine bleibende Verzögerung der Magenentleerung (kurzwirksame GLP-1-RAs) oder – weniger ausgeprägt durch Stimulation der Insulinsekretion und Suppression der Glukagon-Sekretion (langwirksame GLP-1-RAs) gesenkt werden.

### Kurz-wirksame GLP-1-RAs

In Deutschland zugelassen: Exenatid, Lixisenatid (nur in der Fixkombination mit Insulin glargin)

### Lang-wirksame GLP-1-RAs

In Deutschland zugelassen: Dulaglutid, Exenatid LAR, Liraglutid, Semaglutid. In Deutschland nicht erhältlich: Albiglutid, Efgelnatid.

### Kurz-wirksame GLP-1-RAs

#### Exenatid

In der EXSCEL-Studie mit 14.752 Patienten (73,1 % mit kardiovaskulärer Erkrankung) wurde im Median 3,2 Jahre mit 2,0 mg Exenatid 1 × wöchentlich therapiert. Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von MACE im Vergleich zu denen, die Exenatid oder Placebo erhielten. Kritisch für die Auswertung der Effekte in der EXSCEL-Studie ist die sehr hohe Abbruchrate von über 40 %. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich ferner keine Unterschiede bei der kardiovaskulären Mortalität, beim nicht tödlichen

oder tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall, bei der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie der Inzidenz von akuter Pankreatitis, Pankreaskarzinom, medullärem Schilddrüsenkarzinom oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen [246].

In der EXSCEL-Studie konnten die Vorteile von Exenatid, nämlich Risikoreduktion der Gesamtmortalität (–14 %) und der Ersthospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz (–11 %), nur bei den Studienteilnehmern gesehen werden, die zu Beginn der Studie keine Herzinsuffizienz hatten [247, 248]. Die Risikoreduktion für die Gesamtmortalität ließ sich in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse bestätigen [249].

Die Kombination von Exenatid (1 × wöchentlich) plus Dapagliflozin führte im Vergleich zu Exenatid plus Placebo zu einer signifikanten Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (–1,7 % vs. –1,29 %); bei Dapagliflozin plus Placebo sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert im gleichen Zeitraum von 104 Wochen um –1,06 %. Es zeigten sich auch klinisch relevante positive Änderungen für Nüchternglukose, 2-h-postprandiale Glukose, Körpergewicht und systolischen Blutdruck. Schwere Hypoglykämien wurde in keinem der Therapiearme beobachtet [250].

In der Metaanalyse von Bethel et al. [251] wurden die 4 großen RCTs ELIXA (Lixisenatid), LEADER (Liraglutid), EXSCEL (Exenatid 1 × wöchentlich) und SUSTAIN 6 (Semaglutid) ausgewertet. Verglichen mit Placebo zeigten die GLP-1-RAs eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,90; 95 %-KI 0,82–0,99; p = 0,033) beim primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), eine relative Risikoreduktion (RRR) von 13 % für die kardiovaskuläre Mortalität (HR 0,87; 95 %-KI 0,79–0,96; p = 0,007) und für die Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,81–0,95; p = 0,002). Die statistische Heterogenität zwischen den Studien war jedoch groß. Es fanden sich keine signifikanten Reduktionen durch GLP-1-RAs für nicht tödlichen oder tödlichen Myokardinfarkt, für Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Herzinsuffizienz.

Exenatid 1 × wöchentlich führte im Vergleich mit einer Vergleichsgruppe zu einer signifikanten Senkung der Albuminausscheidung um 26 rel. % (95 %-KI –39,5 bis –10). Im Vergleich zu oralen Antidiabetika betrug die Senkung der Albuminurie –29,6 % (95 %-KI –47,6 bis –5,3), bei Insulintherapie betrug der Wert –23,8 rel. % (95 %-KI –41,8 bis –0,2) [252].

Eine Studie bei Kindern und Jugendlichen (Alter 10 – < 18 Jahre; n = 83, Beobachtungszeitraum: 24 Wochen) mit Typ-2-Diabetes erhielten in einer Randomisierung (5:2) Exenatid 2 mg 1×/Woche oder Placebo, nachdem die bisherige Therapie unzureichend war. Das HbA<sub>1c</sub> sank in der Exenatid-Gruppe um –0,36 % und stieg um + 0,49 % in der Placebo-Gruppe. Die Gruppendifferenz betrug – 0,85 %; 95 % CI –1,51, –0,19; P = 0,012. Das Körpergewicht sank um –1,22 kg (–3,59, 1,15; P = 0,307). Nebenwirkungen waren unter Exenatid geringer als unter Placebo: 36 (61,0 %) und 17 (73,9 %) [253].

In einem aktuellen ausführlichen Review wurden die Daten zu den Studien DURATION 1–8 und zu EXSCEL sehr gut zusammengefasst [254], denn obgleich die Therapie mit Exenatid 1 × wöchentlich (2 mg) sicher ist, besteht eine stark eingeschränkte Indikation bei Patienten mit hohem kardioresalen Risiko zumal andere GLP-1-RAs deutlich positive Effekte auf die genannten Risiken zeigten.

## Lixisenatid

Nachdem dieser GLP-1-RA in der ELIXA-Studie nur nicht-inferiore Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt hat [255] und damit anderen GLP-1-RAs unterlegen ist, wurde jetzt die Kombination aus Insulin glargin mit Lixisenatid (iGlarLixi) untersucht [256]. Es wurden in einer Metaanalyse 8 Studien (Studiendauer: 24–30 Wochen) mit 3538 Teilnehmern ausgewertet. Dabei war iGlarLixi einer Therapie mit Kombinationsinsulin:  $-0,50\%$ -units (95 %-KI  $-0,93$  bis  $-0,06$ ), einer Basal-Bolus-Therapie  $-0,35\%$  ( $-0,89$  bis  $+0,13$ ) und einer Basal-plus-Therapie  $-0,68\%$  ( $-1,18$  bis  $-0,17$ ) überlegen. Beim Vergleich mit einer Therapie mit Kombinationsinsulin zeigten sich weniger symptomatische Hypoglykämien und weniger Gewichtszunahmen. Analysen zu kardiovaskulären oder renalen Endpunkten wurden nicht berichtet.

In einer RCT wurde die Kombination iGlarLixi verglichen mit einer GLP-1-RA-Therapie (Lira-, Dula-, Albiglutid oder Exenatid) über 26 Wochen nach Randomisierung beendet. HbA1c sank deutlicher in der iGlarLixi-Gruppe im Vergleich zur GLP-1-RA-Gruppe, obgleich das Körpergewicht unter iGlarLixi anstieg ( $+1,7 \pm 3,9$  kg). Nüchtern- und postprandiales Insulin sanken signifikant mit einer 35 %-igen Verbesserung der  $\beta$ -Zellsensitivität für Glukose [257].

In der SoliMix-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes untersucht. In der offenen Studie über 26 Wochen wurden 887 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert. Das HbA1c der eingeschlossenen Patienten sollte  $\geq 7,5\%$ – $\leq 10,0\%$  ( $\geq 58$ – $\leq 86$  mmol/mol) betragen. Patienten unter einer Behandlung mit Basalinsulin plus OADs wurden über 26 Wochen verglichen mit denen, die eine Therapie mit iGlarLixi (1 $\times$ /d) oder mit BiAsp 30 2 $\times$ /d erhielten. PROs (patient related outcomes) wurden mit spezifischen Fragebögen ermittelt: Treatment-Related Impact Measure Diabetes (TRIM-D) und Global Treatment Effectiveness Evaluation (GTEE)-Fragebögen. Die Untersuchung zeigte, dass neben einer besseren metabolischen Kontrolle das Körpergewicht günstiger verlief und weniger Hypoglykämien unter iGlarLixi auftraten. Auch die PROs waren besser unter iGlarLixi im Vergleich zu einer Therapie mit BIAsp 30 [258].

## Langwirksame GLP-1-RAs

### Liraglutid

In einer randomisierten Studie bei adipösen Patienten führte Liraglutid bei allen intensivbehandelten Patienten zu einem größeren Gewichtsverlust als Placebo: Liraglutid (3 mg/d) im Vergleich zu körperlicher Aktivität allein: 8 Wochen nach einer Niedrig-Kaloriendiät zu einem Gewichtsverlust von 13,1 kg. Zum Ende der Studie (nach einem Jahr) betrug der Gewichtsverlust bei vermehrter körperlicher Bewegung  $-4,1$  kg (95 %-KI  $-7,8$  bis  $-0,4$ ;  $p=0,03$ ); in der Liraglutid-Gruppe  $-6,8$  kg (95 %-KI  $-10,4$  bis  $-3,1$ ;  $p<0,001$ ); in der Kombination körperliche Aktivität plus Lira  $-9,5$  kg (95 %-KI  $-13,1$  bis  $-5,9$ ;  $p<0,001$ ). Die Kombinationstherapie führte auch zu einer Reduktion der Körperfettmasse um 3,9 %, was ca. 2-mal höher war als in der körperlichen Aktivitätsgruppe ( $-1,7\%$ ; 95 %-KI  $-3,2$  bis  $-0,2$ ;  $p=0,02$ ) und in der Lira-Gruppe allein ( $-1,9\%$ ; 95 %-KI  $-3,3$  bis  $-0,5$ ;  $p=0,009$ ) [259]. Für den GLP-1-Rezeptor-

agonisten (RA) Liraglutid zeigte die RCT (LEADER-Studie) positive Effekte auf klinisch relevante Endpunkte [260]. Das Follow-up der 9.340 Patienten betrug im Median 3,8 Jahre. Der zusammengefasste primäre Endpunkt (Erstereignis für kardiovaskulären Tod, nichttödlichen Myokardinfarkt, nichttödlichen Schlaganfall) war unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo signifikant niedriger (13 vs. 14,9 %; HR 0,87; 95 %-KI 0,78–0,97;  $p<0,001$  für Nichtunterlegenheit und  $p=0,01$  für Überlegenheit). Weniger Patienten starben aus kardiovaskulären Gründen (4,7 vs. 6,0 %; HR 0,78; 95 %-KI 0,66–0,93;  $p=0,007$ ). Die Gesamtmortalität war unter Liraglutid ebenfalls geringer (8,2 vs. 9,6 %; HR 0,85; 95 %-KI 0,74–0,97;  $p=0,02$ ). Damit konnte erstmals auch für einen GLP-1-RA in einer RCT ein positiver Effekt auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen werden.

In einer Subanalyse der LEADER-Studienpopulation zeigte sich, dass 72 % der Patienten eine Gefäßerkrankung zu Beginn der Studie hatten. 23 % dieser Subpopulation hatten eine polyvaskuläre und 77 % eine monovaskuläre Erkrankung. Liraglutid führte im 54-monatigen Follow-up zu einer Reduktion von MACE: bei polyvaskulärer Krankheit (HR 0,82; 95 %-KI 0,66–1,02) und bei monovaskulärer Krankheit (HR 0,82; 95 %-KI 0,71–0,95) im Vergleich zu Placebo. Bei Patienten ohne Gefäßkomplikationen fanden sich keine positiven Effekte von Liraglutid [261]. In die gleiche Richtung deutet die Analyse von Marso et al. [262], die bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko eine Reduktion von Myokardinfarkten unter Liraglutid nachweisen konnte. In der von Duan et al. 2019 publizierten Metaanalyse [263] fanden sich bei Patienten in der Liraglutid-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen niedrigere Risiken für: MACE (RR 0,89, 95 %-KI 0,82–0,96,  $p=0,002$ ), akuter Myokardinfarkt (RR = 0,85, 95 %-KI 0,74–0,99,  $p=0,036$ ), Gesamtmortalität (RR 0,84, 95 %-KI 0,74–0,96,  $p=0,009$ ) und kardiovaskulären Tod (RR 0,77, 95 %-KI 0,65–0,91,  $p=0,002$ ). Die Schlaganfallinzidenz konnte in der Liraglutid-Gruppe jedoch nicht reduziert werden (RR 0,86, 95 %-KI 0,70–1,04,  $p=0,124$ ).

In der Analyse sekundärer renaler Endpunkte in der LEADER-Studie war Liraglutid im Vergleich zu Placebo mit einer niedrigeren Rate der Entwicklung und Progression des renalen Komposit-Endpunktes (HR 0,78; 95 %-KI 0,67–0,92;  $p=0,003$ ) und der Persistenz einer Makroalbuminurie (HR 0,74; 95 %-KI 0,60–0,91;  $p=0,004$ ) assoziiert [264].

Eine gepoolte Analyse der Daten aus der SUSTAIN 6- (Semaglutid s. c.; Laufzeit 2,1 Jahre) und der LEADER-Studie (Liraglutid; 3,8 Jahre) zeigte eine signifikante Reduktion der Albuminurie von 24 % (95 % CI, 20 %–27 %) im Vergleich zu Placebo im Zeitraum von 2 Jahren. Mit Semaglutid (1 mg) und Liraglutid wurde der Verlust der eGFR deutlich verlangsamt, wobei der Effekt größer war, wenn die eGFR  $<60$  ml/min vs.  $>60$  ml/min war. Der protektive Effekt beider GLP-1-RAs war demnach größer bei Menschen mit einer präexistierenden chronischen Niereninsuffizienz [265].

In einer post-hoc-Analyse der LEADER-Studie wurde untersucht, ob eine höhere jährliche Rate von Hypoglykämien (definiert als selbst gemessene Plasmaglukose von  $<3,1$  mmol/l; 56 mg/dl; Hypo-Grad 1) zu häufigen schweren Hypoglykämien (Zustand, der einer Fremdhilfe bedurfte; Hypo-Grad 2) führt. Gleichzeitig wurde die Assoziation von Hypoglykämien mit kardiovaskulärem Outcome geprüft. Es fand sich ein eindeutiger Zusammenhang

zwischen der Häufigkeit von Hypoglykämie Grad 1 (2–11 pro Jahr vs. 12 pro Jahr) und von Hypoglykämie Grad 2: adjustierte HR 5,01 [95 % CI, 2,84–8,84]. Bei Patienten mit Hypoglykämie Grad 1 (> 12 Episoden jährlich) fand sich eine klare Assoziation mit MACE (HR 1,50 [95 % CI, 1,01–2,23]), kardiovaskulärem Tod (HR 2,08 [95 % CI, 1,17–3,70]) und Gesamtmortalität (HR 1,80 [95 % CI, 1,11–2,92]). Es muss daher das Ziel sein, schwere Hypoglykämien nicht nur zu registrieren, sondern auch zu dokumentieren und zu vermeiden [266].

In der LIRA-PRIME-Studie wurden unter Real-World-Bedingungen Patienten, die unter Metformin eine unzureichende metabolische Kontrolle aufwiesen (HbA<sub>1c</sub> im Mittel 8,2%), randomisiert. Eine Gruppe wurde zu Liraglutid, die Kontrollgruppe zu einem OAD randomisiert. Je nach Präferenz des behandelnden Arztes wurden folgende OADs verordnet: SGLT-2-Inhibitor (48 %), DPP-4-Hemmer (40 %), Sulfonylharnstoff (11 %), Thiazolidindion (1,1 %) oder alpha-Glucosidase-Hemmer (0,5 %). Der Beobachtungszeitraum war unter Lira länger als unter OADs (109 vs 65 Wochen). Die Änderungen von HbA<sub>1c</sub> und Körpergewicht waren unter Lira signifikant besser als unter OAD. Die Hypoglykämieraten waren in beiden Gruppen vergleichbar [267].

Die Metaanalyse von Kristensen et al. [268] zeigte eine signifikante Reduktion von MACE von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,82–0,94;  $p < 0,0001$ ) unter GLP-1-RA. Die Hazard Ratios waren für Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse 0,88 (95 %-KI 0,81–0,96;  $p = 0,003$ ), für tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfall 0,84 (95 %-KI 0,76–0,93;  $p < 0,0001$ ) und 0,91 (95 %-KI 0,84–1,00;  $p = 0,043$ ) für nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkt. GLP-1-RA führten zu einer Senkung der Gesamtmortalität von 12 % (HR 0,88; 95 %-KI 0,83–0,95;  $p = 0,001$ ) und zur Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von 9 % (HR 0,91; 95 %-KI 0,83–0,99;  $p = 0,028$ ). Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Entwicklung einer neuen Makroalbuminurie, Reduktion der eGFR, Progression zur terminalen Niereninsuffizienz) verringerte sich um 17 % (HR 0,83; 95 %-KI 0,78–0,89;  $p < 0,0001$ ), hauptsächlich durch die Reduktion der Albuminurie. Es wurde unter GLP-1-RA nicht über ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, Pankreatitis oder Pankreaskarzinome berichtet.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die sehr ausführliche und kritische Metaanalyse von Liu et al. [269]. Die Gesamtmortalität war etwas geringer unter GLP-1-RA im Vergleich zu Kontrolltherapien: OR 0,89 (95 %-KI 0,80–0,98).

Die Assoziation von GLP-2-RA mit renalen Ereignissen unter Real-World-Bedingungen wurde in einer großen skandinavischen Studie analysiert [270]. 38.731 Nutzer von GLP-1-RA (Liraglutid 92,5 %, Exenatid 6,2 %, Lixisenatid 0,7 %, Dulaglutid 0,6 %) wurden 1:1 in einer propensity-gematchten Kontrollgruppe unter DPP-4-Hemmern untersucht. Der primäre Komposit-Endpunkt (Nierenersatztherapie, renal bedingter Tod und Hospitalisierung wegen renaler Komplikationen) war unter GLP-1-RA deutlich niedriger als unter DPP-4-Inhibitor-Therapie: HR 0,76 (95 %-KI 0,68–0,85). Insbesondere die Nierenersatztherapie (HR 0,73, 95 %-KI 0,62–0,87) und die Hospitalisierungsrate (HR 0,73, 95 %-KI 0,65–0,83) waren mit GLP-1-RA signifikant niedriger.

Die GRADE Study Group verglich in einer großen Studie 4 Antidiabetika (Insulin Glargin U-100, Glimperid, Liraglutid, oder Sitagliptin) bei Menschen mit Typ-2-Diabetes unter einer „unzurei-

chenden“ Metforminbehandlung (= basales HbA<sub>1c</sub> im Mittel 7,5 % [6,8–8,5 %]) (n = 5047; Diabetesdauer < 10 Jahre; Beobachtungszeit 5 Jahre). Der primäre Endpunkt war ein HbA<sub>1c</sub> von  $\geq 7,0$  %. Die kumulative Inzidenzrate unterschied sich innerhalb der Studienarme: für Insulin Glargin 26,5 pro 100 Patientenjahre; für Liraglutid 26,1; Glimperid 30,4 und für Sitagliptin 38,1. Für Patienten mit höheren Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Werten war der Benefit wesentlich größer für alle 4 Studienarme. Schwere Hypoglykämien waren selten, aber deutlich höher unter Glimperid und Insulin Glargin (2,2 % vs 1,3 %) und deutlich geringer mit Liraglutid (1,0 %) und Sitagliptin (0,7 %). Insgesamt waren die metabolischen Vorteile für Liraglutid am höchsten [271]. In der gleichen Studie wurden mikrovaskuläre und kardiovaskuläre Endpunkte analysiert. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz bei den Parametern in Bezug auf arterielle Hypertonie und Dyslipidämie und mikrovaskulären Parametern (Albuminurie, eGFR und periphere Neuropathie). Die Therapiegruppen unterschieden sich auch nicht in der Rate für MACE, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod. Es zeigten sich aber diskrete Unterschiede im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen mit einer Rate von 1,9, 1,9, 1,4, und 2,0 in den Studienarmen für Insulin glargin, Glimperid, Liraglutid, und Sitagliptin, resp. [272]. SGLT-2-Hemmer und neuere GLP-1-RA wurden in dieser umfangreichen RCT jedoch nicht geprüft.

### Effekte von Liraglutid auf die Leber

Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse aus 16 RCTs mit 845 Patienten zeigte, dass Liraglutid zu einer signifikanten und sicheren Reduktion des viszeralen und ektopen Leberfetts führt [273].

### Dulaglutid

Im AWARD-Studienprogramm zeigten sich für Dulaglutid eine effektive Blutglukose- und Gewichtssenkung sowie eine niedrige Hypoglykämieinzidenz, wenn Dulaglutid als Mono- und Kombinationstherapie mit prandialem und basalem Insulin eingesetzt wurde. Eingeschlossen waren auch Patienten mit verschiedenen Graden einer chronischen Niereninsuffizienz [274]. Die multizentrische (371 Studienzentren in 24 Ländern), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über die kardioresalen Effekte einer Dulaglutid-Therapie (REWIND-Studie; 1,5 mg s. c. wöchentlich) wurde kürzlich publiziert [275, 276]. Eingeschlossen wurden 9901 Patienten mit Typ-2-Diabetes (mittleres Alter 66 Jahre, HbA<sub>1c</sub>-Wert im Mittel 7,2 %). Diese Untersuchung unterscheidet sich von den bisher veröffentlichten Studien zum kardiovaskulären und renalen Outcome unter GLP-1-RA durch folgende wichtige Punkte: längere Beobachtungsdauer (im Median 5,4 Jahre); 69 % der Studienteilnehmer hatten zwar kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber keine klinisch manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen; und das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war ziemlich ausgewogen (46 % Frauen). Im Vergleich zu Placebo konnte Dulaglutid den medianen HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 7,2 % über die gesamte Studie senken (HbA<sub>1c</sub>: –0,46 % für Dulaglutid, +0,16 % für Placebo; Körpergewicht: –2,95 kg Dulaglutid, –1,49 kg Placebo). Darüber hinaus zeigte Dulaglutid eine Reduktion des sekundären kombinierten mikrovaskulären Endpunktes

(HR 0,87; 95 %-KI 0,79–0,95), wobei diese Reduktion vorwiegend das renale Outcome betraf (HR 0,85; 95 %-KI 0,77–0,93;  $p = 0,0004$ ). Der primäre Endpunkt 3P-MACE wurde unter Dulaglutid signifikant gesenkt (HR 0,88; 95 %-KI 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ), ebenso wie das Risiko eines nichttödlichen Schlaganfalls (HR 0,76; 95 %-KI 0,61–0,95;  $p = 0,017$ ). Es fanden sich keine Risikoreduktionen für folgende Endpunkte: nicht tödlicher und tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Im Vergleich zu Placebo gab es unter Dulaglutid keine Unterschiede in Bezug auf relevante Nebenwirkungen: Krebserkrankungen (Pankreas, medulläres Schilddrüsenkarzinom, andere Schilddrüsenkarzinome), akute Pankreatitis oder Pankreasenzym erhöhungen, Lebererkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Hypoglykämierate.

In einer explorativen Analyse der REWIND-Daten [276], renale Outcome-Daten betreffend, fand sich unter Dulaglutid eine signifikante Risikoreduktion für den zusammengefassten renalen Endpunkt (neu aufgetretene Makroalbuminurie, eGFR-Senkung von  $\geq 30\%$  oder chronische Nierenersatztherapie; HR 0,85; 95 %-KI 0,77–0,93;  $p = 0,0004$ ) mit dem eindeutigsten Effekt in Bezug auf die Makroalbuminurie-Komponente (HR 0,77; 95 %-KI 0,68–0,87;  $p < 0,0001$ ).

In einer post-hoc-Analyse der REWIND-Studie betrug die Inzidenz von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) oder nicht kardiovaskulärem Tod in der Dulaglutid-Gruppe 35,8 und in der Placebo-Gruppe 40,3 pro 1000 Personenjahre (HR 0,90, 95 %-KI 0,82–0,98,  $p = 0,020$ ). Die Inzidenzdaten zu einem komplexeren MACE (MACE plus Herzinsuffizienz, instabile Angina oder Revaskularisierung) waren eindrücklicher: Dulaglutid vs. Placebo 67,1 vs. 74,7 pro 1000 Personenjahre: HR 0,93 (95 %-KI 0,87–0,99)  $p = 0,023$  [223].

Der Outcome der REWIND-Studie in Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte war vergleichbar, unabhängig, ob die Patienten zu Beginn eine Metformin-Therapie hatten: Der zusammengesetzte Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod, oder Tod unbekannter Ursache zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede: mit Metformin vs. ohne Metformin: HR 0,92 (95 % CI, 0,81–1,05) vs. mit Metformin 0,78 (0,61–0,99; Interaktion:  $p = 0,18$ ) [277].

In einer post-hoc Analyse der REWIND-Studie mit einem Follow-up von im Mittel 5,4 Jahren fand sich unter Dulaglutid keine Reduktion von Herzinsuffizienz (HF)-Ereignissen im Vergleich zu Placebo (4,3 % vs. 4,6 %; HR 0,93, 95 % CI, 0,77–1,12;  $p = 0,456$ ). Bei den Studienteilnehmern mit einer Herzinsuffizienz zu Beginn der Studie (8,6 %) fanden sich keine Änderungen von MACE und HF-Ereignissen unter Dulaglutid bei Patienten mit und ohne HF. Dulaglutid führte demnach zu keiner Reduktion von HF-Ereignissen unabhängig vom Status der HF zu Beginn der Studie [278].

Die AWARD-PEDS-Studie untersuchte doppelblind über 24 Wochen junge Menschen (Alter: 10 – <18 Jahre; BMI, >85te Perzentile;  $n = 154$ ) mit einem Typ-2-Diabetes in einer Randomisierung 1:1:1 (Lebensstilmodifikation allein oder mit Metformin: mit oder ohne Basalinsulin: 1×/wöchentlich Dulaglutid 0,75 oder 1,5 mg s. c.). Das Sicherheitsprofil von Dulaglutid war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar. Dulaglutid führte in beiden Dosierungen zu einer besseren metabolischen Kontrolle: In den 26 Wo-

chen hatten in der DULA-Gruppe mehr Studienteilnehmer einen HbA<sub>1c</sub> <7,0 % (51 % vs. 14 %,  $P < 0,0001$ ) und die Fastenglukose sank um 18,9 mg/dl und stieg in den Vergleichsgruppen um 17,1 mg/dl; ( $P < 0,001$ ). Der BMI-Verlauf zeigte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen [279].

## Semaglutid

### Semaglutid s. c.

Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. zeigte im Vergleich zu anderen GLP-1-RAs eine stärkere HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung (–0,4 %) und einen größeren Gewichtsverlust (–2,5 kg) [280].

In der STEP-1-Studie mit Semaglutid (1 × wöchentlich s. c.) wurde in dem Beobachtungszeitraum von 68 Wochen eine mittlere Gewichtsabnahme von –14,9 % im Vergleich zu Placebo von nur –2,4 % beobachtet. Die Differenz der Gewichtsabnahme von –12,4 % war hochsignifikant. Mehr Patienten in der Semaglutid-Gruppe als in der Placebo-Gruppe erzielten Gewichtsabnahmen von  $\geq 5\%$  (86,4 % vs. 31,5 %),  $\geq 10\%$  (69,1 % vs. 12,0 %) und  $\geq 15\%$  (50,5 % vs. 4,9 %), wobei die Werte alle mit einem  $p = 0,001$  hochsignifikant waren [281]. In den Studien STEP 3 und STEP 4 zeigten sich ähnlich günstige Effekte von Semaglutid auf den Gewichtsverlauf [282, 283].

In der SUSTAIN-6-Studie wurde der kardiovaskuläre Nutzen durch signifikante Reduzierung des primären Endpunkts 3P-MACE gegenüber der Kontrollgruppe belegt. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko fand sich in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zu Placebo für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,74; 95 %-KI 0,58–0,95) [284]. In der kürzlich erschienen post-hoc-Analyse der SUSTAIN-6-Studie fand sich für Semaglutid 1 × wöchentlich s. c. vs. Placebo eine Risikoreduktion von MACE in allen Studienteilnehmern unabhängig von Geschlecht, Alter oder dem zu Studienbeginn vorhandenen kardiovaskulären Risikoprofil [285].

Die subkutane Applikation von Semaglutid zeigte bei der Analyse eines systematischen Reviews im Vergleich mit Liraglutid, Exenatid und Dulaglutid deutlich bessere Gewichtsabnahmen: 1 mg Semaglutid führte zu einer größeren Gewichtsabnahme als 2 mg Exenatid (–3,78 kg [95 CI –4,58, –2,98],  $P < 0,0001$ ), 1,2 mg Liraglutid (–3,83 kg [95 CI –4,57 bis –3,09],  $P < 0,0001$ ) und 1,5 mg Dulaglutid (–3,55 kg [95 CI –4,32 bis –2,78],  $P < 0,0001$ ). Dagegen war Tirzepatid (dualer GIP/GLP-1-Rezeptor-Co-Agonist) in allen Dosierungen gegenüber 1 mg Semaglutid mit signifikanteren Gewichtsabnahmen assoziiert: 5 mg –1,9 kg [95 CI –2,8– –1,0],  $P < 0,0001$ , 10 mg –3,6 kg [95 CI –4,5– –2,7],  $P < 0,0001$ , 15 mg –5,5 kg [95 CI –6,4– –4,6],  $P < 0,0001$ ) [286].

### Semaglutid oral

In der PIONEER-6-Studie mit oralem Semaglutid 1 × tägl. ( $n = 3183$  Patienten, 84,7 % > 50 Jahre mit kardiovaskulären oder chronischen renalen Komplikationen; Beobachtungszeit im Mittel 15,9 Monate) fanden sich folgende Ergebnisse: MACE wurden bei 3,8 % in der oralen Semaglutid- und 4,8 % in der Placebo-Gruppe gefunden (HR 0,79; 95 %-KI 0,57–1,11;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit); kardiovaskulärer Tod (HR 0,49; 95 %-KI 0,27–0,92); nicht



tödlicher Herzinfarkt (HR 1,18; 95 %-KI 0,73–1,90); nicht tödlicher Schlaganfall (HR 0,74; 95 %-KI 0,35–1,57); Gesamtmortalität (HR 0,51; 95 %-KI 0,31–0,84) [287]. In der 2020 publizierte Metaanalyse zeigte sich, dass oral appliziertes Semaglutid gegenüber Placebo zu einer Risikoreduktion der Gesamt- (OR 0,58, 95 %-KI 0,37–0,92) und der kardiovaskulären Mortalität (OR 0,55, 95 %-KI 0,31–0,98) führte. Es zeigte aber einen neutralen Effekt im Hinblick auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und schwere Hypoglykämien [288].

Im SUSTAIN-Programm (Semaglutid 1,0 mg 1 × wöchentlich s. c.) sank das HbA1c um 1,0 %–1,8 % deutlicher als mit Sitagliptin, Liraglutid, Exenatid (extended release), Dulaglutid, Cagliflozin und Insulin glargin. Im PIONEER-Programm senkte Semaglutid 14 mg 1 × wöchentlich oral um 1,0–1,4 % stärker als Sitagliptin, Empagliflozin und vergleichbar zu Liraglutid im Beobachtungszeitraum von 26 Wochen. Während Semaglutid s. c. das Körpergewicht deutlicher senkte als alle Vergleichssubstanzen, zeigte Semaglutid oral einen Vorteil gegenüber Sitagliptin und Liraglutid, aber nicht gegenüber Empagliflozin [289].

In einer neuen Analyse wurde berichtet, dass im PIONEER-Programm (PIONEER 1–5, 7 und 8) die Änderungen von HbA1c und Körpergewicht gegenüber Baseline signifikant größer unter Semaglutid oral und die Odds ratio für das Ziel HbA1c < 7,0 % für Semaglutid (14 mg flex) vergleichbar zu Semaglutid 7 mg und günstiger zu den Vergleichstherapien (Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin) waren. Bei asiatischen Patienten war die Senkung des HbA1c stärker als bei anderen ethnischen Gruppen (–1,5 % bis –1,8 % vs –0,6 % bis –1,6 %). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren signifikant häufiger unter Semaglutid oral im Vergleich zu allen anderen Vergleichssubstanzen [290]. In einer kombinierten post-hoc-Analyse der beiden kardiovaskulären Outcome-Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde der Effekt von Semaglutid bei Patienten mit einem Kontinuum des anfänglichen kardiovaskulären Risikos analysiert. Dabei zeigte Semaglutid im Vergleich zu Vergleichstherapien eine signifikante absolute und relative Risikoreduktion von MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) über das gesamte Spektrum des kardiovaskulären Risikos. Dies fand sich auch bei den einzelnen Komponenten von MACE [291].

In der kürzlich erschienenen erneuten Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 [292] stellten die Autoren die Analysen jedoch in einen breiteren Kontext zu den Ergebnissen der anderen Studien SUSTAIN 1–5 und PIONEER 1–5, 7–8 dar. Die Hazard Ratio für MACE betrug 0,85 mit einem großen Konfidenzintervall (95 %-KI: 0,55–1,33) wegen der geringen Eventraten in den meisten Studien.

Die Behandlung mit GLP-1-RAs oder SGLT2-Hemmern war im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren oder anderen Antidiabetika oder keiner Therapie in der Metaanalyse von Zheng SL et al. mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (HR 0,88; 95 %-KI 0,81–0,94 bzw. HR 0,80; 95 %-KI 0,71–0,89). Ähnliche Daten fand man auch für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für den Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Kontrollgruppen [293].

In der 2017 erschienenen Metaanalyse der GLP-1-RAs Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid und Semaglutid ergab sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer Nephro-

pathie im Vergleich zu anderen Antidiabetika (OR 0,74; 95 %-KI 0,60–0,92;  $p = 0,005$ ) [294]. Die post-hoc-Analyse von Mann et al. [295] der Studien SUSTAIN 1–7 zeigte, dass Semaglutid initial zu einer Verminderung der eGFR bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion (in der SUSTAIN-6-Studie mit 1,0 mg Semaglutid) führte. Ab der Woche 30 fand sich in den Studien SUSTAIN 1–5 und in SUSTAIN 7 und in Woche 104 für SUSTAIN 6 kein Unterschied der eGFR zwischen den Semaglutid- vs. den Placebo-Gruppen. In den Studien SUSTAIN 1–6 sank die Albuminurie bei Patienten mit Mikro- und Makroalbuminurie. Bei Patienten mit Normoalbuminurie fand sich kein Unterschied der Albuminurie vom Beginn der Studie bis zu deren Ende.

Empagliflozin und Semaglutid oral zeigen vergleichbare kardiovaskuläre Mortalitäts-Risiken. Die jährlichen NNT (Number Needed to Treat) für Empagliflozin in der EMPA-REG-OUTCOME Studie betrug 141 (95 % CI, 104–230) und für Semaglutid oral in der PIONEER 6-Studie ebenfalls 141 (95 % CI, 95–879). Die Kosten für die zwei Therapieoptionen sind aber deutlich günstiger für Empagliflozin, sodass diese Tatsache bei der Therapieentscheidung sicherlich eine Rolle spielen sollte [296].

Verglichen mit Placebo führte Semaglutid oral (7 und 14 mg) in einer aktuellen Metaanalyse von 11 RCTs mit 9.821 Patienten zu einer Reduktion des HbA1c um 1,06 % (95 % CI, 0,81–1,30) und 1,10 % (95 % CI, 0,88–1,31) resp. Im Vergleich mit anderen Antidiabetika führte Semaglutid zu einer Verringerung des HbA1c um 0,26 % (95 % CI, 0,15–0,38) und 0,38 % (95 % CI, 0,31–0,45) resp. Die höhere Dosierung von Semaglutid (14 mg) erhöhte nicht die Inzidenz des Absetzens der Medikation wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen [297].

Die Effekte von Semaglutid nach s. c. und oraler Applikation auf ischämische zentralnervöse Komplikationen wurde in den SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Studien untersucht. Von einer Gesamtzahl von Studienteilnehmern ( $n = 6480$ ) hatten 106 einen Schlaganfall (1 Ereignis/100 Patientenjahre der Beobachtungszeit (PYO)). Semaglutid reduzierte die Schlaganfall-Inzidenz im Vergleich zu Placebo (0,8 vs. 1,1 Ereignis/100 PYO; HR 0,68 [95 % CI, 0,46–1,00];  $P = 0,048$ ) bedingt vorwiegend durch die Verminderung des Risikos für ein Small vessel Okklusion: 0,3 vs. 0,7 Ereignisse/100 PYO; HR 0,51 [95 % CI, 0,29–0,89];  $P = 0,017$ ). Die Hazard Ratio für das Risiko für jede Form der Ischämie betrug unter der Semaglutid-Therapie im Vergleich zu Placebo 0,60 (95 % CI, 0,37–0,99) [298]. In einer Metanalyse von 28 RCTs mit 74.148 Patienten fanden die Autoren, dass insbesondere für Dulaglutid und Semaglutid (s. c. und oral) im Vergleich zu Placebo es zu einer signifikanten Risiko-Reduktion von ischämischen Schlaganfällen kam (RR 0,83; 95 % CI, 0,76–0,91;  $I^2 = 0 %$ ). Dies war insbesondere bei den Menschen mit kürzerer Diabetesdauer und einer höheren eGFR zu beobachten [299].

## Semaglutid und G-BA

In einer ausführlich begründeten Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG), des Berufsverbands der Augenärzte (BVA), der Forschergruppe Diabetes e. V. am

Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen (BVND) zur Dosierbewertung (A20–93, Version 1.0, Stand 28.1.2021) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Semaglutid in Form einer subkutanen Applikation sowie in einer oralen Darreichungsform für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kamen die Experten der Fachgesellschaften zu dem Schluss, dass die negative Bewertung von Semaglutid (oral und s. c.) des IQWiG unberechtigt ist [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen/]. Dennoch wurde mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.04.2021 Semaglutid kein Zusatznutzen zuerkannt (BAnz AT 02.06.2021 B5).

## Albiglutid

Sicherheits- und kardiorenale Outcome-Daten wurden für Albiglutid publiziert [300, 301]. Die kardiovaskulären Endpunktdaten zu Albiglutid (HARMONY-Outcomes-Trial [302]) wurden im Jahr 2018 analysiert und publiziert. Zu diesem Zeitpunkt war Albiglutid weltweit bereits aus dem Handel genommen worden (Juli 2017). In die HARMONY-Studie wurden 9463 Patienten eingeschlossen und randomisiert (Albiglutid 30–50 mg, n = 4731; Placebo n = 4732). Der Beobachtungszeitraum betrug im Median lediglich 1,6 Jahre. Es fanden sich keine Hinweise für einen Unterschied in den beiden Studienarmen bezüglich wichtiger Nebenwirkungen. Im 3P-MACE zeigte sich bereits nach dieser kurzen Studiendauer eine signifikante Risikoreduktion mit Albiglutid (HR 0,78; 95 %-KI 0,68–0,90; Nichtunterlegenheit  $p = 0,0001$ , Überlegenheit  $p = 0,0006$ ).

In einer kürzlich erschienenen Publikation berichteten die Autoren, dass Albiglutid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter einer Basis-Bolus-Insulintherapie in 54 % der Studienteilnehmer Albiglutid prandiales Insulin vollständig ersetzen konnte mit gleichzeitiger Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Reduktion von Hypoglykämien und des Körpergewichts [303].

Da Albiglutid in Deutschland nicht im Handel ist, wurde keine Aktualisierung der Studien durchgeführt.

## Efpeglenatid

Efpeglenatid ist ein Exendin-basierter GLP-1-RA, der kürzlich in großen RCTs (multizentrisch und international) bei 4.076 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer kardiovaskulären Krankengeschichte oder einer Niereninsuffizienz (eGFR 25,0 bis 59,9 ml/min.) und einem anderen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht wurde. Die Patienten wurden 1:1:1 (Efpeglenatid 4 mg: Efpeglenatid 6 mg: Placebo) randomisiert und nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren analysiert. Der primäre Endpunkt war MACE. Dieser wurde bei 7,0 % mit Efpeglenatid und 9,2 % mit Placebo gefunden: HR 0,73; 95 %-KI 0,58–0,92;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit;  $p = 0,007$  für Überlegenheit. Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Verminderung der eGFR oder Makroalbuminurie) fand sich bei 13 % in der Efpeglenatid- und 18,4 % in der Placebo-Gruppe: HR 0,68; 95 %-KI 0,57–0,79;  $p < 0,001$  [304].

Die Analyse der Wirkung von Efpeglenatid in einer Kombination mit einem SGLT-2-Hemmer (zu Beginn keinen vs. einen SGLT-

2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo ergab einen deutlich reduzierten MACE von HR 0,74 [95 % CI, 0,58–0,94] vs. 0,70 [0,37–1,30], renaler zusammengesetzter Endpunkt HR 0,70 [0,59–0,83] vs. 0,52 [0,33–0,83] und MACE oder Tod HR 0,74 [0,59–0,93] vs. 0,65 [0,36–1,19]. Die Schlussfolgerung der AMPLITUDE-O-Studie ist, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Efpeglenatid unabhängig von der Begleitmedikation zu sein scheint und damit die Kombination beider Wirkprinzipien sinnvoll ist [305].

In der AMPLITUDE-O-Studie fanden Gerstein et al. [306], dass bei einem Follow-up im Mittel von 1,8 Jahren, Efpeglenatid im Vergleich zu Placebo dosisabhängig den MACE signifikant reduzierte: bei 6 mg Efpeglenatid 35 % (HR, 0,65 [95 % CI, 0,5–0,86];  $P = 0,0027$ ), und bei 4 mg 18 % (HR, 0,82 [95 % CI, 0,63–1,06];  $P = 0,14$ ). In der höheren Dosis Efpeglenatid kam es ebenfalls zu einer Verbesserung des sekundären Endpunktes MACE, koronare Revaskularisierung, Hospitalisierung wegen instabiler Angina mit einer HR von 0,73 ( $P = 0,011$ ). Der renale zusammengesetzte Endpunkt (neu entwickelte Makroalbuminurie,  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR oder terminale Niereninsuffizienz) verbesserte sich ebenfalls: HR, 0,63 für 6 mg,  $P < 0,0001$ ; HR, 0,73 für 4 mg,  $P = 0,0009$ ).

## Kombinationspeptide in der nahen Zukunft (duale oder Tri-Agonisten, die mehrere Rezeptoren aktivieren können)

### Tirzepatid (dualer GIP/GLP-1-Rezeptor-Co-Agonist)

Tirzepatid ist ein dualer Rezeptoragonist (RA), der sowohl GIP-Rezeptoren (bevorzugt) als auch GLP-1-Rezeptoren binden und aktivieren kann [307]. Tirzepatid ist ein lineares Peptid mit 39 Aminosäuren, die entweder (bevorzugt) der Sequenz des Glukoseabhängigen insulinotropen Peptides (GIP), dem Glucagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1) oder dem Exendin-4 (Carboxy-Terminus) entlehnt sind [308]. Einige wenige Positionen sind mit Alpha-Amino-Buttersäure oder frei gewählten Aminosäuren besetzt. Tirzepatide besitzt eine Seitenkette aus einer Di-Fettsäure mit 20 C-Atomen, die ähnliche wie bei Liraglutid und Semaglutid die Bindung an Albumin vermittelt. Tirzepatid vereint die Wirkungen beider Herkunftspeptide in einem neuen Molekül [309, 310]. In den kürzlich publizierten Ergebnissen der RCT-Studie SURPASS 1 war Tirzepatid in allen Dosierungen (5 mg, n = 121; 10 mg, n = 121; 15 mg, n = 121) im Vergleich zu Placebo (n = 115) am Ende der Studie (40 Wochen) überlegen: Der mittlere HbA1c-Wert sank vom Ausgangspunkt um 1,87 % (20 mmol/mol), 1,89 % (21 mmol/mol) bzw. 2,07 % (23 mmol/mol Hb) ab. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Unter Placebo stieg der Wert um 0,04 % (+ 0,4 mmol/mol Hb). Tirzepatid führte dosisabhängig zu einem Gewichtsverlust von 7,0 bis 9,5 kg [311]. Beim Vergleich der metabolischen Effekte war Tirzepatid Semaglutid nicht unterlegen, sondern überlegen in Bezug auf Reduktion des HbA1c-Werts und des Körpergewichts [312]. Als erstes Peptid einer neuen Substanzklasse steht bald eine weitere Therapieoption zur Therapie des Typ-2-Diabetes, der Adipositas und der Fettleber zur Verfügung [313, 314].

In einer vorab festgelegten („pre-specified“) kardiovaskulären Metaanalyse unter Einschluss aller 7 RCTs (SURPASS-Programm)

► **Tab. 6** Kardiovaskuläre und renale Nutzen unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo in einer aktuellen umfangreichen Metaanalyse [318].

Endpunkte		Hazard Ratio (95 %-CI)	Absolute Risikoreduktion, % (5 Jahre)
Kardiovaskuläre Mortalität	GLP-1-RAs	0,87 (0,80–0,96)	1,16
	SGLT-2-Inhibitor	0,86 (0,81–0,92)	1,33
MACE	GLP-1-RAs	0,87 (0,79–0,97)	2,18
	SGLT-2-Inhibitor	0,88 (0,82–0,95)	2,12
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	GLP-1-RAs	0,89 (0,81–0,99)	0,8
	SGLT-2-Inhibitor	0,70 (0,67–0,74)	4,25
Verbundener Renaler Endpunkt	GLP-1-RAs	0,84 (0,73–0,97)	0,98
	SGLT-2-Inhibitor	0,65 (0,58–0,74)	2,57

CI: Konfidenzintervall; GLP-1-RAs: Glucagon-like peptide-1-Rezeptoragonisten; SGLT-2: sodium-dependent glucose co-transporter 2.

mit Daten über eine Intervention von > 26 Wochen wurde die Zeit bis zum 1. Ereignis von MACE-4 (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) zwischen Tirzepatid und den Vergleichssubstanzen (Insulin degludec, Insulin glargin, Semaglutid (1 mg) oder Dulaglutid (1,5 oder 0,75 mg) berechnet. Die HRs waren für Tirzepatid versus Vergleichssubstanzen: MACE-4 0,80 (95 % CI, 0,57–1,11), kardiovaskulärer Tod 0,90 (95 % CI, 0,50–0,61) und für Gesamtmortalität 0,80 (95 % CI, 0,51–1,25) [315]. In den 7 RCTs, die für eine weitere Metaanalyse verwendet wurden, zeigte Tirzepatid im Vergleich zu den Vergleichstherapien eine wenn auch relativ geringe Reduktion der mittleren Plasmaglukose, eine deutlich bessere Gewichtsabnahme im Vergleich zu GLP-1-RAs zwischen 1,7 kg (Tirzepatid 5 mg) und 7,2 kg (Tirzepatid 15 mg). Die Hypoglykämieraten waren vergleichbar mit Placebo, aber deutlich geringer als unter Basalinsulin. Speziell mit einer Tirzepatid-Dosis von 15 mg kam es zu vermehrter Übelkeit OR 5,60 [95 % CI, 3,12–10,06], Erbrechen OR 5,50 [95 % CI, 2,40–12,59]) und Durchfällen OR 3,31 [95 % CI, 0,40–7,85]. Eine vorzeitige Beendigung der Tirzepatid-Therapie war daher häufiger [23167].

In der ersten Cochrane-Analyse von Tirzepatid wurden 6 RCTs (n = 3484 Patienten) eingeschlossen [317]. Tirzepatid hatte in dieser Analyse signifikant günstigere Effekte auf Plasmaglukose (prandial und postprandial), HbA1c, Lipidprofil und besonders eindrücklich auf die Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Dulaglutid, Semaglutid, Insulin degludec und Insulin glargin im Zeitraum von einem Jahr. Wegen der Daten-Heterogenität und des Publikations-Bias stuften die Autoren aber die bisherigen Daten im Grading auf moderat bis niedrig ein.

## Nutzen einer Therapie mit GLP-1-RAs und SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Ein aktueller systematischer Review mit Metanalyse und Metaregression untersuchte den kardiovaskulären und renalen Nutzen von GLP-1-RAs mit Ausnahme von Tirzepatid [318]. Dazu wurden

34 Berichte von 22 RCTs analysiert (9 GLP-1-RAs-, 13 SGLT-2-Inhibitoren-Studien). Diese schlossen 154.649 Studienteilnehmer ein (mittleres Alter 62–72 Jahre). Alle RCTs hatten ein niedriges Bias-Risiko. Die Ergebnisse sind in der ► **Tab. 6** zusammengefasst, in der der absolute Nutzen der GLP-1-RAs und der SGLT-2-Inhibitoren abhängig vom anfänglichen kardiovaskulären Risiko dargestellt werden. Die Number needed to treat ist nach Berechnungen der Autoren bei hohem vaskulären Risiko 9 und die höchste 5-Jahres absolute Risikoreduktion für die Herzinsuffizienz zeigte sich bei den Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko unter SGLT-2-Hemmern und betrug 11,6 % [318].

## Sicherheitsaspekte von GLP-1-RAs

Eine **Retinopathie** blieb unter GLP-1-RAs unverändert bis auf Semaglutid, das einen negativen Einfluss auf Augenhintergrundveränderungen aufwies (OR 1,75; 95 %-KI 1,10–2,78; p = 0,018) [319]. Ob dies mit der raschen Optimierung des Stoffwechsels im Zusammenhang steht, wird diskutiert [320]. Im Übrigen waren nur Patienten mit vorbestehender Retinopathie betroffen. Eine entsprechende Studie zur Klärung des Retinopathierisikos unter Semaglutid wurde aufgelegt (ClinicalTrials.gov number, NCT03 811 561). Die Metaanalyse von Avgerinos et al. über orales Semaglutid zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine höhere Rate von Retinopathien [288]. Die Metaanalysen von Sattar [320], von Bethel et al. [321] und Wang et al. [322] fanden auch kein höheres Risiko für eine Retinopathie unter GLP-1-RAs. Auch in der AngioSafe T2D-Studie bekräftigen die Autoren, dass GLP-1-RA keinen Effekt auf die Angiogenese und keine Assoziation von GLP-1-RA-Exposition auf eine schwere Retinopathie zeigten [323].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit 13 RCTs fand, dass GLP-1-RAs (eingeschlossen waren Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid) mit einem erhöhten Risiko für eine rasche Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie assoziiert waren: OR 1,23, 95 % CI 1,05–1,44. Die Assoziation war in Subgruppen von RCTs mit einer längeren Studiendauer (52 Wochen) (OR 1,2, 1,00–1,43) signifikant. Bei Studienteilnehmern in RCTs aus verschiedenen Ländern (OR 1,2, 0,99–1,46) oder Patienten mit einer Diabe-

tesdauer  $\geq 10$  Jahre (OR 1,19, 0,99–1,42) war die Assoziation nicht signifikant [324].

**Pankreatitis und Cholezystolithiasis sowie Neoplasien:** Von 113 Studien, die in die Analyse von Monami et al. [325] eingeschlossen wurden, fanden sich in 13 Studien keine Angaben zu einer Pankreatitis. In 72 Studien wurden keine Pankreatitis- und Pankreaskarzinom-Ereignisse berichtet. Bei den verbliebenen Studien ( $n = 28$ ) war die Inzidenz von Pankreatitis und Pankreaskarzinomen unter GLP-1-RAs vergleichbar mit den Vergleichsmedikationen (Pankreatitis OR 0,93; 95 %-KI 0,65–1,34;  $p = 0,71$ ; Pankreaskarzinome OR 0,94; 95 %-KI 0,52–1,70;  $p = 0,84$ ). Das Risiko für Gallensteine war jedoch erhöht (OR 1,30; 95 %-KI 1,01–1,68;  $p = 0,041$ ). In der 2020 publizierte umfangreiche Analyse von RCTs mit inkretinbasierten Therapien (SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin), TECOS (Sitagliptin), ELIXA (Lixisenatide) sowie Liraglutide in LEADER und Semaglutid in SUSTAIN-6) konnte im Gegensatz zu Therapien mit DPP-4-Inhibitoren keine signifikante Risikosteigerung für Pankreatitis und Pankreaskarzinome für GLP-1-RA gefunden werden [326]. In der Metaanalyse von Cao et al. fand sich ebenfalls kein Hinweis für ein erhöhtes Krebsrisiko unter der Therapie mit GLP-1-RAs [327]. In der 2018 publizierte Metaanalyse von Bethel et al. [321] wurden keine Unterschiede in Bezug auf Pankreatitis, Pankreaskarzinom und medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Patienten unter GLP-1-RA-Therapie im Vergleich zu mit Placebo behandelten Studienteilnehmern berichtet. Auch die große multinationale populationsbasierte Kohortenstudie mit 1 532 513 Patienten, die vom 1. Januar 2007 bis zum 30. Juni 2013 eingeschlossen und bis 30. Juni 2014 nachverfolgt wurden, zeigte keine Assoziation mit einem höheren Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien im Vergleich mit anderen OADs [328]. Diese Daten passen zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Real-World-Daten, die ebenfalls keinen Hinweis für ein höheres Risiko für eine Pankreatitis unter inkretinbasierten Therapien fand [329].

Die Rate von Cholangiokarzinomen war unter inkretinbasierter Therapie in einer großen kürzlich erschienen Kohortenstudie nicht erhöht [330]. Auch in einer aktuellen Metaanalyse fand sich kein Hinweis für ein höheres Risiko für Mamma-Neoplasien unter GLP-1-RA-Therapie [331].

In der Metaanalyse von 14 Beobachtungsstudien zeigten Hidayat et al. [332] keine Assoziation zwischen GLP-1-RA-Therapien und einem erhöhten Karzinom-Risiko. So konnte beim Zusammenschluss aller Daten auch kein erhöhtes Pankreas-Karzinom-Risiko nachgewiesen werden (RR 1,04, 95 % CI 0,87, 1,24). Die besonderen Probleme der eingeschlossenen Studien sind kurze Beobachtungszeiten ( $\leq 5$  Jahre) und ein hohes Bias-Risiko aufgrund von Confounding-Faktoren.

## Inkretinbasierte Therapien und Fettleber

Nichtalkoholische Fettleber (NASH) ist ein Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes, ist häufig bei Menschen mit Typ-2-Diabetes vorhanden und ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. In einer kürzlich erschienenen Studie mit einer Beobachtungsdauer von 72 Wochen wurden 380 Patienten mit NASH und einer Fibrose F2 und F3 randomisiert und erhielten

Semaglutide s. c. (0,1 mg;  $n = 80$  oder 0,2 mg;  $n = 78$  oder 0,4 mg;  $n = 82$ ) oder Placebo ( $n = 80$ ). Im Gegensatz zu Placebo fand sich eine Rückbildung der Fettleber ohne Progredienz der Fibrose bei Semaglutide: 40 % in der 0,1-mg-Gruppe, 36 % in der 0,2-mg-Gruppe und 59 % in der 0,4-mg-Gruppe. In der Placebogruppe betrug die Verbesserung nur 17 % ( $p < 0,001$  für Semaglutid 0,4 mg vs. Placebo). Neoplasien (benigne, maligne oder nicht spezifiziert) wurden jedoch bei 15 % der Patienten in der Semaglutid- und bei 8 % in der Placebo-Gruppe gefunden, wobei keine spezifischen Organmanifestationen beobachtet wurden [333].

In einer Substudie der SURPASS-3-Studie wurden 296 Patienten randomisiert für eine Therapie mit Tirzepatid 5 mg,  $n = 71$ ; Tirzepatid 10 mg,  $n = 79$ ; Tirzepatid 15 mg,  $n = 72$ ; und Insulin degludec,  $n = 74$ ) teilzunehmen. Die Ausgangsdaten (demographisch und klinisch) waren ähnlich. Der Ausgangsfettgehalt der Leber (LFC) betrug 15,7 %. Nach 52 Wochen wurden die Daten der Patienten mit Tirzepatid 10 und 15 mg gepoolt (LFC:  $-8,1\%$ ) und mit der Gruppe unter Insulin degludec (LFC:  $3,4\%$ ) verglichen. Der Unterschied von  $-4,7\%$  war signifikant (95 % CI  $-6,72 - -2,70$ ;  $p < 0,0001$ ). Es fand sich unter Tirzepatid auch eine Reduktion des viszeralen Fetts, des abdomiellen subkutanen Fetts und des Körpergewichts. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant [334].

In der kürzlich aktualisierten S2k-Leitlinie Nichtalkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde Folgendes mit starkem Konsens empfohlen [335]:

- Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nichtzirrhotischen NAFLD-Patienten mit Typ-2-Diabetes (Metformin plus) Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Analoga, z. B. Liraglutid oder Semaglutid, eingesetzt werden.
- Der Einsatz von Sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren, z. B. Empagliflozin und Dapagliflozin oder des Thiazolidindions Pioglitazone kann bei diesen Patienten erwogen werden.
- Patienten mit NASH-assoziiierter Leberzirrhose und Typ-2-Diabetes können bei kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A und normaler Nierenfunktion Metformin erhalten.

Aktuellere Information zu den einzelnen GLP-1-RAs im Zusammenhang mit einer NAFLD finden sich bei der Diskussion der einzelnen GLP-1-RAs.

## Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Inhibitoren

Verglichen mit einer GLP-1-RA-Monotherapie war bei 7 analysierten Studien mit einer Kombinationstherapie von GLP-1-RA/SGLT2-Hemmern ( $n = 1913$  Patienten) der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 0,61 % (95 %-KI  $-1,09\%$  bis  $-0,14\%$ , 4 Studien) niedriger, die Körpergewichtsreduktion betrug ( $-2,59$  kg,  $-3,68$  bis  $-1,51$  kg, 3 Studien) und die Senkung des systolischen Blutdrucks ( $-4,13$  mmHg,  $-7,28$  bis  $-0,99$  mmHg, 4 Studien). Verglichen mit einer Monotherapie mit SGLT2-Hemmern zeigte die Kombination von GLP-1-RA/SGLT2-Hemmern eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 0,85 %,  $-1,19\%$  bis  $-0,52\%$ , 6 Studien) und des systolischen Blutdrucks ( $-2,66$  mmHg,

-5,26 bis -0,06 mmHg, 6 Studien). Das Körpergewicht war in 5 analysierbaren Studien unverändert (-1,46 kg, -2,94 bis 0,03 kg). Die Kombinationstherapie führte nicht zu vermehrten schweren Hypoglykämien. Daten zu klinischen Endpunkten waren unzureichend [336]. In drei Fall-Kontrollstudien wurde die Assoziation einer Therapie mit SGLT-2-Hemmer, GLP-1-RAs und deren Kombination mit dem Risiko für MACCE (schwere kardiovaskuläre, Herzinsuffizienz und cerebrale Ereignisse) untersucht. Die Daten stammen aus England und Wales (primary care data from the Clinical Practice Research Datalink and Secure Anonymised Information Linkage Databank with linkage to hospital and mortality records). Jeder Patient mit einem MACCE wurde gematcht mit bis zu 20 Kontrollpersonen. Von den 336.334 Personen mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelten 5,5% einen MACCE. In einer Typ-2-Diabetes-Kohorte mit 411 206 Personen ohne Herzinsuffizienz (HF) hatten 4,4% eine HF. Verglichen mit anderen Therapieregimes fanden sich adjustierte gepoolte OR (95% CI) für MACCE mit SGLT-2-Hemmer 0,82 (0,73, 0,92), mit GLP-1-RAs 0,93 (0,81, 1,06) und mit der Kombination aus SGLT2-Inhibitoren plus GLP-1-RAs 0,70 (0,50, 0,98). Vergleichbare Daten erhielt man für die HF: SGLT2-Inhibitoren 0,49 (0,42, 0,58), GLP-1-RA 0,82 (0,71, 0,95), und SGLT2i/GLP-1-RA 0,43 (0,28, 0,64) [337].

## Insuline

Bei den vielfältigen Möglichkeiten der oralen antidiabetischen Therapie mit oder ohne Kombination mit GLP-1-RAs kann eine Insulintherapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Eine notwendige Insulingabe sollte dann jedoch nicht – wie teilweise zu beobachten – um Jahre verzögert werden [338]. Dabei ist die Insulintherapie gut mit anderen Antidiabetika kombinierbar, und die Vielzahl der Insuline und Injektionshilfen erleichtert eine Individualisierung der Therapie.

Eine umfangreiche Diskussion über neue Insuline würde jedoch den Rahmen dieser Praxisempfehlungen bei Weitem sprengen. Aber als Beitrag zu 100 Jahre Insulin wurden umfangreiche Reviews publiziert [339–341].

In den Praxisempfehlungen haben sich die Autoren auf wenige Aspekte neuer Insulinpräparationen konzentriert.

## Basalinsulin-Analoga

**Insulin degludec** (n = 3818) ist Insulin glargin 100 (n = 3819) in der Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Hinblick auf MACE nicht unterlegen. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte waren in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren identisch (7,5 ± 1,2%), die Nüchtern-Plasmaglukosewerte waren aber unter Insulin degludec signifikant niedriger. Die Hazard Ratio betrug 0,91 (95%-KI 0,78–1,06) für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). Dagegen war die Rate schwerer Hypoglykämien (sekundärer Endpunkt) unter Insulin degludec (4,9%) signifikant niedriger als unter Insulin glargin 100 (6,6%) (HR 0,60; 95%-KI 0,48–0,76; p < 0,001). Die Rate schwerer Nebenwirkungen wie benigne und maligne Neoplasien war vergleichbar (DEVOTE-Study [342]). In der DEVOTE-Studie konnte erneut gezeigt werden, dass nachgewiesene schwere Hypoglykämien in einem Zeitraum von 15–365 Tagen vor dem klini-

schen Endpunkt mit einer erhöhten Rate der Gesamtmortalität assoziiert waren [343].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass **Insulin glargin 300** ein flacheres Wirkprofil besitzt, dass die Wirkung etwas länger anhält und die Tag-zu-Tag-Variabilität geringer ist als unter Insulin glargin 100. Die metabolischen Kontrollen waren unter beiden Insulinen vergleichbar, während die Rate nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin glargin 300 signifikant niedriger war als unter Insulin glargin 100 [344–346].

Im DELIVER-PROGRAMM wurden die elektronischen Gesundheitsdaten (Real-World-Daten) von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin glargin 300 erhielten, verglichen mit denen, die mit Insulin glargin 100, Insulin detemir oder Insulin degludec behandelt wurden [347]. Gla-300 zeigte wie Insulin degludec eine bessere blutglukosesenkende Effektivität im Vergleich zu Gla-100 oder Insulin detemir und signifikant niedrigere Hypoglykämieraten. Damit fanden sich unter Real-World-Bedingungen die gleichen positiven metabolischen Effekte wie bei RCTs.

**Insulin glargin 100-Biosimilar:** Pharmakokinetik und -dynamik sind für Insulin glargin 100 und Insulin glargin 100-Biosimilar bei Menschen ohne und mit Typ-2-Diabetes vergleichbar [348, 349]. In der Metaanalyse von Yamada et al. [350] fanden sich keine Unterschiede zwischen Biosimilar-Insulinen und den Original-Insulinen in Bezug auf HbA<sub>1c</sub>-Wert, Fasten-Plasmaglukose, Hypoglykämien, Injektionsstellenreaktionen, Insulin-Antikörper, allergische Reaktionen und Mortalität.

Beim Vergleich verschiedener Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin degludec) mit Humaninsulin fand sich in einer großen Kohortenstudie aus Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden und Großbritannien kein Hinweis für ein erhöhtes Karzinomrisiko, weder für Insulin glargin noch für Insulin degludec im Vergleich zu Humaninsulin für die 10 untersuchten Karzinome in einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren [351].

Nauck et al. [352] führten aktuell eine Analyse über den Head-to-Head-Vergleich von IBGLMs (kurz- und langwirkende GLP-1-RAs und Tirzepatid) und Basalinsulinen (NPH, glargine, detemir, degludec) durch. Primärer Endpunkt war die Differenz in der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion zwischen den beiden Substanz-Gruppen. Die sekundären Endpunkte waren Fasten-Plasmaglukose, Körpergewicht, HbA<sub>1c</sub>, Hypoglykämien, Blutdruck und Lipide. In allen Studien (n = 20) mit insgesamt 11 843 Patienten zeigte sich eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> um 0,48% (0,45–0,52) mehr unter IBGLMs als unter Basalinsulinen. Dieser Effekt wurde vor allem nachweisbar unter den langwirkenden GLP-1-RAs und Tirzepatid (gepoolte Dosierungen: ΔHbA<sub>1c</sub> -0,90 [-1,06; -0,75]). Kurzwirksame GLP-1-RAs waren vergleichbar effektiv zu Basalinsulin (p = 0,90). Alle IBGLM-Subgruppen führten signifikant zu einem niedrigeren Körpergewicht (-4,6 [-4,7; -4,4] kg) insbesondere Tirzepatid (-12,0 [-13,8–10] kg). Sie reduzierten Hypoglykämien, den Blutdruck und verbesserten die Dyslipidämie. Das Bias-Risiko war bei allen Studien gering. IBGLM führten zu vermehrten Nebenwirkungen mit einer höheren Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und zu einer höheren Abbruchrate des entsprechenden Medikaments. Die Autoren unterstreichen aufgrund der Analysen erneut, dass bei Therapieeskalation zu injizierbaren Pharmaka primär IBGLMs anstelle von Basalinsulinen in Betracht gezogen werden sollten.

**Insulin icodec:** Dieses Insulin-Analog wurde für 1×-wöchentliche Injektionen entwickelt. Die protrahierte Wirkung und Clearance dieses Insulins erfolgte durch die Anbindung von Albumin an eine C20-Fettsäuren-Seitenkette des Insulins und der Substitution von 3 Aminosäuren des Insulin-Moleküls (A14E, B16H und B25H). Dies führte zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Eigenschaften mit einer mittleren Halbwertszeit von 196 Stunden und zu einem gleichmäßigen Glukosesenkenden Profil über eine Woche [353]. In einer der ersten RCT über 26 Wochen mit 1×/wöchentlichem Insulin icodec führte dieses Insulin zu einem Sicherheitsprofil und zu einer Blutglukosesenkung vergleichbar mit der von Insulin glargin U 100 [354]. Vergleichbare Wirkungen konnten auch Bajaj et al. berichten [355]. Im ONWARDS-Programm (1–5) wurden mehrere RCTs über die Effekte von Insulin icodec bei Menschen mit Typ-2-Diabetes aufgesetzt und z. T. bereits publiziert. So fanden sich in der randomisierten (1:1), offenen internationalen Studie über 26 Wochen (ONWARDS 4 Trial) beim Vergleich der Wirkungen von Insulin icodec 1× wöchentlich versus Insulin glargin U 100 1× täglich in Kombination mit 2–4 täglichen Insulin aspart-Injektionen vergleichbare Verbesserungen in den Plasmaglukose-Kontrollparametern unter Insulin icodec. Dies war verbunden mit weniger Basalinsulin-Injektionen, niedrigeren Dosen von Bolus-Insulin ohne vermehrte Hypoglykämie-Raten unter Insulin icodec [356]. Die Metaanalyse von Ribeiro et al. [357] mit 3 Studien in denen Insulin icodec mit Insulin glargin verglichen wurde, zeigt auch dass Insulin icodec im Vergleich mit Insulin glargin U 100 mit einer wenn auch geringen Reduktion des HbA<sub>1c</sub> und einer höheren Time in Range (TIR) bei vergleichbarer Rate von Hypoglykämien assoziiert war. In der randomisierten, offenen ONWARDS 2-Studie wurden die Wirkungen von Insulin icodec mit der von Insulin degludec verglichen [358]. Bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes unter einer Basal-Insulin-Behandlung mit OAD wurde auf Insulin degludec oder Insulin icodec umgestellt. In der Beobachtungszeit von 26 Wochen fand sich in beiden Therapiearmen eine signifikante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes mit leichter Überlegenheit in der Senkung des HbA<sub>1c</sub> für Insulin icodec verbunden mit einer geringen Gewichtszunahme, sowie einer statistisch nicht signifikanten Zunahme der Hypoglykämien Grad 2 und 3.

### Kombinationen von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA

Die fixe Kombination von langwirkendem Insulin plus GLP-1-RA oder freie Kombinationen simultan oder konsekutiv haben Vorteile im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie mit prandialem und basalem Insulin in Bezug auf Therapieadhärenz, Rate von Unterzuckerungen, den Gewichtsverlauf und den Verbrauch von Insulin. Im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie traten mit GLP-1-RA jedoch häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf [359–361]. In einer aktuellen Metaanalyse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Kombinationen von Basalinsulin mit langwirkenden GLP-1-RA in Bezug auf Gewichtsreduktion, HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung, niedrigere Nüchternglukosewerte und Vorteilen in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen den Kombinationen von Basalinsulin mit kurzwirksamen GLP-1-RA überlegen waren [362].

In einer Vergleichsstudie von Insulin glargin 100 mit dem GLP-1-RA Lixisenatid (iGlar-Lixi) mit der Kombination von biphasischen Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin aspart Protamin) über 26 Wochen war iGlar-Lixi der Insulin-Fixkombination überlegen: HbA<sub>1c</sub>–0,2 % [97,5 %, CI –0,4–0,1], Körpergewicht –1,9 kg [95 % CI, –2,3–1,4]). Die Inzidenz und die Rate an Hypoglykämien (Grad 1 und 2) war unter iGlar-Lixi signifikant niedriger [363].

Die erste in Deutschland zugelassene Fixkombination ist Insulin glargin (100 I. E./ml) mit Lixisenatid (s. o.).

### Schnellwirkende Insulin-Analoga

**Insulin lispro 200** zeigt potenzielle Vorteile eines höher konzentrierten Insulins vor allem bei starker Insulinresistenz (z. B. Adipositas), da weniger Volumen bei gleicher Menge Insulin injiziert werden muss. Im Vergleich zu Insulin lispro 100 zeigte Insulin lispro 200 signifikante Verbesserungen der Variabilität der Nüchternglukose, des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der Hypoglykämierate und der Zufriedenheit mit der Therapie. Gleichzeitig konnten 20 % Insulin eingespart werden [364].

Das **ultraschnelle Insulin aspart** hat infolge rascherer Absorption eine doppelt so schnelle Anflutung im Blut und damit insbesondere in den ersten 30 Minuten nach Injektion eine etwa 50 % höhere Insulinwirkung mit signifikant niedrigeren postprandialen Blutglukosewerten. Wegen des schnelleren Wirkungseintritts ist es noch besser steuerbar, insbesondere bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und solchen mit einer Insulinpumpentherapie [365]. Ultraschnelles Insulin aspart zeigte im Vergleich zu Insulin aspart bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (ONSET 2 Trial) eine vergleichbare Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (Beobachtungszeit 26 Wochen); die Glukosewerte 1 Stunde postprandial waren nach Injektion von schnellem Insulin aspart signifikant niedriger, aber nicht die 2–4 Stunden nach einer Testmahlzeit. Die Gesamtraten schwerer Hypoglykämien waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Insulinpräparationen. Das relative Risiko von Hypoglykämien 0–2 Stunden postprandial war unter schnellem Insulin aspart jedoch signifikant höher (RR 1,60; 95 %-KI 1,13–2,27) [366].

**Die Insulinwirkung von ultraschnell wirkendem Insulin lispro** (URLI = Ultra Rapid Lispro Insulin) führte zu einer deutlich besseren postprandialen Glukosekontrolle, ganz gleich, ob dieses Insulin vor, während oder nach der Mahlzeit (–15 bis +15 Minuten) s. c. gespritzt wurde [367]. Die postprandialen Glukose-Exkursionen über 5 Stunden wurden mit URLI um 29 % bis 105 % gesenkt. Aktuelle Daten zur günstigeren Pharmkoinetik und – dynamik von URLI im Vergleich zu Insulin lispro wurden für die subkutane Injektion und die kontinuierliche Gabe für Patienten mit Typ-1-, wie Typ-2-Diabetes publiziert [368].

### Literatur

- [1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G et al. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Register Nr. 065–003 2015. (gültig bis 29.11.2020, in Überarbeitung)
- [2] Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109063

- [3] Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes 2016. Im Internet: [www.leitlinien.de/nvl/html/netz.hautkomplikationen](http://www.leitlinien.de/nvl/html/netz.hautkomplikationen). (Gültigkeit abgelaufen)
- [4] Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen 2018. Im Internet: [www.leitlinien.de/nvl/diabetes/fusskomplikationen](http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/fusskomplikationen). (wird überprüft, da Gültigkeit abgelaufen)
- [5] Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025
- [6] Gill D, Cameron AC, Burgess S et al. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease. Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension* 2021; 77: 383–392
- [7] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage. Im Internet: [www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz](http://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz)
- [8] Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung, Version 6. Im Internet: [www.leitlinien.de/themen/khk](http://www.leitlinien.de/themen/khk)
- [9] El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR on behalf of the American Diabetes Association Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S191–S202
- [10] Nationale VersorgungsLeitlinien. NVL-2-Diabetes – Teilpublikation, 3. Aufl. Mai 2023, [www.leitlinien.de/themen/diabetes](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes)
- [11] The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154
- [12] Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO et al. Objectively assessed physical activity and weight loss maintenance among individuals enrolled in a lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1903–1909
- [13] The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with longterm cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913–921
- [14] Gregg EW, Lin J, Bardenheier B et al. Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Disability-Free Life Expectancy: The Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1040–1048
- [15] Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI; Look AHEAD Research Group et al. Weight change 2 years after termination of the intensive lifestyle intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity* 2020; 28: 893–890
- [16] Yang D, Yang Y, Li Y et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 313–321
- [17] Tarp J, Støle AP, Blond K et al. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019; 62: 1129–1142
- [18] Rijal A, Nielsen EE, Adhikari TB et al. Effects of adding exercise to usual care in patients with either hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Sports Med* 2022. doi: 10.1136/bjsports-2022-106002. Epub first
- [19] Thomsen S, Westergaard Kristensen GD, Weigelt N et al. Maintaining changes in physical activity among type 2 diabetics – A systematic review of rehabilitation interventions. *Scand J Med Sci Sports* 2021; 31: 1582–1591
- [20] Jansson AK, Chan LX, Lubans DR et al. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care* 2022; 10: e002595
- [21] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54: 353–368
- [22] Balducci S, Haxhi J, Sacchetti M et al. Relationships of Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior With Changes in Physical Fitness and Cardiometabolic Risk Profile in Individuals With Type 2 Diabetes: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES\_2). *Diabetes Care* 2022; 45: 213–221
- [22] [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/metformin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html)
- [23] Lazarus B, Wu A, Shin JI et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function. A community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 903–910
- [24] Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ et al. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620–1629
- [25] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313–324
- [26] Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA et al. Metformin and second or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD012368
- [27] Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2574–2576
- [28] Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022; 130: 155–160
- [29] Gonzalez-Gonzalez JG, Solis RC, Gonzalez-Colmenero AD et al. Effect of metformin on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109821
- [30] Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D et al. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2021; 44: 2775–2782
- [31] Tan J, Wang Y, Liu S et al. Long-Acting Metformin Vs. Metformin Immediate Release in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2021; 12: 669814
- [32] Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 409–419
- [33] Thakur S, Daley B, Klubo-Gwiezdzinska J. The role of the anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors. *J Mol Endocrinol* 2019; 63: R17–R35
- [34] De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical

and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100–488

[35] Rahmani J, Manzari N, Thompson J et al. The effect of metformin on biomarkers associated with breast cancer outcomes: a systematic review, meta-analysis, and dose-response of randomized clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 37–49

[36] Fong W, To KKW. Drug repurposing to overcome resistance to various therapies for colorectal cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 76: 3383–3406

[37] Aljofan M, Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: a systematic review of the literature. *Future Sci OA* 2019; 5: FSO410

[38] Feng Z, Zhou X, Liu N. et al. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14 955

[39] Lv Z and Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11: 191

[40] Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 102–164

[41] Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism* 2022; 133: 155–223

[42] Wang Q, Shi M Effect of metformin use on the risk and prognosis of colorectal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 191–199

[43] Matarese G. The link between obesity and autoimmunity: Overnutrition could lead to loss of self-tolerance by impinging on immune regulation. *Science* 2023; 379: 1298–1300

[44] Wensink MJ, Lu Y, Tian L. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring. A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 665–673

[45] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293–303

[46] Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical Management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 786–98

[47] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546–550

[48] Wargny M, Potier L, Gourdy P et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 2021; 64: 778–794

[49] Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 695–697

[50] Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 11–30

[51] Oshima M, Jun M, Ohkuma T et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019; 62: 1988–1997

[52] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572

[53] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE on behalf of the CAROLINA Investigators et al. Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155–1116

[54] Rados DV, Pinto LC, Remonti LR et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med* 2016; 13: e1001 992

[55] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: A methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40: 706–714

[56] Bain S, Druyts E, Balijepalli C et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 329–335

[57] Zhuang XD, He X, Yang DY et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166 371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 79

[58] Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1431–1440

[59] Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51

[60] Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009 008

[61] Hemmingsen B, Schroll JB, Jorn Wetterslev J et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2: E162–E175

[62] Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci M et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887–897

[63] Ogundipe O, Mazidi M, Chin KL et al. Real-world adherence, persistence, and in-class switching during use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis involving 594,138 patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2021; 58: 39–46

[64] Khan MS, Solomon N, DeVore AD. Clinical Outcomes With Metformin and Sulfonylurea Therapies Among Patients With Heart Failure and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 198–210

[65] Volke V, Katus U, Johannson A et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 251

[66] Wang H, Cordiner RLM, Huangm Y et al. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-Line Drugs: A Nationwide Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care* 2023; 46: 967–977



- [67] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–2786
- [68] Chen K, Kang D, Yu M et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1029–1033
- [69] Patorno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C et al. Using real world data to predict findings of an ongoing phase IV cardiovascular outcome trial: Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride. *Diabetes Care* 2019; 42: 2204–2210
- [70] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326
- [71] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- [72] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242
- [73] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular Events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79
- [74] Perkovic V, Toto R, Cooper ME et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1803–1812
- [75] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112–120
- [76] Xu S, Zhang X, Tang L et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor in diabetic patients with and without established cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med* 2017; 129: 205–215
- [77] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [78] Ling J, Cheng P, Ge L et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 249–272
- [79] Li L, Li S, Deng K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016; 352: i610
- [80] Guo WQ, Li L, Su Q et al. Effect of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on heart failure: A network meta-analysis. *Value Health* 2017; 20: 1427–1430
- [81] Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849–870
- [82] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16
- [83] Xie Y, Bowe B, Gibson AK et al. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulphonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care* 2020; 43: 2859–2869
- [84] Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10: CD013 650
- [85] The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387: 1063–1074
- [86] The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387: 1075–1088
- [87] Dougherty J, Guirguis E, Thornby KA et al. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 65–79
- [88] Kumar J, Memon RS, Shahid I et al. Antidiabetic drugs and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 44–51
- [89] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025
- [90] Koufakis T, Mustafa OG, Zebekakis P et al. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. *Diabet Med* 2020; 37: 1418–1426
- [91] Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 10 274–10 278
- [92] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 1379–1386
- [93] Yang Y, Cai Z, Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0251 916
- [94] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al. Prescription of glucose lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 293–303
- [95] Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS et al. Preadmission use of anti-diabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism* 2022; 131: 155 196
- [96] Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284–286
- [97] Pinto LC, Rados DV, Barkann SS et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 782

- [98] Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1238
- [99] Overbeek JA, Bakker M, van der Heijden AAWA et al. Risk of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site specific cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: e3004
- [100] Dicembrini I, Monterecci C, Nreu B et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159: 107 981
- [101] Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018; 360: k872
- [102] Li G, Crowley MJ, Tang H et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019; 42: e119-e121
- [103] Radel JA, Pender DN, Shah SA. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Inflammatory Bowel Disease Risk: A Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 697–704
- [104] He L, Wang J, Ping F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022; 377: e068 882
- [105] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166 125
- [106] Monami M, Liistro F, Scatena A et al. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1213–1222
- [107] Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 495–502
- [108] Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA et al. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 112–120
- [109] Seidu S, Kunutsor SK, Cos X et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12: 265–283
- [110] Rådholm K, Wu JH, Wong MG et al. Effects of sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 118–128
- [111] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16
- [112] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [113] Aronson R, Frias J, Goldman A et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1453–1460
- [114] Hollander P, Hill J, Johnson J et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on Metformin. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1335–1343
- [115] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39
- [116] Zaman M, Memon RS, Amjad A et al. Effect of ertugliflozin on glycemic levels, blood pressure and body weight of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19: 1873–1878
- [117] Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116–2124
- [118] Täger T, Atar D, Agewall S et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1421–1435
- [119] Liu L, Shi FH, Xu H et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022; 12: 752 440
- [120] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26 431
- [121] Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2024–2034
- [122] Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55: 503–514
- [123] Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2394–2404
- [124] Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 434–438
- [125] McGovern AP, Hogg M, Shields BM et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e001 238
- [126] Engelhardt K, Ferguson McK, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 543–548

- [127] Ge S, Liu R, Mao Y et al. Safety of SGLT2 Inhibitors in Three Chronic Diseases. *Int Heart J* 2023; 64: 246–251
- [128] Yang JY, Wang T, Pate V et al. Real-world evidence on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use and risk of Fournier's gangrene. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e000 985
- [129] Silverii GA, Dicembrini I, Monami M et al. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 272–275
- [130] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
- [131] Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 Individuals. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2348–2355
- [132] Bai Y, Jin J, Zhou W et al. The safety outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with different renal function: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 1365–1374
- [133] Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1728–1738
- [134] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: e2903
- [135] Tang HL, Li DD, Zhang JJ et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1199–1206
- [136] Li X, Li T, Cheng Y et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3170
- [137] Hidayat K, Du X, Shi BM. Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1923–1940
- [138] Zhuo M, Hawley CE, Paik JM et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2130 762
- [139] Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 2300–2303
- [140] Monami M, Nreu B, Zannoni S et al. Effects of SGLT2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53–60
- [141] Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017; 60: 1385–1389
- [142] Liu J, Li L, Li S et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1619–1627
- [143] Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2133–2145
- [144] Thiruvengatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019; 123: 27e36
- [145] Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and perioperative considerations. *Anaesthesia* 2018; 73: 1008–1018
- [146] Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2019; 846: 23–29
- [147] Shi Q, Nong K, Vandvik PO et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023; 381: e074 068
- [148] He G, Yang G, Huang X et al. SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 59: 109–116
- [149] Aziri B, Begic E, Jankovic S et al. Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1499–1530
- [150] Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 383–390
- [151] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 757–767
- [152] Marilly E, Cottin J, Cabrera N et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022; 65: 2000–2010
- [153] Cao H, Rao X, Jia J et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney, cardiovascular, and safety outcomes in patients with advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2023; 60: 325–335
- [154] Mannucci E, Gallo M, Giaccari A et al. for SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 444–453
- [155] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
- [156] Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606–617
- [157] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446

- [158] Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care* 2022; 45: 2350–2359
- [159] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139: 2516–2527
- [160] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–2536
- [161] Schechter M, Wiviott SD, Raz I et al. Effects of dapagliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 233–241
- [162] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. DAPA-HF study. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008
- [163] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27: 1954–1960
- [164] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22–31
- [165] Waijer SW, Vart P, Cherney DZI et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 2022; 65: 1085–1097
- [166] Kaze AD, Zhuo M, Seoyoung C et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 47
- [167] Solomon SD, McMurrayJJV, Claggett et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–1098.
- [168] Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e010080
- [169] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1302–1310
- [170] Vardeny O, Fang JC, Desai AS. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022; 28: 2504–2511
- [171] Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 56–65
- [172] Jhund PS, Kondo T, Butt JH et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28: 1956–1964
- [173] Kawai Y, Uneda K, Yamada T et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109146
- [174] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845–854
- [175] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737
- [176] Bae JH, Park EG, Kim S et al. Comparative Renal Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Individual Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 388–400
- [177] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573
- [178] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- [179] Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH et al. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3025–3035
- [180] McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 949–959
- [181] Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- [182] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 610–621
- [183] Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomized trial. *Diabetologia* 2018; 61: 1712–1723
- [184] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424
- [185] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 326–336

- [186] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 337–349
- [187] Verma S, Dhingra NK, Butler J et al. EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 35–45
- [188] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461
- [189] Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146: 1046–1055.
- [190] Packer M, Butler J, Zannad F et al. for the EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 1531–1533
- [191] Butler J, Milton Packer M, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 416–426
- [192] Bhm M, Anker S, Mahfoud F. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 396–407
- [193] Sharma A, Ferreira JP, Zannad F et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1337-1348
- [194] Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation* 2022; 146: 279–288
- [195] Biegus J, Voors AA, Collins SP. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 41–50
- [196] Staplin N, Wanner C et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–127
- [197] Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A et al. Effect of Dapagliflozin Versus Empagliflozin on Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: Cost per Outcome Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023; 23: 323–328
- [198] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–1435
- [199] Rosenstock J, Frias J, Páll D et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520–529
- [200] Hollander P, Liu J, Hill J et al. Ertugliflozin Compared with Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 193–207
- [201] Cherney DZI, Heerspink HJL, Frederich R et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials. *Diabetologia* 2020; 63: 1128–1140
- [202] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial; VERTIS CV Investigators. *Diabetologia* 2021; 64: 1256–1267
- [203] Marrs JC, Anderson SL. Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Context* 2020; 9: 2020–7-4
- [204] Dagogo-Jack S, Pratley RE, Cherney DZI et al. Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e002 484
- [205] Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI. Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial. *Lancet Healthy Longev* 2023; 4: e143-e154
- [206] Cheng Q, Zou S, Feng C et al. Effect of ertugliflozin on renal function and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e33 198
- [207] Zhao LM, Huang JN, Qiu M et al. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27 362
- [208] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306
- [209] Yu J, Li J, Leaver PJ et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CRE-DENCE trial. *Cardiovasc Res* 2021; 118: 1103–1114
- [210] Zhou F, Du N, Zhou L et al. The safety of sotagliflozin in the therapy of diabetes mellitus type 1 and type 2: A meta-analysis of randomized trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 968 478
- [211] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–128
- [212] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. for SCORED investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–139
- [213] Avgerinos I, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Sotagliflozin for patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 106–114
- [214] Zhou P, Tan Y, Hao Z et al. Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1144 838
- [215] Gu Y, Sun L, Zhang W et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2023; 14:1102 792

- [216] Alfayez AI, Alfallaj JM, Mobark MA et al. An update on the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of clinical trials. *Curr Diabetes Rev* 2023. doi: 10.2174/1573399820666230525150437. Online ahead of print
- [217] Zou CY, Liu XK, Sang YQ et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18 245
- [218] Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. *Am Heart J* 2021; 233: 86–91
- [219] Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine* 2021; 100: e25 121
- [220] Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 14
- [221] Li CX, Liang S, Gao L et al. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0244 689
- [222] Lin FJ, Wang CC, Hsu CN et al. Reno-protective effect of SGLT-2 inhibitors among type 2 diabetes patients with different baseline kidney function: a multi-center study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 203
- [223] Lin DS, Lee JK, Hung CS et al. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021; 64: 2676–2686
- [224] Teo YH, Yoong CSY, Syn NL et al. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 1453–1464
- [225] Teo YH, Teo YN, Syn NL et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019 463
- [226] Barbarawi M, Al-Abdouh A, Barbarawi O et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 951–960
- [227] Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 236
- [228] Giugliano D, Longo M, Caruso P et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1672–1676
- [229] Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26 431
- [230] Kaze AD, Zhuo M, Kim SC et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 47 231
- [231] The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group\* and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 1788–1801
- [232] He G, Yang G, Huang X et al. SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 59: 109–116
- [233] Mannucci E, Gallo M, Giaccari A et al. for SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 444–453
- [234] Yang Q, Lang Y, Yang W et al. Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110 592
- [235] Liu Y, An C, Liu P et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2023; 45: 2217 287
- [236] Forbes AK, Suckling RJ, Hinton W et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and kidney outcomes in real-world type 2 diabetes populations: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 2310–2330
- [237] Spiazzi BF, Naibo RA, Wayerbacher LF et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110 621
- [238] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333–1339
- [239] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E et al. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „thrifty substrate“ hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–1114
- [240] Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 603–622
- [241] Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61: 2098–2210
- [242] Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ et al. Therapeutic Potenzial of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1660–1669
- [243] Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 123–139

- [244] Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ et al. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011; 60: 1561–1565
- [245] Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1263–1273
- [246] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250
- [247] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239
- [248] Fudim M, White J, Pagidipati NJ et al. Effect of Once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus with and without heart failure and heart failure-related outcomes. Insights from the EXSCEL trial. *Circulation* 2019; 140: 1613–1622
- [249] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Effects of exenatide long-acting release on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1051–1060
- [250] Jabbour SA, Frias JP, Ahmed A et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2528–2536
- [251] Bethel MA, Patel RA, Merrill P et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105–113
- [252] van der Aart – van der Beek AB, van Raalte DH, Guja C et al. Exenatide once weekly decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and elevated albuminuria: Pooled analysis of randomized active controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1556–1566
- [253] Tamborlane WV, Bishai R, Geller D et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1833–1840
- [254] Inaishi J, Saisho Y. Exenatide Once Weekly for Management of Type 2 Diabetes: A Review. *Clin Pharmacol* 2022; 14: 19–26
- [255] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257
- [256] Home P, Blonde L, Kalra S et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2179–2188
- [257] Ferrannini E, Niemoeller E, Dex T et al. Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves  $\beta$ -cell function in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1159–1165
- [258] Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J et al. Improved patient-reported outcomes with 258].in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 2364–2372
- [259] Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med* 2021; 384: 1719–1730
- [260] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [261] Verma S, Bhatt DL, Bain SC et al. Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease. *Circulation* 2018; 137: 2179–2183
- [262] Marso SP, Nauck MA, Monk Fries T et al. Myocardial infarction subtypes in patients with type 2 diabetes mellitus and the effect of liraglutide therapy (from the LEADER Trial). *Am J Cardiol* 2018; 121: 1467–1470
- [263] Duan CM, Wan TF, Wang Y et al. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: e17 860
- [264] Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839–848
- [265] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575–585
- [266] Heller SR, Geybels MS, Iqbal A et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022; 65: 55–64
- [267] Unger J, Allison DC, Kaltoft M et al. Maintenance of glycaemic control with liraglutide versus oral antidiabetic drugs as add-on therapies in patients with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone: A randomized clinical trial in primary care (LIRA-PRIME). *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 204–211
- [268] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–785
- [269] Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357: j2499
- [270] Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B et al. Use of glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1326–1335
- [271] Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A et al. for the GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387: 1063–1074
- [272] Nathan DM, Lachin JM, Bebu I et al. for the GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1075–1088
- [273] He F, Chen W, Xu W et al. Safety and efficacy of liraglutide on reducing visceral and ectopic fat in adults with or without type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 664–674
- [274] Mac Isaac RJ. Dulaglutide and Insulin: How can the AWARD studies help guide clinical practice? *Diabetes Ther* 2020; 11: 1627–1638

- [221] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a doubleblind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130
- [275] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131–138
- [276] Dagenais GR, Rydén L, Leiter LA et al. Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 199
- [277] Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2021; 42: 2565–2573
- [278] Branch KRH, Dagenais GR, Avezum A et al. Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1805–1812
- [279] Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P et al. for the AWARD-PEDS Investigators. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387: 433–443
- [280] Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR et al. Comparing once weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2019; 45: 102–109
- [281] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al., STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002
- [282] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al.; STEP 3 Investigators Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1403–1413
- [283] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414–1425
- [284] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [285] Leiter LA, Bain SC, Hramiak I et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 73
- [286] Stretton B, Kovoov J, Bacchi S et al. Weight Loss With Subcutaneous Semaglutide Versus Other Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists In Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Intern Med J* 2023; 53: 1311–1320
- [287] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851
- [288] Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 335–345
- [289] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645 617
- [290] Aroda VR, Bauer R, Christiansen E. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1338–1350
- [291] Husain M, Bain SC, Holst AG et al. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 156
- [292] Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645 566
- [293] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagonlike peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–1591
- [294] Dicembrini I, Nreu B, Scatena A et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54: 933–941
- [295] Mann JFE, Hansen T, Idorn T et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 880–893
- [296] Hammerman A, Moore CM, Aboalhasan E. Usefulness of Empagliflozin Versus Oral Semaglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2022; 170: 128–131
- [297] Li A, Su X, Hu S, Wang Y. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 198: 110 605
- [298] Strain WD, Frenkel O, James MA et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 2022; 53: 2749–2757
- [299] Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1806–1812
- [300] Home PD, Ahrén B, Reusch JEB et al. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Longterm efficacy with or without rescue therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 131: 49–60
- [301] Ahrén B, Carr MC, Murphy K et al. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An integrated safety analysis of the HARMONY phase 3 trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 230–239
- [302] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529
- [303] Rosenstock J, Nino A, Soffer J et al. Impact of a Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist, Albiglutide, on Glycemic Control and on Reducing Prandial Insulin Use in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Multiple Insulin Therapy: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 2509–2518
- [304] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 896–907



- [305] Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH. Efglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2022; 145: 565–574
- [306] Gerstein HC, Li Z, Ramasundarahettige C et al. Exploring the Relationship Between Efglenatide Dose and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Insights From the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2023; 147: 1004–1013.
- [307] Coskun T, Sloop KW, Loghin C et al. LY3298 176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3–14
- [308] Zhao F, Zhou Q, Cong Z et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat Commun* 2022; 13: 1057
- [309] Frias JP, Nauck MA, Joanna Van et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebocontrolled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 938–946
- [310] Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 525–544
- [311] Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–155
- [312] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes; SURPASS-2 Investigators. *N Engl J Med* 2021; 385: 503–515
- [313] Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1352–1355
- [314] Wilson JM, Nikooinjad A, Robins DA et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2451–2459
- [315] Sattar N, McGuire DK, Pavo I. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28: 591–598
- [316] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; 17: 1–11
- [317] Dutta D, Surana V, Singla R et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25: 475–489
- [318] Rodriguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE et al. Cardiovascular and Renal Benefits of Novel Diabetes Drugs by Baseline Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Diabetes Care* 2023; 46: 1300–1310
- [319] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889–897
- [320] Sattar N, Lee MMY, Kristensen S et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–662
- [321] Bethel MA, Diaz R, Castellana N. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44: 290–296
- [322] Wang F, Mao Y, Wang H et al. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42: 17–28
- [323] Gaborit B, Julla JB, Besbes S et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, Diabetic Retinopathy and Angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz069
- [324] Yoshida Y, Joshi P, Barri S et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022; 36: 108 255
- [325] Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1233–1241
- [326] Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 699–704
- [327] Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2019; 66: 157–165
- [328] Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1464–1473
- [329] Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324 515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 32–41
- [330] Ueda P, Wintzell V, Melbye M et al. Use of incretin-based drugs and risk of cholangiocarcinoma: Scandinavian cohort study. *Diabetologia* 2021; 64: 2204–2214
- [331] Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 912–921
- [332] Hidayat K, Zhou YY, Du HZ et al. A systematic review and meta-analysis of observational studies of the association between the use of incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2023; 32: 107–125
- [333] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113–1124
- [334] Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393–406

- [335] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025
- [336] Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1857–1868
- [337] Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 909–918
- [338] Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 488–496
- [339] Landgraf R, Aberle J. Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig. *Diabetologie* 2021; 16: 1–13
- [340] Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24 (Suppl 1): 17–26
- [341] Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P et al. One-hundred years evolution of prandial insulin preparations: From animal pancreas extracts to rapid-acting analogs. *Metabolism* 2022; 126: 154–35
- [342] Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017; 377: 723–732
- [343] Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58–65
- [344] Lau IT, Lee KF, So WY et al. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 273–284
- [345] Ritzel R, Roussel R, Giacari A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 541–548
- [346] Bonadonna RC, Renard E, Cheng A et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL: Is duration of prior basal insulin therapy important? *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 19–25
- [347] Blonde L, Bailey T, Sullivan SD et al. Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1713–1721
- [348] Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963 016 insulin glargine and EU and US-approved versions of lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 2226–2233
- [349] Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963 016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734–741
- [350] Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K et al. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1787–1792
- [351] But A, De Bruin ML, Bazelier MT et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691–1703
- [352] Nauck MA, Mirna AEA, Quast DR. Meta-analysis of head-to-head clinical trials comparing incretin-based glucose-lowering medications and basal insulin: An update including recently developed glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide/GLP-1 receptor co-agonist tirzepatide. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 1361–1371
- [353] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e002301
- [354] Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A et al. for the NN1436–4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383: 2107–2116
- [355] Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 1586–1594
- [356] Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401: 1929–1940
- [357] Ribeiro E Silva R, de Miranda Gauza M, Schramm Guisso ME et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs. Once-Daily Insulin Glargine U100 for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of phase 2 randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab* 2023; 67: e000614
- [358] Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 414–425
- [359] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Insulin and glucagon-like peptide1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017; 40: 614–624
- [360] Guja C, Frías JP, Somogyi A et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1602–1161
- [361] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2291–2301
- [362] Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Metaanalysis. *Diabetes Care* 2020; 43: 2303–2312
- [363] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L et al; for the SOLIMix Trial investigators. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–2370

- [364] Gentile S, Fusco A, Colarusso S et al. A randomized, openlabel, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin U-100 versus concentrated lispro insulin U-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 445–450
- [365] Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 682–688
- [366] Bowering K, Case C, Harvey J et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The ONSET 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951–957
- [367] Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra-rapid lispro. *Diabetes Obes Metab* 2022: 1–13
- [368] Leohr J, Kazda C, Liu R et al. Ultra-rapid lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 187–195
- [369] Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. doi: 0.6101/AZQ/000213

# Diabetes und Schwangerschaft

## Autoren

Michael Hummel<sup>1,2</sup>, Martin Füchtenbusch<sup>2,3</sup>, Wilgard Battefeld<sup>4</sup>, Christoph Bühner<sup>5</sup>, Tanja Groten<sup>6</sup>, Thomas Haak<sup>7</sup>, Franz Kainer<sup>8</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>9</sup>, Andreas Lechner<sup>2,10</sup>, Thomas Meissner<sup>11</sup>, Christine Nagel-Reuper<sup>12</sup>, Ute Schäfer-Graf<sup>13</sup>, Thorsten Siegmund<sup>14</sup>

## Institute

- 1 Internistische Gemeinschaftspraxis und Diabetologische Schwerpunktpraxis, Rosenheim, Deutschland
- 2 Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, München, Deutschland
- 3 Diabeteszentrum am Marienplatz München, München, Deutschland
- 4 Diabetologie und Endokrinologie, Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu, Kempten, Deutschland
- 5 Klinik für Neonatologie, Charité -Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 6 Geburtsmedizin und maternale Gesundheit, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 7 Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland
- 8 Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik Hallerwiese, Nürnberg, Deutschland
- 9 Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 10 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Diabeteszentrum, Ludwigs-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- 11 Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 12 Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland

- 13 Berliner Diabetes Zentrum für Schwangere, St. Joseph Krankenhaus Berlin Tempelhof, Berlin, Deutschland
- 14 Diabetes-, Hormon-, und Stoffwechsellabor, Privatpraxis am Isar Klinikum, München, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S218–S227  
DOI 10.1055/a-2076-0040  
ISSN 1861-9002  
© 2022. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Hummel M, Füchtenbusch M, Battefeld W et al. Diabetes und Schwangerschaft. Diabetol Stoffwechs; 2022; 17 (Suppl 2): S205–S214. doi:10.1055/a-1901-0499

## Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Michael Hummel  
Internistische Gemeinschaftspraxis und Diabetologische Schwerpunktpraxis, Max-Josefs-Platz 21, 83022 Rosenheim, Deutschland  
Michael.Hummel@lrz.uni-muenchen.de

Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch  
Diabeteszentrum am Marienplatz, München, Rindermarkt 3, 80331 München, Deutschland  
Martin.Fuechtenbusch@lrz.uni-muenchen.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Vorbemerkung

Diese Praxisempfehlung adressiert nur den präkonzeptionell bekannten Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Diese sind Hochrisiko-Schwangerschaften und bedürfen einer gemeinsamen Betreuung durch spezialisierte Diabetologen, Geburtsmediziner und Neonatologen in enger Kooperation mit anderen Fachgebieten. Die Pra-

xisempfehlung stellt die Thematik nicht umfassend, sondern fokussiert da.

## Epidemiologie

Im Jahr 2019 lag in 7580 Fällen während der Schwangerschaft ein präexistenter Diabetes mellitus (Typ-1-, Typ-2-Diabetes) vor. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 1,0%. Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes unter allen Schwangeren mit präexistentem Diabetes wird in Deutschland auf mindestens 10–30% geschätzt.

Kinder diabetischer Mütter haben ein im Mittel 1,5- bis 3-fach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit, Hypertrophie, Atemstörungen, Plexusparese und Asphyxie. Das Risiko für Totgeburt und Tod in den ersten sieben Lebensstagen ist bei prägravidem Diabetes erhöht. Die mit Abstand häufigste Komplikation bei Neugeborenen diabetischer Mütter ist die postnatale Hypoglykämie, die unter diesen ca. 200- bis 400-fach häufiger auftritt als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter.

## Präkonzeptionelle Betreuung

Ein unzureichend behandelter Diabetes mellitus bei Konzeption – dies betrifft sowohl die Stoffwechseleinstellung als auch die Therapie von Begleiterkrankungen – birgt ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen, intrauterinem Fruchttod, Schwangerschaftskomplikationen aber auch die Gefahr des Erkrankungsprogress von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen wie Retinopathie oder Nephropathie und kardio-vaskulären Vorerkrankungen.

In einer Kohortenstudie in Großbritannien von 747 Frauen mit Typ-1-Diabetes waren 39% der Schwangerschaften ungeplant. Frauen mit ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft waren jünger, häufiger Raucherinnen, wiesen einen niedrigeren Sozialstatus und Bildungsstand auf und befanden sich seltener in präkonzeptioneller Beratung. Bei ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft zeigten sich höhere HbA1c-Werte sowohl präkonzeptionell als auch im Verlauf der Schwangerschaft. Neugeborene bei ungeplanter Schwangerschaft zeigten häufiger ein Geburtsgewicht <5. Perzentile und bedurften häufiger einer Behandlung auf einer neonatologischen Intensivstation sowie häufiger einer stationären Behandlung über 10 Tage. Frauen mit präkonzeptioneller Behandlung zeigten seltener einen intrauterinen Fruchttod und Frühgeburt.

## Hyperglykämie

Daten belegen eine Assoziation zwischen erhöhtem mütterlichem HbA1c/Hyperglykämie präkonzeptionell und während der Embryogenese und einer erhöhten Fehlbildungsrate. So zeigen sich kongenitale Fehlbildungen bei präkonzeptionell suffizienter Therapie 2- bis 3-fach seltener. Präventiv entscheidend ist eine umfassende diabetespezifische Beratung hinsichtlich Kontrazeption, Planung einer Schwangerschaft und präkonzeptionelle Therapieziele, die bei fertilen Frauen regelmäßig fokussiert werden sollte. Eine Kontrazeption sollte bis zum Erreichen des HbA1c-Therapiezieles beibehalten werden.

### EMPFEHLUNGEN

- Bei Frauen im fertilen Alter **soll** bzgl. des Risikopotenzials einer ungeplanten Schwangerschaft beraten werden. Im Rahmen der Diabetesbehandlung **sollte** bereits bei Jugendlichen die Beratung hinsichtlich Kontrazeptionsmethoden und Familienplanung erfolgen.

## Begleiterkrankungen

Diabetesassoziierte Begleiterkrankungen sind unabhängige Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen und ein ungünstiges fetales outcome.

## Adipositas

Eine maternale Adipositas stellt einen unabhängigen mütterlichen und fetalen Risikofaktor dar. Frauen mit einem BMI ab 30 kg/m<sup>2</sup> haben nicht nur eine geringere Schwangerschaftsrate sondern auch ab einem Body-Mass-Index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und perinatale Mortalität [1–4]. In einer Metaanalyse wurde ein Zusammenhang zwischen dem BMI der Schwangeren und dem Risiko einer Präeklampsie aufgezeigt. Bei Adipositas sollte eine präkonzeptionelle Lebensstilintervention angestrebt werden. Ein Lebensstil mit vermehrter Bewegung und adäquater Ernährung präkonzeptionell zeigt positive Auswirkungen auf Schwangerschaft und Entbindung/Geburt [5].

## Autoimmunerkrankungen

Populationsuntersuchungen zeigen, dass bei ca. jedem dritten Menschen mit Typ-1-Diabetes eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt, wobei die Autoimmunthyreopathie die häufigste Zweiterkrankung ist [6–9].

### EMPFEHLUNGEN

- Präkonzeptionell bzw. bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes **sollte** ein Screening auf Thyreoperoxidase(TPO)-Antikörper erfolgen. Bei unbehandelten euthyreoten Schwangeren, die TPO-AK-positiv sind, **sollte** die Serum-Thyreoid-stimulierendes Hormon (TSH)-Konzentration alle 4 bis 8 Wochen gemessen werden.
- Bei Frauen mit TPO-Antikörper-Nachweis **sollte** bereits bei TSH > 2,5 µU/ml auf Grund der möglichen eingeschränkten Schilddrüsenhormonreserve die Therapie mit Levothyroxin begonnen werden.
- Bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose **soll** umgehend eine Therapie mit Levothyroxin eingeleitet werden.

## Stoffwechselziele

### Blutglukoseziele präkonzeptionell

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen HbA1c-Wert und dem Risiko für embryonale Fehlbildungen und anderen ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen [10–14]. Das Risiko liegt bei HbA1c-Werten im normnahen Bereich nur geringfügig über dem der Allgemeinbevölkerung, steigt mit höheren HbA1c-Werten aber linear an. Entsprechend sollte präkonzeptionell ein HbA1c-Wert < 7,0% angestrebt werden. Bei Hypoglykämieeigung oder instabiler Stoffwechsellaage sollte der niedrigste, für die Mutter sichere Wert, angestrebt werden. Dabei sollte auch der Einsatz eines kontinuierliche Glukosemessung(CGM)-Systems erwogen werden, obwohl eine rando-

misierte Studie keinen Vorteil der Gewebeglukosemessung, über alle Schwangeren mit Typ-1-Diabetes hinweg, in der präkonzeptionellen Vorbereitung zeigen konnte [15]. In ausgewählten Situationen mit instabiler Stoffwechsellaage kann hier dennoch ein relevanter Vorteil bestehen.

### Blutglukoseziele während der Schwangerschaft

Auch für die Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft wurde ein klarer Zusammenhang höherer Werte mit ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen gezeigt [11, 16, 17]. Darüber hinaus konnte eine Überlegenheit einer CGM-Versorgung während der Schwangerschaft gegenüber der konventionellen Blutglukosemessung gezeigt werden [15]. Mit der Gewebeglukosemessung einher gingen etwas niedrigere Blutglukosedurchschnittswerte, was vermutlich für die beobachteten, besseren Ergebnisse in dieser Gruppe verantwortlich war. Entsprechend unterstützt diese Studie das Ziel einer möglichst normnahen Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft. Im Verlauf der Schwangerschaft sollte ein HbA1c-Wert im oberen Normbereich – unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos – angestrebt werden. Schwere mütterliche Hypoglykämien sind selbstverständlich auch während der Schwangerschaft gefährlich und müssen vermieden werden. Ein negativer Einfluss leichter mütterlicher Hypoglykämien auf die fetale Entwicklung ist beim Menschen dagegen nicht belegt [18–21].

#### EMPFEHLUNGEN

- Präkonzeptionell **soll** eine normnahe Stoffwechseleinstellung (HbA1c < 7 %) angestrebt werden. Wenn eine normnahe Einstellung ohne Hypoglykämie-Risiko möglich ist, dann **sollte** präkonzeptionell ein HbA1c < 6,5 % angestrebt werden.
- Folgende Blutglukose-Zielwerte sollten während der Schwangerschaft (kapilläre Selbstmessungen) angestrebt werden:
  - Nüchtern und präprandial: 65–95 mg/dl (3,8–5,2 mmol/l)
  - 1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 140 mg/dl (≤ 7,7 mmol/l)
  - 2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 120 mg/dl (≤ 6,6 mmol/l)
- Der HbA1c-Wert **sollte** im Verlauf der Schwangerschaft im oberen Normbereich unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos liegen.
- Bei Nutzung eines CGM-System **sollte** bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes eine TIR (time-in-range: 63–140 mg/dl (3,5–7,7 mmol/l)) der Sensorglukose von mindestens > 70 % angestrebt werden. Bei Nutzung eines CGMS **kann** eine TIR (time-in-range: 63–140 mg/dl (3,5–7,7 mmol/l)) der Sensorglukose bei schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes von > 90 % angestrebt werden.

## Beratung bei Kinderwunsch

### Abort und Fehlbildungsrisiko

Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte [22], das mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert [23–25]. In ähnlicher Weise kommen bei Feten von diabetischen Schwangeren in Korrelation mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption häufiger Fehlbildungen vor. Das Risiko liegt 1,7- bis 11-fach (im Mittel rund 4-fach) über demjenigen stoffwechselgesunder Frauen [26, 27].

Eine Metaanalyse kommt zu einem 2,4-fach erhöhten relativen Risiko für relevante angeborene Malformationen bei mütterlichem präkonzeptionellem Diabetes [28]. In absoluten Zahlen beträgt das Risiko in Studien zwischen 5,0 und 9,8 %. Eine erhöhte Fehlbildungsrate findet sich für den Typ-1-Diabetes aber nicht mehr in allen Studien, was als Ausdruck einer besseren Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell und während der Schwangerschaft gesehen wird [29]. Das Risiko kindlicher Fehlbildungen für Schwangere mit bekanntem Typ-2-Diabetes liegt nicht niedriger als das von Frauen mit Typ-1-Diabetes [26, 30]. Insbesondere auch bei Müttern mit Typ-2-Diabetes kann das hohe Risiko entscheidend durch unzureichende präkonzeptionelle Betreuung mitbedingt sein [30]. Da für die Fehlbildungsrate die perikonzeptionelle Stoffwechseleinstellung entscheidend ist, ist in geplanten Schwangerschaften die Fehlbildungsrate niedriger als in ungeplanten [31].

Das Spektrum der mit mütterlichem Diabetes (Typ-1-Diabetes/Typ-2-Diabetes) assoziierten Fehlbildungen umfasst insbesondere angeborene Herzfehler (2,3–4 %, ca. 4-fach erhöht gegenüber Frauen ohne Diabetes), Neuralrohrdefekte (1,2–2,5 %, 2- bis 3-fach erhöht), Skelettanomalien, Omphalocelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milznanomalien [32–35]. Das Risiko für einen angeborenen Herzfehler liegt für die Nachkommen von Patientinnen mit Typ-2-Diabetes zwischen 2,6 und 6,5 % [36].

Häufig liegen multiple Fehlbildungen vor [34, 36], ohne dass sich ein eindeutiger Phänotyp einer diabetischen Embryopathie definieren ließe. Bisher ging man davon aus, dass das Risiko numerischer Chromosomenaberrationen durch präexistenten mütterlichen Diabetes mellitus nicht erhöht wird, nach neuen Befunden einer großen populationsbasierten Studie aus der USA aus dem Jahr 2020 besteht jedoch ein um circa 40 % erhöhtes Risiko für Down-Syndrom und chromosomale Erkrankungen [37, 38]. Dieser neue und zu den bisherigen Daten konträre Befund muss zunächst durch weitere Studien bestätigt werden. Die kindliche Fehlbildungsrate bei Frauen mit Diabetes scheint durch perikonzeptionelle Gabe von wasserlöslichen Vitaminen, insbesondere Folsäure, vermindert werden zu können [39].

### Risiko der Nachkommen, an Typ-1-Diabetes zu erkranken

Nachkommen von Frauen mit Typ-1-Diabetes haben ein Risiko von ca. 2–5 % in ihrem Leben, ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken.

## EMPFEHLUNGEN

- Frauen mit Diabetes und Kinderwunsch **soll** die orale Einnahme von Folsäure (mindestens 0,4 mg/Tag) angeraten werden.
- Die Substitution von Jod bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase und in der Schwangerschaft **soll** wie bei stoffwechselgesunden Frauen erfolgen (100–200 µg/Tag).
- Es **soll** jede Patientin über die ASS-Gabe beraten werden, die Gabe erfolgt im Konsens mit der Patientin. Die Indikationsstellung zur Gabe von Aspirin zur Prophylaxe der Präeklampsie **kann** auch bei Frauen mit Diabetes risikoadaptiert über ein Prä-Eklampiescreening erfolgen oder eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Bei Diabetes und Nephropathie **sollte** jedoch ASS allen Schwangeren empfohlen werden.
- Wenn bei Frauen mit Diabetes eine Gabe von Aspirin zur Prophylaxe einer Präeklampsie erfolgt, **soll** diese vor der 16 + 0 SSW begonnen werden, mit 150 mg/Tag bis zur 35 + 0 SSW erfolgen und dann abgesetzt werden.

## Insulintherapie

### Wahl des Insulinpräparates

Analoginsuline sind mittlerweile die Insuline der Wahl. Aufgrund ihrer Produkteigenschaften führen Kurzzeitanaloga zu einer schnelleren Resorption und Langzeitanaloga zu einer längeren Wirksamkeit und einer gleichmäßigeren Resorption als Humaninsuline. In einer Metaanalyse randomisierter Studien mit kurzwirksamen Insulinanaloga fanden sich bezüglich der HbA1c-Werte keine Unterschiede bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Humaninsulin. Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Aspart und Lispro gibt es neue Formulierungen, die sich durch eine schnellere Absorption und einen rascheren Wirkeintritt sowie durch ein kürzeres Wirkprofil auszeichnen. Sowohl FIASP als auch Lyumjev ist für die Schwangerschaft zugelassen. Für Insulin Glulisin liegen derzeit keine ausreichenden Daten für die Schwangerschaft vor, weswegen es nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollte.

## EMPFEHLUNGEN

- Als optimale Therapie gelten die intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) oder die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII). Beide Therapieformen sind als gleichwertig bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse einzustufen, wesentlich sind eine perfekte Handhabung und im Zielbereich liegende Blutglukosewerte.
- Zur Therapie von Schwangeren mit präexistentem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes **sollen** Humaninsuline oder Insulinanaloga eingesetzt werden. Werden strenge Therapieziele angestrebt, **sollte** der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga erwogen werden, da im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich

HbA1c-Absenkung und einem geringeren Risiko für Hypoglykämien zu rechnen ist.

- Schwangere, die auf die kurzwirksamen Insulinanaloga oder auf die langwirksamen Insulinanaloga Insulin eingestellt sind, **sollten** diese nach entsprechender Aufklärung über die Stoffwechselziele weiterverwenden, da gegenüber Humaninsulinen keine Nachteile bekannt geworden sind.
- Bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch bzw. Schwangeren mit Typ-1-Diabetes **kann** eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen erwogen werden: a. wenn die individuellen Therapieziele nicht erreicht wurden, b. bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, c. bei unregelmäßigem Tagesablauf, d. bei geringem Insulinbedarf.

### Kontinuierliches Glukosemonitoring

Eine erste größere randomisiert kontrollierte Studie (n = 325) zu real-time(rt)CGM in der Schwangerschaft [15] erbrachte signifikante Vorteile hinsichtlich des neonatalen Outcomes für einen für rtCGM-Einsatz bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes (neonatale Hypoglykämie, Aufenthaltsdauer Intensivstation, Geburtsgewicht, Dauer Klinikaufenthalt). Die Untersuchung der Glykämie lieferte signifikante Vorteile hinsichtlich Time in Range (68 % vs. 61 %), Rate an Hyperglykämien (27 % vs. 32 %) und HbA1c (–0,19 %), geringe, nicht signifikante Vorteile bei der Hypoglykämiefrequenz und schweren Hypoglykämien (18 CGM und 21 Kontrollen). Derzeit wird ein Hybrid closed loop (HCL)-System in der Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetes (AiDAPT-Studie) evaluiert [40].

### Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien der Schwangeren mit Notwendigkeit einer Glukose- oder Glukagongabe müssen primär aus mütterlicher Sicht vermieden werden. Durch eine präkonzeptionell (zu) strenge Blutglukose-Einstellung können hypoglykämische, adrenerge Warnzeichen zunehmend unterdrückt sein und schließlich durch unzureichende, hormonelle Gegenregulation ganz fehlen. Die niedrigen Blutglukose-Zielwerte während der Schwangerschaft können die Hypoglykämieraten bei gefährdeten Schwangeren weiter verstärken, was wiederum die Hypoglykämie-Wahrnehmung verschlechtert. Bei sehr niedrigem mittleren Blutglukose-Niveau ist das Frühabortrisiko im Vergleich zu einem mittleren Einstellungsniveau erhöht (Odds Ratio [OR] 3,0; [41]). Nachteilige fetale Auswirkungen durch einzelne, schwere Hypoglykämien sind nicht bekannt geworden, allerdings fehlen Nachbeobachtungen der Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung. Das Risiko der fetalen Wachstumsrestriktion bei anhaltender, sehr niedriger Blutglukoseeinstellung unter den Zielbereich, ist zu berücksichtigen.

## EMPFEHLUNG

- Ein Selbstmanagement mithilfe rtCGM in der Schwangerschaft **sollte** angeboten werden.

- Schwangere mit Typ-1-Diabetes **sollen** bezüglich Hypoglykämierisiken gut geschult sein und der Partner oder ein anderer Angehöriger soll über Hypoglykämie-Risiken und Hypoglykämie-Symptome informiert und in die Anwendung des Glukagon-Notfallssets (Spritze oder Nasenpulver) eingewiesen sein.
- Der wichtigste Risikofaktor für schwere Hypoglykämien im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist eine hierfür positive präkonzeptionelle Anamnese in den letzten vier Monaten. Diese Schwangeren **sollen** vor oder während der Schwangerschaft mit einem CGM-System ausgestattet werden.

## Komplikationen in der Schwangerschaft durch Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen

Das Vorliegen einer diabetischen Mikroangiopathie in der frühen Schwangerschaft erhöht das Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft. Eine Metaanalyse bei Typ-1-Diabetes zeigt ein erhöhtes Präeklampsierisiko verglichen mit diabetischen Frauen ohne Mikroangiopathie (OR 3,0 bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie und 7,2 bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie). Das Vorliegen einer Nephropathie ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (PTD) (OR 4,1) und erniedrigtem Geburtsgewicht (SGA) (OR 6,2) assoziiert, das Vorliegen einer Retinopathie erhöht das PTD-Risiko (OR 1,6) [42].

### EMPFEHLUNGEN

- Besteht vor der Konzeption eine schwere nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie, **soll** zunächst eine vollständige panretinale Lasertherapie angestrebt werden.
- Augenärztliche Kontrollen **sollen** durchgeführt werden:
  - vor der geplanten Schwangerschaft;
  - nach Diagnose der Schwangerschaft und in der 28 Schwangerschaftswoche (SSW);
  - bei Erst-Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft, Kontrollen in Absprache mit dem Augenarzt;
  - im ersten Jahr postpartum.
- Sowohl eine nicht-proliferative als auch eine proliferative Retinopathie **sollen** per se keine Indikation zur Sektio darstellen.
- Nach Diagnose der Schwangerschaft **sollte** die Albuminausscheidung zur Erkennung/Kontrolle einer diabetischen Nephropathie bestimmt werden. Bei einer Nephropathie ab CKD-Stadium 3 (CKD, chronic kidney disease) bzw. bereits eingeschränkter Nierenfunktion nach Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) **soll** wegen der hohen mütterlichen Risiken die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden.

## Präexistenter Typ-2-Diabetes bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist prinzipiell mit den gleichen fetalen Risiken assoziiert wie der Typ-1-Diabetes mellitus. Neben dem Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Schwangerschaft weisen Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Frauen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ein höheres Risikoprofil auf hinsichtlich einem Alter > 30 Jahren, einer hohen Adipositasprävalenz, einer chronischen Hypertonie und asymptomatischen vaskulären Begleiterkrankungen aber auch der ethnischen Zugehörigkeit [34, 43–48]. Immer häufiger sind Frauen im reproduktiven Alter von Adipositas und/oder anderen Diabetes-Risikofaktoren betroffen [49]. In solchen Fällen wird ein Diabetes-Screening bereits bei Kinderwunsch und jedenfalls in der Frühschwangerschaft zum Ausschluss eines DIP (Diabetes in Pregnancy)/Typ-2-Diabetes empfohlen [50]. In der DALI-Studie zeigte sich bei europäischen adipösen Schwangeren in 0,5 % bereits ein DIP in der 15. Schwangerschaftswoche [51].

### Präkonzeptionelle Betreuung

Eine ungeplante Schwangerschaft, eine fehlende normnahe Stoffwechseleinstellung bzw. gar die Unkenntnis der Stoffwechseleinstellung präkonzeptionell und die zu späte Erstkonsultation in einem Zentrum spielen eine entscheidende Rolle für kongenitale Fehlbildungen und eine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität [52]. Bis zu 95 % der Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus werden jedoch ungeplant schwanger. Bis zu 76 % befinden sich weder präkonzeptionell noch in der Zeit der Organogenese in diabetologischer Betreuung und bei bis zu 29 % war in den letzten sechs Monaten präkonzeptionell kein HbA1c-Wert dokumentiert. Eine präkonzeptionelle Folsäuresupplementation erfolgt noch seltener als bei Typ-1-Diabetes. Eine Umstellung der oralen Antidiabetika auf eine intensive Form der Insulintherapie sowie die diabetologische Mitbetreuung sollten bereits bei Schwangerschaftswunsch, d. h. immer präkonzeptionell, erfolgen [53, 54]. Bei suboptimaler Stoffwechseleinstellung müssen die Frauen über das mögliche kongenitale Fehlbildungsrisiko aufgeklärt werden.

### Orale Antidiabetika

Die Datenlage zum Einsatz von oralen Antidiabetika während der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist spärlich. Konzeption unter oralen Antidiabetika (OAD) ist keine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung. Sulfonylharnstoffpräparate und Metformin sind allerdings plazentagängig und mögliche Langzeitfolgen bei den Nachkommen unzureichend dokumentiert [55, 56]. Studiendaten liegen vor allem zu Glibenclamid und Metformin in der Schwangerschaft vor, während zu Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)- oder SGLT2-Hemmern (sodium-glucose linked transporter 2) Publikationen nach wie vor fehlen. Unter Glibenclamidtherapie zeigten sich im Vergleich zu Metformin in der Schwangerschaft eine höhere maternale Gewichtszunahme und im Vergleich zu Metformin oder Insulin auch häufiger Makrosomien und neonatale Hypoglykämien [57]. Neugeborene aus Glibenclamid behandelten Schwangerschaften weisen ein höheres Risiko für Geburtskomplikationen auf [58].



Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit Typ-2-Diabetes kann auch zusätzlich zu Insulin eine Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz zu mildern [59]. Bei langzeitiger Einnahme von Metformin und Schwangerschaft wird eine Vitamin-B12-Kontrolle empfohlen [56].

Obwohl inzwischen mehrere Studien zu Metformin im Vergleich zu bzw. zusätzlich zu Insulin in der Therapie des Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft vorliegen, die zumindest die Sicherheit der Medikation und weniger Hypoglykämien in der Schwangerschaft bestätigen, ist die Qualität und Fallzahlgröße der Studien für evidenzbasierte Empfehlungen immer noch unzureichend. Eine kleine Parallelgruppenstudie aus Pakistan, welche Frauen mit Typ-2-Diabetes ab dem 1. Trimenon mit alleiniger Metformintherapie im Vergleich zu alleiniger Insulingabe versus einer Kombination aus Metformin und Insulin einschloss, zeigte, dass 85 % der Frauen zusätzlich Insulin benötigten und dass Metformin-Patientinnen weniger Gewicht zunahmten, seltener eine Schwangerschaftshypertonie und neonatale Hypoglykämien entwickelten und die Neugeborenen weniger oft auf Intensivstationen betreut werden mussten, obwohl sie öfter Wachstumsretardiert (SGA) waren [60]. Eine Cochrane-Metaanalyse aus 3 RCTs mit 241 präkonzeptionellen Typ-2-Diabetes- oder IGT- und postGDM-Schwangerschaften, die alle in der Schwangerschaft einen Typ-2-Diabetes aufwiesen, ergab, dass unter Metformin eine mögliche Verminderung von Sectio-Raten, Schwangerschaftsbluthochdruck und neonataler Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin auftrat [61]. Präeklampsie-, Frühgeburten- und LGA-Raten waren nicht unterschiedlich. Allerdings war die Evidenzqualität niedrig. Mögliche Langzeiteffekte einer Metformintherapie in der Schwangerschaft auf die spätere kindliche Entwicklung können nicht ausgeschlossen werden [56] und sprechen derzeit für einen individuellen achtsamen Einsatz: In der MIG TOFU-Studie zeigten Kinder, deren Mütter eine Metformintherapie erhalten hatten, eine erhöhte subkutane Fettmasse und nach 7 bis 9 Jahren ein höheres Körpergewicht und einen größeren Bauchumfang verglichen zur Insulingruppe [62, 63]. Eine Nachuntersuchung der 4-jährigen Kinder von Frauen mit PCOS unter Metformintherapie in der Schwangerschaft ergab ein deutlich erhöhtes Risiko für Übergewicht/Adipositas im Vergleich zu Placebo [64]. Derzeit wird eine Metformintherapie bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes in 2 Studien untersucht (MiTy und MOMPOD) [65]. In der MiTy-Studie wurden 502 Frauen mit Typ-2-Diabetes und Insulintherapie zwischen der 6. und der 22. Schwangerschaftswoche randomisiert mit zusätzlich Metformin (2 × 1 g) oder Placebo behandelt [66]. Während der primäre neonatale Komposit-Outcome nicht unterschiedlich war und einige Vorteile wie eine bessere glykämische Kontrolle bei geringerem Insulinbedarf und weniger LGA Kinder und Sectiones unter Metformin gefunden wurden, wurden fast doppelt so häufig Wachstumsretardierungen (SGA Kinder) unter Metformin gesehen (13 vs. 7 %). Ebenso ergab eine rezente Metaanalyse, dass eine Metforminexposition in utero mit kleineren Neugeborenen und beschleunigtem postnatalem Wachstum assoziiert ist [67].

Nehmen Frauen mit Typ-2-Diabetes, die bereits schwanger sind, Metformin und weisen diese Frauen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung auf, so können sie bei fehlenden Hinwei-

sen für eine teratogene Wirkung von Metformin beruhigt werden. Bei Bekanntwerden der Schwangerschaft ist aber eine Umstellung auf eine Insulintherapie erforderlich [68]. Generell ist für OADs aufgrund der diaplazentaren Passage, der unzureichenden Beweislage für eine erfolgreiche Therapie, unzureichender Daten bezüglich Langzeitfolgen für die Nachkommen und Kontraindikation der OAD in Deutschland für die Therapie des Typ-2-Diabetes während der Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Umstellung auf eine Insulintherapie angezeigt. Frauen mit Typ-2-Diabetes und Kinderwunsch sollten deshalb bereits präkonzeptionell auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Eine entsprechende Schulung der Patientinnen zur Selbstanpassung der Insulindosis und Aufklärung über mögliche Risiken, sowie die zu erwartenden Stoffwechseleränderungen in der Schwangerschaft sollten durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bei Schwangerschaftsplanung/Kinderwunsch erfolgen.

Die EMA hat Metformin (Glucophage) 2022 für die Behandlung bei präexistentem Diabetes zugelassen: Die Behandlung mit Metformin kann im Einzelfall somit bei ausgeprägter Insulinresistenz – zusätzlich zur Insulintherapie – fortgeführt werden. Bezüglich der **Insulintherapie** vor und während der Schwangerschaft sowie postpartal gelten die gleichen Kriterien und Empfehlungen wie bei einem Typ-1-Diabetes.

## Lifestyle

Begleitend zur medikamentösen Therapie sollen bei Typ-2-Diabetes und Schwangerschaft auch die für Diabetes allgemein gültigen Lifestyle-Empfehlungen sowie die allgemeinen vom präkonzeptionellem Gewicht abhängigen Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft eingehalten werden. Es muss ein individueller Therapieplan bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit Ernährungsempfehlungen, Bewegung, gestützt und kontrolliert durch Blutglukoseselbstmessungen, erstellt werden. Der Diätplan muss dabei nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichtet sein, bestehend aus ungefähr 40–50 % Kohlenhydraten (Ballaststoffe ca. 30 g/Tag), 30–35 % v. a. pflanzlichem Fett und 20 % Eiweiß, sowie ausreichend Mineralstoffen und Vitaminen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). Leider fehlen Daten für die optimale spezifische Kalorienzufuhr bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes, sodass auf die allgemeinen diätetischen Referenzwerte verwiesen werden muss. Auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate soll jedenfalls verzichtet werden. Eine Metaanalyse über Ernährung mit niedrigem glykämischen Index in der Schwangerschaft ergab niedrigere Nüchternblutglukosespiegel und LGA-Raten unter dieser Ernährungsform [69]. Die Endocrine Society empfiehlt bei Adipositas eine Kalorienrestriktion um etwa ein Drittel, so keine deutliche Gewichtsreduktion (bis maximal 5 kg) und Katabolismus auftritt. Die tägliche Aufnahme soll zumindest 1600 kcal ausmachen [70]. Daten für die optimale Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Gewichtserhaltung bei Frauen mit BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> fehlen [65]. Das Körpergewicht muss bei jedem Kontrollbesuch und selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden. Die Evidenz für spezielle Ernährungsempfehlungen für Schwangere mit Typ-2-Diabetes ist gering, randomisierte kontrollierte Studien zu verschiedenen diätetischen Konzepten liegen nicht vor. Eine Pilotstu-

die aus Dänemark, die auch 43 Frauen mit Typ-2-Diabetes einschloss, weist auf die Möglichkeit des Einsatzes spezieller Apps wie „Schwanger mit Diabetes“ und den Informationsbedarf der Betroffenen gerade für Themen wie Diät und Kohlenhydrate hin [71].

Evidenzbasierte Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes fehlen, ein geplanter systematischer Cochrane Review konnte mangels vorliegender RCTs als Quellen nicht durchgeführt werden [72]. Fachgesellschaften empfehlen bei unproblematischen Schwangerschaften eine in den Alltag integrierte regelmäßige moderate körperliche Aktivität (mindestens 150 min. pro Woche) als Teil des Therapiekonzepts [72]. Die Sportarten müssen mit einer Schwangerschaft vereinbar und dem individuellen Trainingszustand angepasst sein (kein Kontakt- oder Kampfsport, bzw. Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr).

### EMPFEHLUNGEN

- Die Studienlage zu Metformin in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist unzureichend. Metformin **sollte** in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes nicht routinemäßig eingesetzt werden. Im Einzelfall **kann** bei ausgeprägter Insulinresistenz Metformin erwogen werden.
- Eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin sowie eine diabetologische Mitbetreuung **soll** durchgeführt werden. Die Behandlung mit Metformin kann im Einzelfall bei ausgeprägter Insulinresistenz – zusätzlich zur Insulintherapie – fortgeführt werden.

## Geburtshilfliches Management

### Geburtsmodus

Die Rate an Sektiones ist bei Frauen mit Diabetes nach wie vor gegenüber der Grundgesamtheit in der Perinatalstatistik deutlich erhöht. Während die Sektiorate deutschlandweit bei ca. 30 % liegt sind die beschriebenen Sektioraten bei Frauen mit Diabetes nach wie vor doppelt so hoch. Die kindliche Makrosomie per se oder eine maternale Retinopathie sollten heute nicht länger eine primäre Sektioindikation darstellen [73]. Eine Entbindung durch Vakuumextraktion oder Forceps zur Erleichterung der Austreibungsperiode kann jedoch erwogen werden, wenn bei aktiv proliferativer Retinopathie die Lasertherapie weniger als 6 Wochen zurückliegt. Die Indikation zur sekundären Sectio bei Geburtstillstand oder auffälligem CTG eventuell in Kombination mit grenzwertigen Befunden in der Fetalblutanalyse sollte großzügig gestellt werden, da wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs von Feten mit Hyperinsulinismus und diabetischer Fetopathie eher die Gefahr einer subpartalen Asphyxie besteht.

### EMPFEHLUNGEN

- Schwangere mit präexistentem Diabetes **sollen** zur Entbindung in ein Perinatalzentrum Level I oder II überwiesen werden.
- Für Schwangere mit präexistentem Diabetes gelten dieselben Einleitungsindikationen, wie für nicht-diabetische Schwangere. Bei Schwangeren mit Diabetes **soll** darüber hinaus bei Erreichen des erwarteten Entbindungstermins und ausbleibendem Geburtsbeginn die Geburtseinleitung erfolgen.
- Im letzten Schwangerschaftsdrittel (30–32 SSW) **sollte** die Vorstellung der Schwangeren mit präexistentem Diabetes in der Entbindungsklinik erfolgen.

### Stoffwechseleinstellung unter der Geburt

Evidenzbasierte Erkenntnisse liegen zum intrapartalen Vorgehen nicht vor. Die Einstellungsziele orientieren sich daher an den während der Schwangerschaft geltenden Ziele und ziehen in Betracht, dass auch kurzfristige Hyperglykämien der Mutter zu einer gesteigerten Insulinausschüttung bei Feten führen können mit einem erhöhten Risiko für eine postnatale Hypoglykämie. Während der Einleitung und Entbindung sollten daher Blutglukosewerte zwischen 90 und 126 mg/dl (5,0–7,0 mmol/l) angestrebt werden. Zu beachten ist, dass eine Hypoglykämie der Mutter zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen kann.

Mit Wehenbeginn sinkt der Insulinbedarf rasch auf 50 %. Darüber sollte die Schwangere im Vorfeld aufgeklärt und über die entsprechenden Maßnahmen bei Wehenbeginn im häuslichen Umfeld und bei Einleitung informiert sein. Bei Pumpentherapie sollte sie eine Reduktion der Basalrate auf 50 % vornehmen können, nach Applikation von Basalinsulin abends sollte bei nächtlichem Wehenbeginn eine Blutglukosekontrolle und eine KH-Zufuhr erfolgen.

Bei geplanter Sectio soll am Vorabend die gewohnte Menge an Basalinsulin für die Nacht gespritzt, eventuell bei tendenziell niedrigen Nüchternblutglukosewerten auf 75 % reduziert werden. Insulinpumpen können am Oberarm befestigt werden und mit Beginn der Sectio mit auf 50 % reduzierter Basalrate weiterlaufen.

Bei Einleitung sollte am Morgen bei intensiver Insulintherapie 50 % des Basalinsulins vom Tag gespritzt werden. Die Blutglukose sollte kurzfristig kontrolliert und mit kurzwirksamem Insulin korrigiert werden. Bei Insulinpumpen-Therapie sollte die Basalrate bis zum Beginn der Wehentätigkeit belassen und ab dem Auftreten regelmäßiger Wehen auf 50 % der vorangegangenen Insulindosis abgesenkt werden.

Unter der Geburt sollte die Blutglukose 1-stündlich kontrolliert werden [74]. Aus den Ergebnissen müssen sofort Konsequenzen gezogen werden. Die Steuerung des Stoffwechsels intrapartal soll vom Geburtshilfeteam verantwortet werden. Es sollte ein klinikinterner, verbindlicher Standard als Orientierung für das Personal existieren. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Schwangere in Vorbereitung auf die Geburt detailliert von diabetologischer Seite aus geschult wird mit Blick auf die Wichtigkeit, die Glukosewerte stabil im Zielbereich zu halten.

Nach der Geburt der Plazenta sinkt der Insulinbedarf abrupt ab und es besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Die Insulinzufuhr muß daher in kürzeren Zeitintervallen adaptiert werden. Um eine Katabolie und Ketoazidose zu vermeiden, wird die Insulingabe niedrigdosiert fortgesetzt (circa 30–50 % der Dosierung vor der Geburt) und laufend an die aktuellen Blutglukosewerte angepasst.

## EMPFEHLUNGEN

- Die Schwangere mit Diabetes **soll** im Rahmen der Beratung zur Geburt über das abrupte Absinken des Insulinbedarfes bei Wehenbeginn und die entsprechenden Maßnahmen informiert sein.
- Jedes Entbindungszentrum **soll** ein interdisziplinär erarbeitetes Behandlungsschema für die Diabetestherapie während und unmittelbar nach der Geburt haben.
- Zur Stoffwechselüberwachung während der Geburt **sollen** einstündliche Glukose-/Blutglukosekontrollen erfolgen.
- Während der Entbindung **sollten** Zielwerte zwischen 90–126 mg/dl (5,0–7,0 mmol/l) erreicht werden. Größere Stoffwechselschwankungen, plötzliche Blutglukosespitzen oder hypoglykämische Episoden sollten vermieden werden.
- Nach der Entbindung **sollte** wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos in den ersten postpartalen Stunden die Insulintherapie individuell kurzfristig angepasst werden.
- Zur Vermeidung von Hypoglykämien **kann** Neugeborenen diabetischer Mütter im Alter von 1 h 40 % Glukosegel bukkal appliziert werden.

## Interessenkonflikt

Vortragshonorare und/oder Beraterleistungen:

Hummel – Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi  
 Füchtenbusch – Abbott, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi  
 Bühner – Chiesi, Nestlé  
 Battefeld – Berlin Chemie, Lilly, Novo Nordisk  
 Groten – Novo Nordisk, JenaPharm  
 Haak – Abbott, AstraZeneca, MSD, Roche  
 Kainer – GE Canon  
 Kautzky-Willer – Novo Nordisk, Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Novartis  
 Meissner – Lilly, Novo Nordisk  
 Nagel-Reupner – Amgen, Boehringer, Novo Nordisk, MSD, Lilly  
 Schäfer-Graf – Novo Nordisk, Sanofi, Berlin-Chemie  
 Siegmund – Abbott, Astra, Berlin Chemie, Boehringer, Lilly, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi

## Literatur

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 671–675
- [2] Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: Maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 257–263
- [3] Metwally M, Ong KJ, Ledger WL et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714–726
- [4] van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23: 324–328
- [5] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburtlichkeit Version 1.0. Stand Februar 2019. 2018. Im Internet (Stand: 13.06.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>
- [6] Araujo J, Brandão LAC, Guimaraes RL et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 272–276
- [7] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–2992
- [8] Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A et al. Prävalenz eines polyglandulären Autoimmunsyndroms bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 183–191
- [9] Rabe M, Groten T, Dawczynski K et al. Transplazentarer Autoantikörpertransfer bei Schwangeren mit Typ 1 Diabetes mellitus bzw. polyglandulärem Autoimmunsyndrom. *Diabetol Stoffwech* 2015; 10: 322–328
- [10] Bell R, Glinianaia SV, Tennant PWG et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 936–947
- [11] Cyganek K, Skupien J, Kutra B et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017; 55: 447–455
- [12] Holmes VA, Young IS, Patterson CC et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1683–1688
- [13] Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019; 170: 691–701
- [14] Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: A population-based study. *Diabetologia* 2014; 57: 285–294
- [15] Feig DS, Corcoy R, Donovan LE et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPT Randomized Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2471–2479
- [16] Glinianaia SV, Tennant PWG, Bilous RW et al. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 3193–3203
- [17] Mackin ST, Nelson SM, Wild SH et al. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia* 2019; 62: 1938–1947
- [18] Björklund AO, Adamson UK, Almström NH et al. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 413–420
- [19] Naik D, Hesarghatta Shyamasunder A, Doddabelavangala Mruthyunjaya M et al. Masked hypoglycemia in pregnancy. *J Diabetes* 2017; 9: 778–786
- [20] Reece EA, Hagay Z, Roberts AB et al. Fetal Doppler and behavioral responses during hypoglycemia induced with the insulin clamp technique in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 151–155

- [21] ter Braak EWMT, Evers IM, Willem Erkelens D et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: Maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 96–105
- [22] Lorenzen T, Pociot F, Johannesen J et al. A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. *Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. Diabet Med* 1999; 16: 472–476
- [23] Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385–394
- [24] Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA et al. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 515–520
- [25] Sutherland HW, Pritchard CW. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 135–138
- [26] Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85: 1–9
- [27] Chou H-H, Chiou M-J, Liang F-W et al. Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ* 2016; 188: E438–E446
- [28] Zhao E, Zhang Y, Zeng X et al. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther* 2015; 9: 274–281
- [29] Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ et al. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 411–418
- [30] Callec R, Perdrille-Galet E, Sery G-A et al. Type 2 diabetes in pregnancy: Rates of fetal malformations and level of preconception care. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 648–649
- [31] Evers IM, Valk HW de, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 7445–915
- [32] Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE et al. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 118–128
- [33] Liu S, Joseph KS, Lisonkova S et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: A population-based cohort study. *Circulation* 2013; 128: 583–589
- [34] Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 313–320
- [35] Simeone RM, Devine OJ, Marcinkavage JA et al. Diabetes and congenital heart defects: A systematic review, meta-analysis, and modeling project. *Am J Prev Med* 2015; 48: 195–204
- [36] Slot A, Eriksen NB, Ringholm L et al. Congenital heart defects in offspring of women with Type 2 diabetes – a systematic review. *Dan Med J* 2019; 66: A5543
- [37] Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E et al. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 335–337
- [38] Wu Y, Liu B, Sun Y et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care* 2020; 43: 2983–2990
- [39] Correa A, Botto L, Liu Y et al. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics* 2003; 111: 1146–1151
- [40] Li K, Yang C, Fan J et al. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and maternal prepartum inflammation in normal pregnancies: findings from a Chinese cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22: 531
- [41] Jovanovic L, Knopp RH, Kim H et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1113–1117
- [42] Xiang LJ, Wang Y, Lu G-Y et al. Association of the presence of microangiopathy with adverse pregnancy outcome in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57: 659–664
- [43] Acolet D. Description of the babies and Standards of care for the babies. In: Macintosh M, Hrsg. *Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–2003, England, Wales and Northern Ireland*. London: CEMACH; 2005: 37–49. Im Internet (Stand: 28.06.2022): [https://elearning.rcog.org.uk/sites/default/files/Diabetes%20and%20other%20endocrinopathies/CEMACH\\_Pregnancy\\_type\\_1\\_2\\_diabetes.pdf](https://elearning.rcog.org.uk/sites/default/files/Diabetes%20and%20other%20endocrinopathies/CEMACH_Pregnancy_type_1_2_diabetes.pdf)
- [44] Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990–2993
- [45] Chaudhry T, Ghani AM, Mehrali TH et al. A comparison of foetal and labour outcomes in Caucasian and Afro-Caribbean women with diabetes in pregnancy. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 932–936
- [46] Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 323–328
- [47] Cundy T, Gamble G, Townend K et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 33–39
- [48] Dunne F, Brydon P, Smith K et al. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabet Med* 2003; 20: 734–738
- [49] Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S et al. Preconceptional and maternal obesity: Epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 1025–1236
- [50] American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S14–S31
- [51] Harreiter J, Simmons D, Desoye G et al. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39: e90–e92
- [52] Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: A meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435–444
- [53] Garcia-Patterson A, Corcoy R, Rigla M et al. Does preconception counselling in diabetic women influence perinatal outcome? *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33: 333–336
- [54] Willhoite MB, Bennert HW JR, Palomaki GE et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 1993; 16: 450–455
- [55] American Diabetes Association (ADA). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S137–S143
- [56] Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: Promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017; 60: 1612–1619
- [57] Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h102
- [58] Camello Castillo W, Boggess K, Stürmer T et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 452–458
- [59] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. NICE guideline (NG 3) 2015
- [60] Ainnuddin JA, Karim N, Zaheer S et al. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: An active controlled, parallel-group, randomized,

open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 325851

- [61] Tieu J, Coat S, Hague W et al. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007724
- [62] Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34: 2279–2284
- [63] Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000456
- [64] Hanem LGE, Stridsklev S, Juliusson PB et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1612–1621
- [65] Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002848
- [66] Feig DS, Donovan LE, Zinman B et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): A multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 834–844
- [67] Zhang R, Han S, Chen G-C et al. Effects of low-glycemic-index diets in pregnancy on maternal and newborn outcomes in pregnant women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr* 2018; 57: 167–177
- [68] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658–663
- [69] Norgaard SK, Nichum VL, Barfred C et al. Use of the smartphone application “Pregnant with Diabetes”. *Dan Med J* 2017; 64: A5417
- [70] Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al. Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4227–4249
- [71] Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with pre-existing diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012696
- [72] American Diabetes Association (ADA). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S183–S192
- [73] Mackensen F, Paulus WE, Max R et al. Ocular changes during pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 567–575; quiz 576
- [74] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP). Management of glycaemic control in pregnant women with diabetes on obstetric wards and delivery units: May 2017. 2017. Im Internet (Stand: 12.07.2021); <https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/shared-practice/inpatient-and-hospital-care/joint-british-diabetes-society-for-inpatient-care/management-of-glycaemic-control-in-pregnant-women-with-diabetes-on-obstetric-wards-and-delivery-units>

# Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-008)

## Autoren

Ute Schäfer-Graf<sup>1</sup>, Katharina Laubner<sup>2</sup>, Sandra Hummel<sup>3</sup>, Ulrich Gembruch<sup>4</sup>, Tanja Groten<sup>5</sup>, Franz Kainer<sup>6</sup>, Melita Grieshop<sup>7</sup>, Dagmar Bancher-Todesca<sup>8</sup>, Mila Cervar-Zivakovic<sup>9</sup>, Irene Hösl<sup>10</sup>, Matthias Kaltheuner<sup>11</sup>, Reinhold Gellner<sup>12</sup>, Alexandra Kautzky-Willer<sup>13</sup>, Christoph Bühner<sup>14</sup>

## Institute

- 1 Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Deutschland
- 2 Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 3 Institut für Diabetesforschung, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland
- 4 Frauenklinik, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
- 5 Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 6 Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik Hallerwiese, Nürnberg, Deutschland
- 7 Evangelische Hochschule, Berlin, Deutschland
- 8 Privatklinik Döbling, Wien, Österreich
- 9 Klinische Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LKH-Universitätsklinikum Graz, Österreich
- 10 Frauenklinik, Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz
- 11 Gemeinschaftspraxis Dres. Kaltheuner/v. Boxberg, Leverkusen, Deutschland
- 12 Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 13 Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 14 Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S228–S238  
 DOI 10.1055/a-2076-0065  
 ISSN 1861-9002  
 © 2020. Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2020; 15 (Suppl 1): S215–S225. doi:10.1055/a-1193-3867

## Korrespondenzadresse

AG Sprecherin Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf  
 Berliner Diabeteszentrum für Schwangere  
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
 St. Joseph Krankenhaus Wüsthoffstraße 15, 12101 Berlin,  
 Deutschland  
 ute.schaefer-graf@sjk.de

AG Sprecher Innere Medizin und Diabetologie

Prof. Dr. Michael Hummel  
 Diabetologische SPP Rosenheim & Forschergruppe Diabetes,  
 TU München Max-Josef-Platz 21, 83022 Rosenheim,  
 Deutschland  
 Michael.Hummel@lrz.uni-muenchen.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Vorbemerkung

Diese Praxisleitlinie zum Gestationsdiabetes ist eine handlungsorientierte Kurzfassung der im Internet einsehbaren evidenzbasierten S3-Leitlinie ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008p\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008p_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-)

Therapie-Nachsorge\_2020-01.pdf), herausgegeben von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG). Sie ersetzt die Empfehlungen von DDG und DGGG zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes aus dem Jahr 2011 und wurde erstveröffentlicht in 03/2018 (geplante Überarbeitung: 03/2019). Primäres Ziel der Leitlinie ist die Verbesserung und Vereinheitlichung von Prävention, Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Gestationsdiabetes durch evidenzbasierte Empfehlungen für den ambulanten und stationären Bereich.

## Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4G) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen-Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich. Die Definition des manifesten Diabetes entspricht der außerhalb einer Schwangerschaft; er gehört nicht in die Kategorie des GDM, sondern wird als „Diabetes diagnostiziert in der Schwangerschaft“ bezeichnet.

## Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des GDM entspricht zu einem großen Teil der des Typ-2-Diabetes. GDM stellt eine Variante des Prä-Typ-2-Diabetes dar und kann heute als eine chronische Funktionsstörung beschrieben werden, die durch eine zunehmende Insulinresistenz mit abfallender  $\beta$ -Zell-Kompensation gekennzeichnet ist. Ungünstige Ergebnisse von Schwangerschaften bei Frauen mit GDM können durch rechtzeitige Diagnostik und intensive Behandlung abgemildert oder verhindert werden.

## Epidemiologie

In Deutschland lag die GDM-Prävalenz in der Perinatalstatistik im Jahr 2017 bei 5,97 % (40 450 Fälle). Sie war damit im Vergleich zu 2016 um 14,6 % ansteigend.

## Prävention

Zur Prävention des GDM existieren zahlreiche Studien zu Lebensstilveränderungen (Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität, Einnahme von Supplementen wie z. B. Myoinositol, Vitamin D, Probiotika, Fischöl) ohne eindeutige Ergebnisse. Frauen mit Übergewicht und Adipositas sollte jedoch bereits bei Schwangerschaftsplanung eine Gewichtsreduktion durch gesunden Lebensstil empfohlen werden. Dieser sollte während der Schwangerschaft beibehalten werden.

## Folgen für Mutter und Kind

### Akute Folgen für die Mutter

Es bestehen erhöhte Risiken für Harnwegs- und vaginale Infektionen mit dadurch gesteigerter Frühgeburtenrate, für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsien, Entbindung durch Sectio, Schulterdystokien, höhergradige Geburtsverletzungen, transfusionspflichtige postpartale Blutungen und Depressionen. Präkonzeptionelle Adipositas (Body-Mass-Index [BMI]  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) per se führt unabhängig von GDM häufiger zur Sectio und zu makrosomen Kindern.

### Langzeitfolgen für die Mutter

#### Diabetesrisiko im späteren Leben

Nach einem GDM entwickeln 35–60 % der Frauen innerhalb von 10 Jahren einen Diabetes (Risiko 7- bis 8-fach im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren). Bereits im ersten Jahr nach der Schwangerschaft weisen rund 20 % der europäischen Frauen verschiedene Formen des gestörten Glukosestoffwechsels auf. Das Risiko für die Konversion in einen manifesten Diabetes ist erhöht bei präkonzeptionell adipösen Frauen, Asiatinnen, GDM-Diagnose  $< 24$  SSW, Insulintherapie, 1-h-Belastungswert im Schwangerschafts-oGTT  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  (11,1 mmol/l),  $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7 \%$  bei GDM-Diagnose. Die Inzidenz eines Typ-1-Diabetes liegt bei Risikogruppen 5–10 Jahre nach GDM bei 2,3–10 %.

#### Kardiovaskuläres Risikoprofil

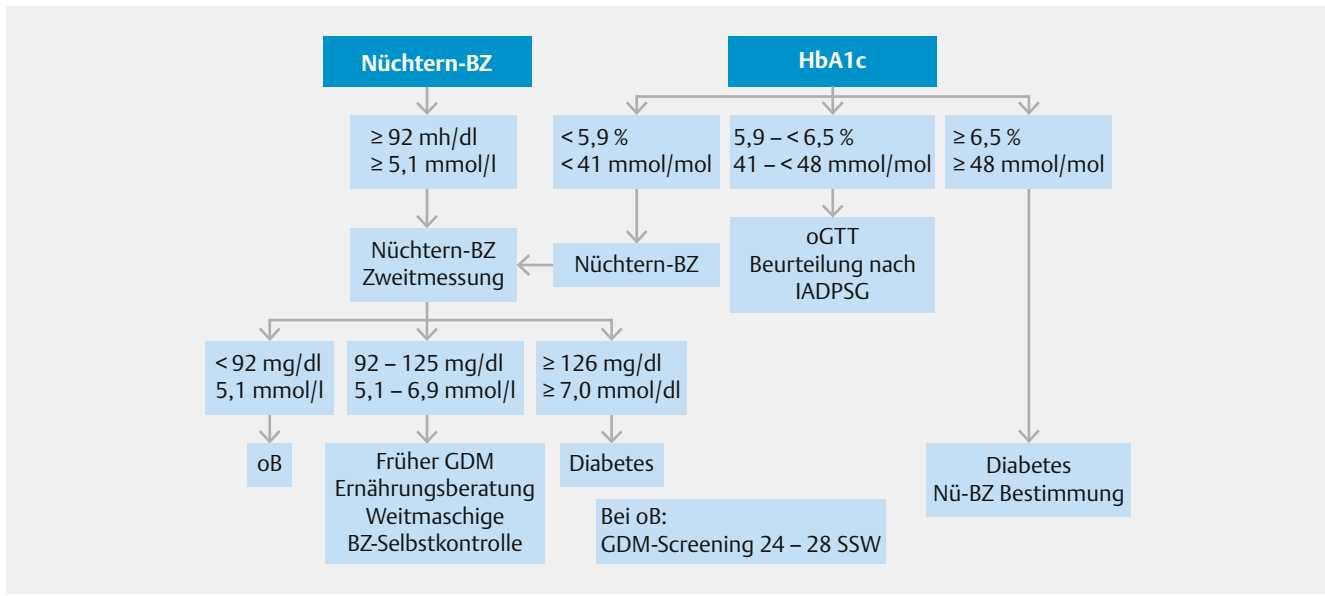
Frauen nach GDM haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Das geht einher mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit mit Myokardinfarkt, koronarem Bypass, Koronarangioplastie/Stentversorgung, Schlaganfall, pAVK) bereits in jungen Jahren.

#### Wiederholungsrisiko für GDM

Frauen kaukasischer Herkunft: Wiederholungsrisiko 35–50 % für GDM in weiteren Schwangerschaften. Risikofaktoren: Adipositas (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), Zahl der Schwangerschaften, GDM-Diagnose vor 24 SSW in früheren Schwangerschaften, Insulintherapie, Abstand von  $< 24$  Monaten zwischen den Schwangerschaften, Gewichtszunahme von mehr als 3 kg zwischen den Schwangerschaften, erhöhte Nüchtern-Blutglukose 2 Monate post partum. Bei Ethnizität mit hohem Diabetesrisiko (Asien, Lateinamerika) erhöht sich das Nachfolgerisiko auf 50–84 %.

### Akute Folgen für das Kind

Das erhöhte intrauterine Glukoseangebot führt zu erhöhter fetaler Insulinsekretion (fetaler Hyperinsulinismus), Deposition von Glykogen im Herzmuskel, Bildung von weißem Fettgewebe sowie reduzierter fetaler Surfactantbildung. Infolge eines erhöhten intrauterinen Erythropoetinspiegels steigt der fetale Hämatokrit. Bei der Geburt zeigt sich in unterschiedlichem Ausmaß eine diabetische Fetopathie mit Hypoglykämien, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie.



► **Abb. 1** Diabetesscreening in der Frühschwangerschaft bei Risiko für DM ( $\text{HbA}_{1c}$ ) oder GDM ( $\text{HbA}_{1c}$ ). Quelle: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG-AGG. (S3-Level, AWMF-Registernummer: 057-008, März 2018). GDM: Gestationsdiabetes mellitus; BZ: Blutzucker; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; SSW: Schwangerschaftswoche; Nü-BZ: Nüchternblutzucker. [rerif]

## Langzeitfolgen für das Kind

Während unklar ist, ob ein GDM als solcher für ein Kind mit metabolischen Langzeitfolgen verbunden ist, erhöhen insbesondere mit GDM assoziierte Faktoren (mütterliche, aber auch väterliche Adipositas, familiäre Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten) das langfristige Risiko für eine kindliche Adipositas und die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz. Interventionen während der Schwangerschaft zum Absenken erhöhter Glukosewerte allein reichen nicht aus, um eine spätere Adipositas des Kindes zu verhindern. Postnatale Maßnahmen im Sinne einer Lebensstiloptimierung (Stillen, Art der Säuglings- und Kleinkindnahrung, Bewegungsfrüherförderung) müssen folgen.

## Screening und Diagnostik

### Screening bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft bei Risiko für Diabetes

Bei Erstvorstellung in der Frühschwangerschaft (vor 24 SSW) sollen Schwangere mit erhöhtem Risiko (► **Tab. 1**) auf das Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung bzw. eines präexistenten (bisher unerkannten) Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) untersucht werden. Bei diabetesspezifischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, ausgeprägter Glukosurie im Spontanurin) sollte ebenfalls auf einen präkonzeptionell unbekanntem Diabetes mellitus untersucht werden. Dazu wird auf die gemeinsam jährlich aktualisierten Empfehlungen zur Diagnostik eines Diabetes mellitus der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) verwiesen (siehe Homepage der DDG: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>).

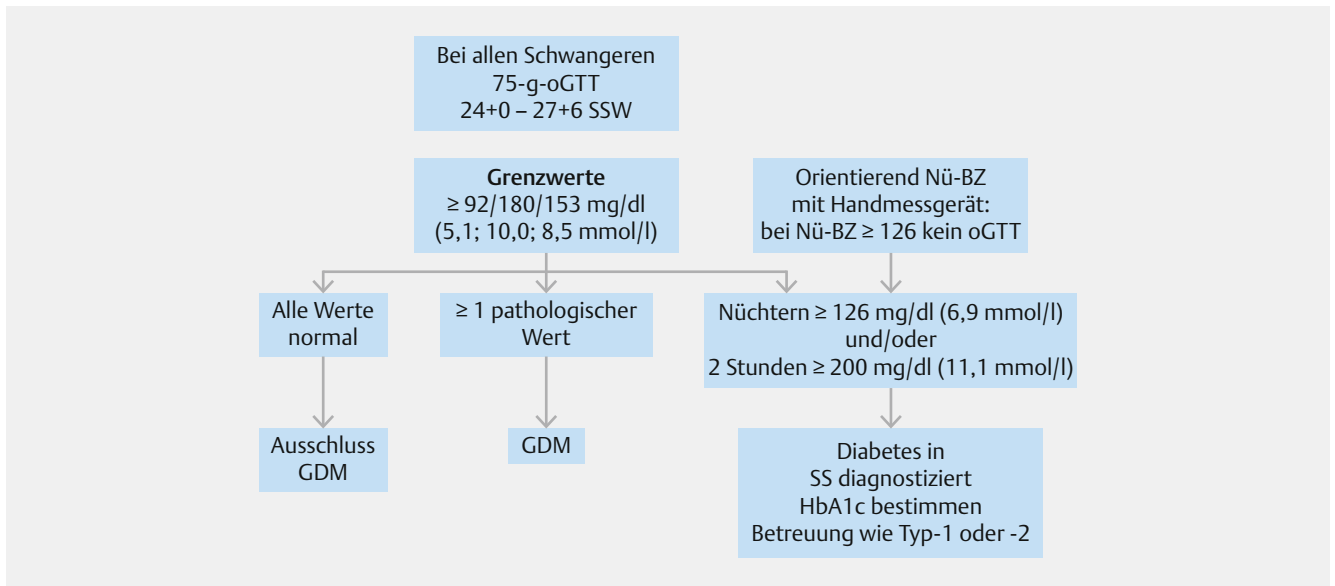
► **Tab. 1** Unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von GDM im Laufe der Schwangerschaft. GDM: Gestationsdiabetes mellitus; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall.

	OR	95%-KI
Schwangerschaften mit Z. n. GDM		
Z. n. GDM	50,4	42,1–60,3
Gewicht (>69 kg)	1,02	1,01–1,03
Schwangerschaften ohne Z. n. GDM		
Kein GDM in vorhergehender Schwangerschaft	0,45	0,4–0,5
Alter (im Vergleich zu 35 J.)	1,08	1,07–1,09
Gewicht (>69 kg)	1,03	1,03–1,04
Größe (> 1,64 m)	0,94	0,93–0,95
Verwandte 1. Grades mit Diabetes	2,5	2,2–2,8
Verwandte 2. Grades mit Diabetes	1,7	1,4–2,1
Ovulationsinduktion	1,6	1,1–2,3
Herkunft östlicher asiatischer Raum	2,9	2,2–3,8
Herkunft südlicher asiatischer Raum	2,3	1,8–2,8
Z-score des Geburtsgewichts früherer Kinder	1,25	1,1–1,3

Zwei Verfahren sind möglich (► **Abb. 1**):

- Messen der Nüchternglukose. Bei Blutglukosewerten im venösen Plasma  $\leq 92$  mg/dl (5,1 mmol/l) sind ein Diabetes mellitus und ein Gestationsdiabetes (GDM) ausgeschlossen. Bei einem Blutglukosewert im venösen Plasma  $\geq 92$  mg/dl (5,1 mmol/l) erfolgt eine Zweitmessung. Diese muss an einem anderen Tag





► **Abb. 2** Evidenzbasiertes Screening- und Diagnostikprozedere. Quelle: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG-AGG. (S3-Level, AWMF-Registernummer: 057-008, März 2018). Nü-BZ: Nüchternblutzucker; oGTT: oraler Glukosetoleranz-Test; SS: Schwangerschaft. [rerif]

erfolgen. Die Blutglukosemessungen müssen Laborstandard erfüllen. Das Ergebnis der Zweitmessung entscheidet, Messungen müssen über dem Grenzwert liegen, sonst kann die Diagnose nicht gestellt werden. Bei Blutglukosewerten von 92–125 mg/dl (5,1–6,9 mmol/l) besteht nach IADPSG und WHO ein GDM in der Frühschwangerschaft. Eine Ernährungsberatung sowie Blutzuckerselbstkontrollen werden empfohlen. Bei Plasmaglukosewerten  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) besteht Diabetes mellitus (wahrscheinlich ein „präkonzeptioneller“).

- Messen des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\leq 5,9\%$  ist ein Diabetes mellitus, aber kein früher GDM ausgeschlossen, daher ist eine zusätzliche Nüchternblutzuckerbestimmung nötig. Bei HbA<sub>1c</sub>-Werten von 5,9–6,4% wird ein oGTT zur weiteren Abklärung mit Beurteilung nach International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) und Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen. Bei Werten  $\geq 6,5\%$  ist ein Diabetes nachgewiesen.

Bei negativem Test in der Frühschwangerschaft erfolgt im Zeitraum 24 + 0–27 + 6 SSW ein reguläres GDM-Screening lt. Mutterschaftsrichtlinien, bevorzugt durch einen 75-g-oGTT (► **Abb. 1**).

### Screening auf GDM im Zeitraum 24 + 0 bis 27 + 6 SSW

Nach der vorliegenden Evidenz sollte bei allen Schwangeren zum Screening auf GDM ein 75-g-oGTT zwischen der 24 + 0 und der 27 + 6 SSW vorzugsweise als einzeitiges Verfahren durchgeführt werden (► **Abb. 2**).

Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien soll primär ein Screening auf GDM durch einen 50-g-GCT (Glucose Challenge Test, GCT) durchgeführt werden (► **Abb. 3**). Der 50-g-GCT wird unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme im nicht nüchternen Zustand durchgeführt. Es werden 50 g Glukose in 200 ml Wasser getrunken. Ein Blutglukosewert im venösen Plasma

$\geq 135$  mg/dl (7,5 mmol/l) nach einer Stunde gilt als positives Screening und erfordert einen anschließenden diagnostischen 75-g-oGTT. Bei einem Blutglukosewert im venösen Plasma  $\geq 200$  mg/dl (11,2 mmol/l) wird die Diagnose eines GDM gestellt und der 75-g-oGTT entfällt.

Laut HAPO-Studie lag bei 33% der Frauen mit GDM ausschließlich eine Erhöhung des Nüchternwerts vor, diese werden durch den 50-g-GCT nicht erfasst. Da der Nüchternwert jedoch die engste Korrelation zu einem ungünstigen Schwangerschaftsoutcome hat, wird empfohlen, im Falle eines negativen 50-g-GCT zwischen 24 + 0 SSW und 27 + 6 SSW ergänzend die Nüchternblutglukose zu bestimmen. Dies ist nicht Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien.

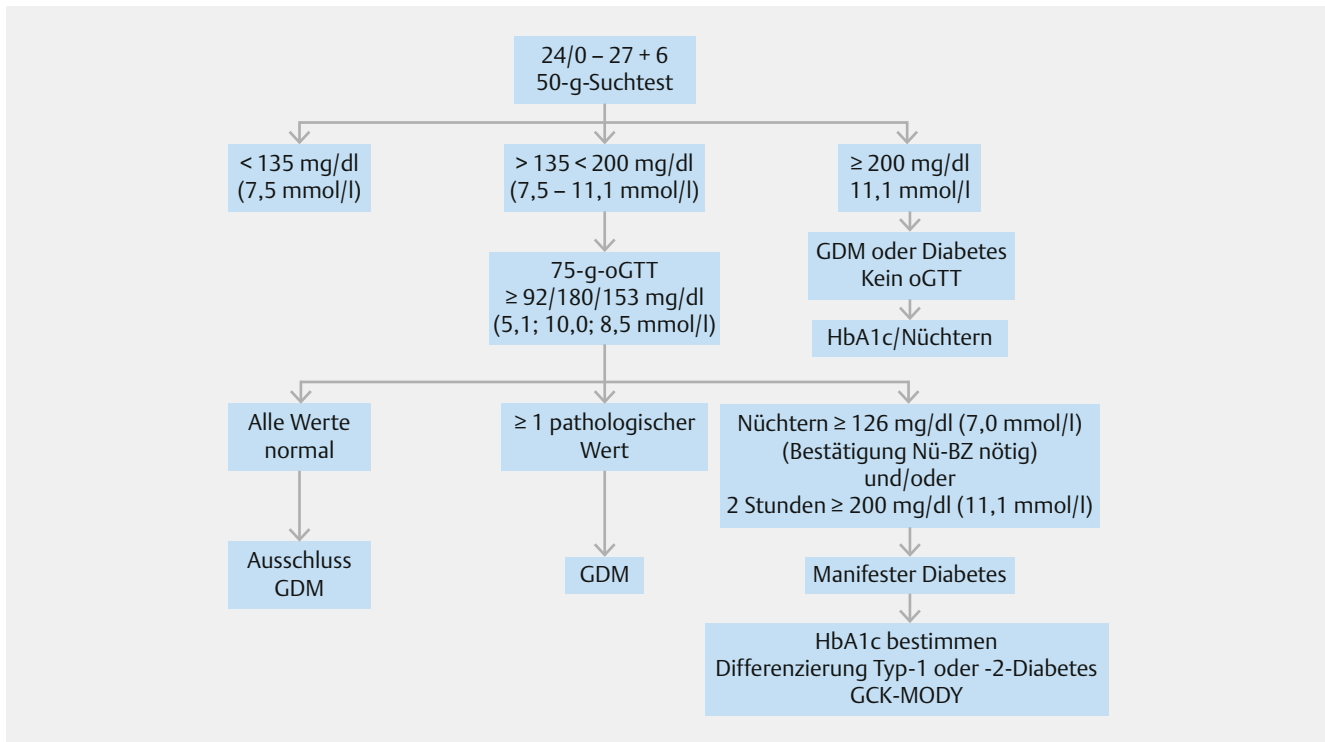
GDM-Screeningverfahren wie Uringlukose, Nüchternblutglukose, Gelegenheitsglukose oder HbA<sub>1c</sub> werden in dieser Leitlinie nicht empfohlen, in der Schweiz ist ein Screening per Nüchternblutglukose etabliert (siehe ► **Abb. 2**).

### Diagnostik des GDM mittels 75-g-oGTT

Der 75-g-oGTT wird unter Standardbedingungen morgens nüchtern durchgeführt. Ist das vorgesehene Zeitfenster (24 + 0 SSW und 27 + 6 SSW) überschritten, kann der Test nach Maßgabe der Betreuer auch noch später durchgeführt werden. Bei Hinweiszeichen für einen GDM (Polyhydramnion, Makrosomie mit AU > KU oder massive Glukosurie) besteht auch im III. Trimenon bei negativem Ausfall eines Screenings in der 24–28 SSW die Indikation zur erneuten Testung auf GDM, dann direkt mit einem diagnostischen 75-g-oGTT.

Zu den Standardbedingungen zählen:

- Keine akute Erkrankung/Fieber/Hyperemesis/ärztlich verordnete Bettruhe.
- Keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (z. B. Cortisol, L-Thyroxin,  $\beta$ -Mimetika, Progesteron). Nach Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason wegen drohender Frühgeburt müssen



► **Abb. 3** Screening auf Gestationsdiabetes im 3. Trimenon nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien. BZ: Blutzucker; oGTT: oraler Glukosetoleranz-Test; GCK-MODY: Glukokinase-Maturity Onset Diabetes of the Young; Nü-BZ: Nüchternblutzucker. Quelle: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG-AGG. (S3-Level, AWMF-Registernummer: 057–008, März 2018). [rerif]

mindesten 5 Tage nach der letzten Injektion vergangen und die Schwangere muss zumindest teilmobilisiert sein, bevor der oGTT angesetzt wird.

- Keine Voroperation am oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bariatrische Chirurgie mit ablativ-malabsorbierenden Verfahren) – Alternative: Blutglukose-Einzelmessungen, besonders nüchtern.
- Keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor dem Test.
- Normale, individuelle Ess- und Trinkgewohnheiten mit der üblichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten 3 Tagen vor dem Test (die Schwangere darf sich nicht durch Ernährungsumstellung, insbesondere Weglassen von Kohlenhydraten, auf den Test vorbereiten).
- Am Vorabend vor dem Test ab 22:00 Uhr Einhalten einer Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden.
- Testbeginn am folgenden Morgen nicht vor 6:00 Uhr und nicht nach 9:00 Uhr (tageszeitliche Abhängigkeit der Glukosetoleranz).
- Während des Tests soll die Schwangere nahe dem Testlabor sitzen und sich nicht unnötig bewegen.
- Vor und während des Tests darf nicht geraucht werden.

Unmittelbar vor Testbeginn wird die venöse Nüchtern-Plasmaglukose gemessen. Danach trinkt die Schwangere 75 g wasserfreie Glukose gelöst in 300 ml Wasser oder ein vergleichbares Oligosaccharid-Gemisch schluckweise innerhalb von 3–5 min. Weitere Glukosemessungen: ein und zwei Stunden nach Ende des Trinkens der Glukoselösung. Bei stärkerer Schwangerschaftsübelkeit oder -erbrechen muss der Test um einige Tage verschoben werden.

► **Tab. 2** Grenzwerte im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen.

Zeitpunkt 24 + 0–27 + 6 SSW	Grenzwerte IADPSG venöses Plasma (mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	92	5,1
Nach 1 Stunde	180	10,0
Nach 2 Stunden	153	8,5

IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups. SSW: Schwangerschaftswoche.

### Grenzwerte zur Bewertung der Testergebnisse des 75-g-oGTT

Als diagnostische Grenzwerte werden entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien einheitlich die IADPSG-Kriterien verwendet. Bei Erreichen oder Überschreiten von mindestens einem der drei Grenzwerte im venösen Plasma wird ein GDM diagnostiziert (siehe 2).

Ein Blutglukosewert nüchtern  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) gilt zu diesem Zeitpunkt als v. a. einen manifesten Diabetes mellitus. Eine Bestätigung durch eine Nüchtern-Blutglukose-Zweitmessung an einem anderen Tag und HbA<sub>1c</sub> ist angezeigt. Die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus wird durch die Blutglukose-Zweitmessung bestätigt oder ausgeschlossen, beide Werte müs-

sen  $\geq 126$  mg/dl liegen. Eine Fortführung des 75-g-oGTT darf bei Bestätigung eines manifesten Diabetes mellitus durch 2-malige Blutglukosewerte nüchtern  $\geq 126$  mg/dl nicht erfolgen.

Ein Wert zwei Stunden nach Belastung  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) erlaubt ebenfalls die Diagnose eines Diabetes mellitus. Danach ist eine zusätzliche HbA<sub>1c</sub>-Messung sinnvoll. Die weitere Betreuung erfolgt dann wie bei einem präkonzeptionell bereits bekannten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.

Wird der oGTT auf die Dauer von einer Stunde beschränkt (Messung nüchtern und nach 1 Stunde), dann werden laut HAPO 2,1 % aller Schwangeren mit GDM nicht erfasst (► **Tab. 2**).

### Blutproben und Anforderungen an die Messqualität

Zur GDM-Diagnostik werden Blutglukosewerte ausschließlich in venösem Plasma direkt oder in venösem Vollblut gemessen und mit einem Faktor von 1,11 (+ 11 %) in venöse Plasmawerte umgerechnet bzw. wird ein plasmakalibriertes Messsystem eingesetzt. Handmessgeräte zur kapillären Blutglukosemessung sind abzulehnen. Eine Umrechnung von kapillär gemessenen Werten in venöse Werte ist unzulässig. Blutglukosemessungen zur Diagnostik des GDM müssen die Anforderungen an die Messqualität nach der Richtlinie der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) erfüllen. Zur Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes sollen bei Anwendung von Unit-Use-Reagenzien und dazugehörigen Messsystemen diese – wie auch alle anderen Glukosemesssysteme – nach Herstellerempfehlungen für die ärztliche Anwendung zur Diagnostik ausdrücklich vorgesehen sein. Bei Anwendung im Bereich des niedergelassenen Arztes soll zusätzlich eine externe Qualitätssicherung nach RiLiBÄK-Regeln durchgeführt werden.

Für detaillierte Angaben zur Präanalytik, Methodik und Bewertung bei der Bestimmung von Plasmaglukose und HbA<sub>1c</sub> wird auf die Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ der DDG verwiesen [1].

### Blutglukosemessung: Fehler, Störfaktoren

Venöse Vollblut- oder Plasmamessungen können fehlerhaft sein, insbesondere infolge unterschiedlichen präanalytischen Vorgehens. Hauptproblem ist die unzureichende präanalytische Glykolysehemmung bei Probenversand. Aus praktischen Erwägungen soll die sofortige, patientennahe Glukosemessung aus der venösen Vollblutprobe mit einer nach RiLiBÄK qualitätsgesicherten Messmethodik mit einem zur Diagnostik zugelassenen Point-of-Care-Messsystem erfolgen (mit dem Faktor 1,11 (+ 11 %) in Plasmaäquivalente umrechnen oder ein entsprechend plasmakalibriertes Gerät verwenden; Entnahmegefäß muss Gerinnungshemmer enthalten). Bei Versand von venösen Vollblutproben soll das Entnahmegefäß neben einem Gerinnungshemmer und NaF zusätzlich den sofort wirksamen Glykolysehemmer Citrat/Citratpuffer enthalten. Für die Befüllung der Gefäße sind die Herstellerangaben zu beachten, um valide Messergebnisse zu erzielen.

### Diagnostik des GDM nach Batriatrischer OP

Nach operativen Verfahren, die die Resorption beeinflussen, ist eine GDM-Diagnostik über einen oralen Glukosetoleranztest nicht möglich (Dumping-Phänomen). Es wird daher zur Abklärung einer

behandlungsbedürftigen Hyperglykämie ein Monitoring von Nüchtern- und 1 Stunde postprandialen Blutzuckerwerten (2-Stunden-Werte sind nicht aussagefähig) durch Blutzuckertageprofile für 2 Wochen unter normalen Ernährungsbedingungen empfohlen, zum Beispiel in der 12, 24 und 32 SSW, und bei einem Überschreiten der Zielwerte eine entsprechende diabetologische Betreuung. Für dieses Vorgehen gibt es bisher keine Studien.

## Therapie

### Ärztliches Erstgespräch nach GDM-Diagnose

Ausführliches Gespräch in angstabbauender Atmosphäre. Die Schwangere wird erstmals mit dem Begriff „Diabetes“ konfrontiert. Auf die Bedürfnisse von Migrantinnen oder Analphabetinnen abgestimmt ist durch Hinzuziehen von geeigneten Dolmetschern und Begleitern sicherzustellen, dass die geplanten Maßnahmen verstanden werden und umsetzbar sind. Ist die Schwangere als nicht einwilligungsfähig einzustufen, sollen Aufklärung und Behandlung verschoben werden.

Zu den Elementen des strukturierten ärztlichen Erstgesprächs gehören:

- Bedeutung der Diagnose für das Kind und die Mutter;
- Zeitrahmen der einzuleitenden Maßnahmen und die Struktur der Betreuung;
- Hinweis auf die meist ambulante Therapieführung;
- Sinn der Blutglukoseselbstkontrolle;
- Notwendigkeit einer eventuellen Ernährungsmodifikation und Ziel der Gewichtsentwicklung nach den Empfehlungen des Institute of Medicine;
- Vorteile regelmäßiger Bewegung (Erhöhen der Insulinsensitivität);
- Gründe für den evtl. Einsatz einer Pharmakotherapie mit Insulin oder Metformin als Off-Label-Use;
- offener Gesprächsabschluss mit Fragen nach Sorgen und Ängsten.

### Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Bewegung, Fitnessprogramme oder Sport mindern besonders bei präkonzeptionell adipösen Frauen das Risiko für einen GDM und verbessern die Belastbarkeit während Schwangerschaft und Geburt. Des Weiteren wird das Risiko für Large for Gestational Age (LGA) und Sectio gesenkt sowie die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung bzw. der tägliche Insulindosendarf reduziert. Sport kann während der Schwangerschaft fortgesetzt werden, eine individuelle Beratung durch den Frauenarzt ist erforderlich, Kontraindikationen sind zu beachten. Auch während der Schwangerschaft kann mit Ausdauer- oder Krafttraining auf leichtem bis mittlerem Niveau neu begonnen werden. Als einfachste Art der körperlichen Bewegung ohne Hilfsmittel soll zügiges Spazierengehen von mindestens 30 min Dauer mindestens 3 × wöchentlich durchgeführt werden oder täglich mit einem elastischen Band geübt werden. Die/das körperliche Aktivität/ Training soll bereits präkonzeptionell bzw. bereits im I. Trimenon begonnen werden. Günstig sind kurze Bewegungseinheiten in der ersten postprandialen Stunde nach Hauptmahlzeiten.

► **Tab. 3** Empfohlener Bereich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.

Präkonzeptioneller BMI (kg/m <sup>2</sup> /WHO)	Gewichtszunahme gesamt in der Schwangerschaft (kg)	Gewichtszunahme/Woche II. und III. Trimenon <sup>1</sup> (kg)
18,5	12,5–18	0,5–0,6
18,5–24,9	11,5–16	0,4–0,5
25,0–29,9	7–11,5	0,2–0,3
≥ 30	5–9	0,2–0,3

<sup>1</sup> Dabei wird von einer Gewichtszunahme von 0,5–2 kg im I. Trimenon ausgegangen.

## Ernährungsberatung

Erste therapeutische Maßnahme ist eine individuelle Ernährungs-evaluation und -beratung. Diese sollte auf einer Vermittlung der Prinzipien einer ausgewogenen, gesunden Ernährung für Schwangere basieren. Dazu hat das Netzwerk „Gesund ins Leben“ eine entsprechende Vorlage entwickelt (Bundeszentrum für Ernährung [BZfE] der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung [BLE], [www.gesund-ins-leben.de/inhalt/handlungsempfehlungen-29378.html](http://www.gesund-ins-leben.de/inhalt/handlungsempfehlungen-29378.html)). Berücksichtigt werden Essgewohnheiten, Tagesrhythmus, Körpergewicht und soziokulturell-religiöser Status, um folgende Therapieziele zu erreichen:

- normnahe, schwangerschaftsspezifische Blutglukosezielwerte ohne Ketose und Hypoglykämien,
- die für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme der Mutter,
- ein normales Wachstum des Fetus.

Die Kost soll dem Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft angepasst und kalorisch ausreichend sein. Empfohlene Nährstoffverteilung:

- Kohlenhydrate: 40–50 %
- Protein: 20 %
- Fett: 30–35 %

Begrenzung der KH auf 40–45 % Tagesenergiekalorien senkt postprandiale Blutglukosewerte. Der KH-Anteil soll jedoch 40 % bzw. 116 g/Tag nicht unterschreiten. Kohlenhydrate mit hohem Ballaststoffanteil und niedrigem glykämischem Index sollen bevorzugt werden. Es wird empfohlen, die KH auf 3 nicht zu große Hauptmahlzeiten und 2–3 kleinere Zwischenmahlzeiten (einschließlich einer Spätmahlzeit) über den Tag zu verteilen, u. U. kann so eine Insulintherapie vermieden werden. Eine Evidenz dafür aus RCTs gibt es nicht. Die Kohlenhydratmenge sollte zum Frühstück niedriger sein als zum Mittag- und Abendessen (höchster Blutglukoseanstieg). Eine kohlenhydrathaltige Spätmahlzeit mit 1 KE verhindert eine überschießende Ketonkörperbildung während der Nacht. Auf eine ausreichende Vitamin- und Mineralstoffzufuhr (Folsäure, Vitamin-B-Komplex, Kalzium, Vitamin D, Magnesium, Eisen, Jod) soll geachtet werden. Energiefreie Süßstoffe (z. B. Aspartam) können in der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der akzeptablen täglichen Dosierungen verwendet werden.

## Empfohlene Gewichtszunahme

Die Gewichtszunahme orientiert sich ebenfalls am präkonzeptionellen BMI. Eine Gewichtszunahme innerhalb der IOM-Grenzen ist anzustreben. Eine Gewichtsabnahme von 1–2 kg in den ersten Wochen nach Ernährungsumstellung kann vorkommen und ist unbedenklich. Durch kontrollierte Gewichtszunahme verbessert sich der Glukosemetabolismus/steigt die Insulinsensitivität. Ein erhöhter präkonzeptioneller BMI mit Überschreiten der angegebenen Gewichtsgrenzen erhöht die Rate an Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio, SGA- und LGA-Kinder). Ein Unterschreiten erhöht die Rate an fetalen Wachstumsretardierungen. Bei adipösen Frauen ist eine Unterschreitung (0–5 kg Gesamtzunahme) unbedenklich. Die Schwangeren sollten wöchentlich ihr Gewicht ohne Kleidung morgens nüchtern selbst zu Hause kontrollieren und dokumentieren (► **Tab. 3**).

## Blutglukosekontrolle

### Blutglukoseeinzelmessungen

Messhäufigkeit am Beginn: Für 1–2 Wochen 4-Punkte-Profil – morgens nüchtern und 1 oder 2 Stunden nach Beginn der Hauptmahlzeiten. Sind alle Werte innerhalb der ersten 2 Wochen im Zielbereich, wird nachfolgend auf eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren oder ein 4-Punkte-Profil 2×/Woche reduziert. Zusätzliche gezielte Messungen nach Maßgabe des Betreuers sind möglich. Insulintherapie: tägliche Messungen mit 4-Punkte-Profil bzw. nur tägliche Kontrolle des Wertes, der durch Insulintherapie optimiert werden soll. Häufigkeit und Zeitpunkt der Selbstkontrollen werden dem Aufwand und dem Verlauf der Therapie und gemäß den gemessenen Ergebnissen fortlaufend im Einzelfall angepasst. Im Vordergrund stehen eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum. Die Blutglukoseselbstmessung der Schwangeren (Kontrolle der Selbstkontrolle) soll wie die Richtigkeit des Blutglukosehandmesssystems (Kontrolle des Kontrollsystems) regelmäßig überprüft werden. Schwangere mit GDM erhalten geeignete Tagebücher zur Dokumentation; ihnen wird die richtige Dokumentation gezeigt.

► **Tab. 4** Blutglukose-Einstellungsziele auf der Basis plasmakalibrierter Selbstmessgeräte.

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern, präprandial	65–95	3,6–5,3
1 h postprandial	< 140	< 7,8
2 h postprandial	< 120	< 6,7

### Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

CGMS ist kein Bestandteil der Routineversorgung von Schwangeren mit GDM und führt nicht zur Verbesserung des Ausgangs der Schwangerschaft.

### HbA<sub>1c</sub>

Im Rahmen des Frühscreenings ( $\leq 24$ . SSW) wird der HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Diagnose einer präexistenten Glukosestoffwechselstörung/eines manifesten Diabetes mellitus herangezogen (siehe Kapitel Screening bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft). Nach gesicherter GDM-Diagnose erfolgt die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Werts nur bei Verdacht auf einen Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2). Zur Überwachung und Therapiekontrolle der Einstellung des Gestationsdiabetes hat der HbA<sub>1c</sub> keine Bedeutung. In Einzelfällen kann er jedoch als zusätzlicher Parameter hilfreich sein, z. B. bei Non-Compliance für BZ-Selbstkontrolle oder bei fraglicher Qualität der Messungen.

### Blutglukosezielwerte

Die Blutglukose-Einstellungsziele auf der Basis plasmakalibrierter Selbstmessgeräte zeigt ► **Tab. 4**. Für die postprandiale Messung nach ein oder zwei Stunden gibt es keine Präferenzen, die 1-Stunden-Werte korrelieren jedoch eher mit dem fetalen Wachstum und sind im Alltag praktikabler. Ein einmal festgelegtes Vorgehen wird beibehalten. Zu beachten ist die anfangs eingeschränkte Erfahrung der Schwangeren mit der Blutglukosemessung. Blutglukoseselbstmessungen der Schwangeren sollen möglichst nicht allein das Kriterium zur Therapiesteuerung darstellen. Die Richtigkeit der selbst vorgenommenen Blutglukosemessungen der Schwangeren muss im Behandlungsprozess regelmäßig überprüft werden. Die Blutglukosezielwerte sind orientierende Angaben; aus vereinzelt überschritten dieser Ziele können keine nachteiligen Auswirkungen auf die Kinder abgeleitet werden.

## Insulintherapie

### Allgemeine Indikation zur Insulintherapie

Können die Stoffwechselziele nach Ausschöpfen der Lebensstilmaßnahmen (Ernährungstherapie, körperliche Aktivität) nicht erreicht werden, besteht die Indikation zur Insulintherapie. Diese wird allgemein innerhalb von 2 Wochen gestellt werden, wobei dies aber auch in Abhängigkeit von der Höhe der Blutzuckerwerte sofort oder erst im Verlauf der Schwangerschaft notwendig sein kann. Blutzuckerwerte nüchtern  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) können

in der Schwangerschaft kaum diätetisch beeinflusst werden. Bei wiederholten Glukosewerten nüchtern  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) sollte daher die sofortige Insulintherapie erwogen werden. Etwa 20–30 % der Schwangeren mit GDM benötigen Insulin. Die Indikation zur Insulintherapie wird fortlaufend neu überprüft. Eine Insulintherapie ist indiziert, wenn innerhalb einer Woche  $\geq 50$  % der Selbstmessungen aus den 4-Punkt-Profilen oberhalb der Zielwerte liegen. Dies gilt auch, wenn nur isoliert 50 % der Messungen der Nüchternglukose überschritten sind (Beginn mit Basalinsulin) oder die postprandialen Werte nach einer Mahlzeit, was häufiger das Frühstück betrifft (kurzwirksames Insulin). Vor Beginn einer Insulintherapie soll nochmals die richtige Umsetzung der Ernährungstherapie geprüft werden. Die Indikation soll sorgfältig und streng geprüft werden, da eine Insulintherapie neben der Belastung der Schwangeren, maßgebliche geburtsmedizinische Auswirkungen wie eine Einleitung am Termin nach sich zieht. Die Insulineinstellung kann in der Regel ambulant beginnen.

### Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums im Ultraschall

Die Auswirkungen mütterlicher Hyperglykämie auf den Fetus sind individuell verschieden und je nach Wachstumsmuster mit unterschiedlichen Risiken assoziiert. Bei der Indikationsstellung zur Insulintherapie soll daher das Wachstum des fetalen Abdominalumfangs (AU) berücksichtigt werden, indem vor Beginn der Therapie zeitnah ein entscheidungsrelevanter Ultraschallbefund erhoben wird (modifiziertes Zielwertkonzept). Eine Modifikation der Blutglukosezielwerte in Abhängigkeit vom Wachstumsmuster des Feten soll sowohl eine Über- als auch eine Untertherapie vermeiden helfen. Bei asymmetrischer Makrosomie mit einem fetalen AU  $\geq 75$ . Perzentile, v. a. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine fetale Makrosomie (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>), vorhergehender Geburt eines LGA-Neugeborenen, Nüchternblutzucker  $> 110$  mg/dl im Tagesprofil bei Therapiebeginn, sollte eher großzügig mit der Insulintherapie begonnen werden und es sollten etwas niedrigere Blutzuckerzielwerte angestrebt werden. Auch im Verlauf der Schwangerschaft sollten die fetalen Wachstumsparameter im Ultraschall bei der Interpretation der gemessenen Blutglukoseselbstkontrollwerte und den Therapiekonsequenzen mitberücksichtigt werden. Bei normosomer Entwicklung des Fetus im Bereich der  $< 75$ . Perzentile des AU sind geringfügige Überschreitungen der Zielwerte tolerierbar und die Insulinindikation sollte eher streng gestellt werden.

### Besondere therapeutische Fragestellungen

#### Isoliert erhöhte Nüchternglukosewerte

Der Nüchternglukosewert scheint auf neonatale Komplikationen, LGA und Präeklampsie einen starken Einfluss zu haben. Es sollte nach Ausschöpfung von Bewegungs- und Ernährungstherapie auch bei isoliert erhöhten Nüchternglukosewerten eine Insulineinstellung erfolgen, wenn  $> 50$  % der Nüchternglukosewerte über dem geltenden Grenzwert von 95 mg/dl (5,3 mmol/l) liegen.

#### Späte Diagnose des GDM – Insulintherapie in Terminnähe

Ein Therapiebeginn mit Insulin kann auch in Terminnähe noch sinnvoll sein, um eine neonatale Hypoglykämie zu vermeiden.

## Demaskierung einer Glukokinase-Genmutation (GCK-MODY)

In ca. 2 % aller Fälle einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft wird eine Glukokinase-Genmutation (GCK-MODY, MODY 2) mit autosomal dominantem Erbgang demaskiert. Bei persistierend erhöhten Nüchternblutglukosewerten der Mutter von 99–144 mg/dl (5,5–8,8 mmol/l), einem nur geringen Blutglukoseanstieg im oGTT < 83 mg/dl (< 4,6 mmol/l), einem normalen oder nur geringgradig erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert und einer positiven Familienanamnese mit einem „milden“ Typ-2-Diabetes über 3 Generationen soll an einen MODY-2-Diabetes gedacht werden. Die begründete Verdachtsdiagnose eines GCK-MODY wird durch eine Genanalyse gesichert (Aufklärung und schriftliches Einverständnis nach Gendiagnostik-Gesetz erforderlich). Schwangere mit einem Nüchternblutglukosewert > 99 mg/dl (5,5 mmol/l) in Kombination mit einem präkonzeptionellen BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> sollen getestet werden.

Nur Feten Schwangerer mit GCK-Mutation, die nicht Träger der GCK-Mutation sind, haben ein erhöhtes Risiko für Makrosomie und nachfolgende Komplikationen einer erhöhten maternalen Glukose während der Schwangerschaft. Eine Insulintherapie sollte nur bei Feten von Schwangeren mit GCK-Mutation initiiert werden, wenn ein überproportionales Wachstum (AU ≥ 75. Perzentile) im Ultraschall festgestellt wurde.

### Durchführung der Insulintherapie

Die Insulinindikation soll erstmals innerhalb von 1–2 Wochen nach Beginn der Basistherapie (Ernährung, Bewegung) unter Berücksichtigung der Blutglukose-Selbstkontrollen, Blutglukose-Laborkontrollen und biometrischer Daten von Mutter und Fetus und danach kontinuierlich im Behandlungsprozess nach Maßgabe der Betreuer überprüft werden. Die Insulineinstellung soll erfolgen nach dem Prinzip der intensivierten konventionelle Insulintherapie (ICT), es kann aber auch nur Basal- oder kurzwirksames Insulin nötig sein. Können kurzwirksame Humaninsuline bei ausreichender Dosierung die postprandialen Blutglukosewerte nicht zielgerecht absenken, sollte der Wechsel auf Insulin aspart oder lispro erwogen werden. Sowohl kurz- als auch langwirksame Insulinanaloga können auch primär eingesetzt werden. Die Insulineinstellung sollte in der Regel ambulant begonnen werden und in der Betreuung von diabetischen Schwangeren erfahrenen Diabetologen und Perinatalmedizinerinnen mit entsprechenden Schwerpunkten vorbehalten bleiben.

### Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Bei Schwangeren mit GDM und Verdacht auf ausgeprägte Insulinresistenz (Insulinbedarf > 1,5 IE/kg Körpergewicht (KG)) sowie nach individueller Indikationsstellung kann die Gabe von Metformin nach therapeutischer Aufklärung über den Off-Label-Use erwogen werden. Es müssen zuvor internistische Kontraindikationen abgeklärt und vor der ersten Metformingabe Laborparameter bestimmt werden, z. B. Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance. Eine Metformin-Tagesdosis von 2,0 g sollte nicht überschritten werden. Sulfonylharnstoff-Präparate sollen während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Glinide, Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer und Glucagon-like Peptide-1(GLP-1)-Analoga sollen mangels

Zulassung, fehlender Erfahrung und unzureichender Studien nicht bei Schwangeren mit GDM verordnet werden.

## Geburtsmedizinische Betreuung

### Fetale Überwachung

Die fetale Überwachung ist von zusätzlichen Risikofaktoren und dem Schweregrad der mütterlichen Hyperglykämie abhängig.

### Sonografie

#### I. Trimenon

Bei GDM mit einer Diagnose vor 14 SSW mit zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) oder früher durchgemachten GDM soll auf eine frühe detaillierte sonografische Organdiagnostik und Echokardiografie zum Ausschluss schwerer Fehlbildungen des Feten in der 11 + 0–13 + 6 SSW hingewiesen werden. Anforderungen der DEGUM-Stufe II.

#### II. Trimenon

Bei GDM mit einer Diagnose vor 24 SSW und zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhte Blutglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Werte, anamnestisch Herzfehlbildungen, Adipositas) soll in der 19–22 SSW eine differenzierte weiterführende Organdiagnostik mit Echokardiografie des Feten erfolgen.

#### III. Trimenon

Eine Biometrie wird in 2- bis 3-wöchigen Abständen (AU-Perzentilen), bei auffälligem Wachstumsverhalten (Makrosomie, IUGR) in entsprechend kürzerem Intervall durchgeführt. Vor Entbindung: Erhebung eines Schätzwichts und Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert (fetale Makrosomie ist Risikofaktor für Schulterdystokie). In die Befunderhebung kann die Ausprägung des subkutanen fetalen Fettgewebes einbezogen werden.

### Dopplersonografie

Es gelten die bei allen Schwangerschaften üblichen Indikationen. Dopplersonografische Untersuchungen sind wegen der GDM-Diagnose allein nicht indiziert.

### Kardiotokografie (CTG)

- Bei Ernährungstherapie: Wöchentliche CTG-Kontrollen ab der 36 SSW mit auf die individuelle Situation angepasster Frequenz.
- Bei Insulintherapie: Wie bei einer Schwangeren mit präkonzeptionell bekanntem Typ-1-Diabetes, entsprechend der Leitlinie zur Betreuung diabetischer Schwangerer (AWMF-Leitlinie 057/023), die CTG-Kontrollen ab der 32 SSW mit auf die individuelle Situation angepasster Frequenz empfiehlt.

### Antepartale Überwachung der Mutter

- Präeklampsie-Risiko erhöht: Eine intensive Therapie des GDM reduziert das Risiko signifikant.

- Risiko für intrauterinen Fruchttod (IUFT) erhöht: bei Nichtbehandlung oder schlechter Blutglukoseeinstellung

### Frühgeburt (Induktion der fetalen Lungenreife, Tokolyse)

Betamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife (vor 34 + 0 SSW): Blutglukosewerte steigen, daher strenge Indikation. Die Insulindosis individuell anpassen bzw. eine Insulinbehandlung ab einem Blutglukosewert  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) oder hyperglykämischen Symptomen einleiten.

Tokolyse vorzugsweise mit einem Oxytocin- oder Calciumantagonisten und nicht mit einem Betasympathomimetikum durchführen (Anstieg der mütterlichen Blutglukose, verstärkt durch die gleichzeitige Bettruhe).

### Geburtsplanung

#### Geburt – Wahl der Geburtsklinik

Schwangere mit GDM sind Risikoschwangere.

- GDM mit Ernährungstherapie: Die Entbindung in einer Geburtsklinik mit diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie sollte angeraten werden.
- GDM mit Insulintherapie: Die Entbindung muss richtlinienkonform in einer Geburtsklinik mit angeschlossener Neonatologie (Perinatalzentrum Level 1 oder 2) erfolgen, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten.

#### Geburtszeitpunkt, Einleitungsindikation

Eine Einleitung < 39 + 0 SSW erhöht die neonatale Morbidität und Verlegungsrate und soll vermieden werden. Eine Einleitung in der 39 + 0–39 + 6 SSW kann erwogen werden, ist jedoch mit einer 50%igen Erhöhung der Einleitungsrate verbunden und verringert nicht die neonatale Morbidität. Eine vorzeitige (vor 38 + 0 SSW) Einleitung wegen schlechter BZ-Einstellung soll – aufgrund der mit Frühgeburtslichkeit assoziierten Morbidität – nicht angestrebt werden. Eine pränatale Optimierung der Blutzuckereinstellung ist anzustreben. Es gibt Hinweise, dass sich die fetale Morbidität bei insulinpflichtigem GDM durch Einleitung in der 40 SSW verringern lässt; sie soll deshalb angeboten werden. Bei GDM und ultrasonografischem fetalem Schätzwert  $> 95$ . Perzentile sollten mögliche Vorteile der Einleitung ab der 37 + 0 SSW gegen die Auswirkungen eines früheren Gestationsalters bei Geburt abgewogen werden.

#### Sectio-Entbindung

- Bei einem geschätzten Geburtsgewicht von  $\geq 4500$  g steigt das Schulterdystokie-Risiko signifikant: Primäre Sectio sollte empfohlen werden.
- Schätzwert 4000–4499 g: Differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokie-Risiko nach fetaler Biometrie, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz. Die Schwangere sollte jedoch auf die Ungenauigkeit der Schätzung, die mit steigendem Geburtsgewicht zunimmt, das Risiko der Sectio und die Konsequenzen für placentare Nidationsstörungen in der folgenden Schwangerschaft aufmerksam gemacht werden

### Schwangere nach bariatrischen Operationen

Schwangere nach bariatrischen Operationen gelten als Risikoschwangere und müssen engmaschig geburtshilflich überwacht werden. Es muss auf eine ausreichende Substitution entsprechend dem erhöhten Bedarf geachtet werden.

## Postpartale Betreuung

### Glukosekontrolle der Mutter unter der Geburt und im Wochenbett

Wird die Geburt eingeleitet, sind kurzwirksame Insuline zur besseren Steuerbarkeit einzusetzen.

Blutglukoseziel unter der Geburt im kapillären Plasma: zwischen 90 und 140 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l).

- Ernährungstherapie (gut eingestellt): routinemäßige mütterliche Blutglukosekontrolle unter der Geburt nicht erforderlich.
- Insulintherapie: Zweistündliche Messung der Blutglukosewerte bei GDM-Insulin, die Zeitintervalle bei Bedarf individuell anpassen, bei GDM wird selten unter der Geburt Insulin benötigt. Die Insulintherapie wird postpartal beendet. Weitere Kontrolle durch ein 4-Punkte-Tagesprofil am 2. Tag post partum, bei wiederholt hohen Werten betreuenden Diabetologen informieren. Es gelten die Grenzwerte wie bei nicht schwangeren Frauen. Insulin ist postpartal indiziert bei Blutglukosewerten  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) oder hyperglykämischen Symptomen.

### Nachsorge der Mutter

Nach der Schwangerschaft bildet sich die Glukosetoleranzstörung in ca. 13–40 % der Fälle nicht zurück. Es besteht für Frauen nach GDM ein 7- bis 8-fach erhöhtes Diabetesrisiko. Das Risiko ist besonders erhöht bei präkonzeptioneller Adipositas, positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus, Insulinbedarf bei GDM, höherem Alter, Asiatinnen und Schwarzafrikanerinnen.

#### Postpartaler 75-g-oGTT

Postpartal normale Blutglukosewerte: 6–12 Wochen nach der Geburt 75-g-oGTT unabhängig vom Stillen. Es gelten Normalwerte für den oGTT außerhalb der Schwangerschaft mit Blutglukosemessungen nüchtern und 2 Stunden im venösen Plasma nach Belastung nach Richtlinien der WHO:

- Normal: Nüchtern  $< 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), 2 h nach Belastung  $< 140$  mg/dl (7,8 mmol/l);
- Diabetes mellitus: Nüchtern  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) und oder 2 h nach Belastung  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l);
- Abnorme Nüchternglukose (IFG): 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l);
- Gestörte Glukosetoleranz nach 2 h (IGT): 140–199 mg/l (7,8–11,05 mmol/l).

Die primäre Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Werts 6–12 Wochen postpartal wird nicht zur Diagnostik empfohlen, auch eine Nüchternglukose allein ist nicht ausreichend. Bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz oder bei Vorliegen anderer Risiken wie z. B. prä-

konzeptionelle Adipositas oder Insulintherapie des GDM sollten die Frauen intensiv über Lebensstilmaßnahmen zur Reduktion des Risikos der Konversion in einen manifesten Diabetes beraten werden.

### Weitere postpartale Kontrollen

Das erhöhte Risiko für Frauen mit GDM, bereits in den nächsten 10 Jahren post partum einen Diabetes zu entwickeln, erfordert eine kontinuierliche Nachsorge mit Kontrollen des Glukosestoffwechsels. Es gelten die Empfehlungen zur Diabetesdiagnostik der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [2], in der Regel mit einer Nüchternglukose und einem HbA<sub>1c</sub>, ggf. oGTT alle 2 Jahre. Bei postprandialer Diagnose IGT/IFT-Kontrolle durch oGTT jährlich. Bei der Planung einer Schwangerschaft sollte eine Diabetesdiagnostik mindestens mit einem HbA<sub>1c</sub> und einer Nüchternglukose erfolgen. Frühzeitige Hyperglykämie-Diagnostik bereits im 1. Trimenon (Erstvorstellung) gemäß vorliegender Leitlinie in jeder weiteren Schwangerschaft. Bei V. a. Entwicklung eines Typ-1-Diabetes (Frauen mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> und Insulintherapie des GDM): Autoantikörper-Screening (z. B. Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase [Anti-GAD65], Antikörper gegen die Tyrosinkinase IA-2 [Anti-IA-2A], Zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (ICA) und Antikörper gegen den Zink-Transporter-8 [Anti ZnT8]).

### Peripartale Depression

Im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren liegt die Rate an postpartalen Depressionen bei Frauen mit GDM, besonders aus sozial schwachem Milieu, bis zu doppelt so hoch. Als Suchinstrument für das Vorliegen einer Depression postpartal eignet sich der Befindlichkeitsbogen (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) in deutscher Sprache. Danach weisen alle EPDS-Summenscores von mindestens 10 auf eine depressive Verstimmung hin. Dieser Verdacht sollte fachspezifisch weiter abgeklärt werden, um eine Therapie rechtzeitig einzuleiten. Als geeigneter Zeitpunkt für den Einsatz des Befindlichkeitsbogens bietet sich dem oGTT-Zeitrahmen 6–12 Wochen nach der Schwangerschaft an.

### Diabetesprävention

Es besteht für Frauen nach GDM ein 7- bis 8-fach erhöhtes Diabetesrisiko. Als vorrangige Maßnahme wird die Lebensstilmodifikation angesehen. Frauen mit einer Glukosetoleranzstörung nach GDM profitieren von Lebensstiländerungen zur Prävention von diabetesbedingten und makroangiopathischen Komplikationen. Sie werden beraten und angeleitet zur Einhaltung einer bedarfsangepassten Ernährung, zur Gewichtsnormalisierung, ggf. zum Nichtrauchertraining und zu regelmäßiger körperlicher Aktivität. Dadurch kann eine Diabetesmanifestation in 3 Jahren um 50 % und in 10 Jahren um 35 % reduziert werden. Außerdem sollen Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung auf die Risiken bei ungeplanter Schwangerschaft bei Diabetes hingewiesen werden.

## Stillen

Mütter nach GDM stillen ihre Kinder seltener und kürzer als Frauen ohne Diabetes, insbesondere bei Übergewicht und Adipositas, bei mit Insulin behandeltem GDM und geringerem Bildungsniveau. Mütter mit GDM stillen erfolgreicher, wenn sie bereits vor Geburt eine Stillberatung erhalten und postnatal zusätzlich zur ärztlichen eine nichtärztliche medizinische Betreuung wahrgenommen haben.

### Stillen und Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit

Stillen hat kurzfristige positive Effekte auf den mütterlichen Metabolismus (Verbesserung der Glukosehomöostase, Insulinsensitivität und der Fettstoffwechselformparameter), darüber hinaus scheint Stillen das Risiko für Typ-2-Diabetes und metabolisches Syndrom bei Müttern mit GDM bis zu 15 Jahre nach der Entbindung deutlich zu verringern

### Stillen und Auswirkungen auf die kindliche Gesundheit

Kein oder kürzeres Stillen (<3 Monate) ist mit späterem Übergewicht der Kinder assoziiert, v. a. bei Kindern von adipösen Gestationsdiabetikerinnen.

Frauen mit GDM sollen deshalb nachdrücklich zum Stillen ihrer Kinder ermutigt werden. V. a. adipöse Schwangere mit GDM sollen für das Stillen besonders motiviert und unterstützt werden. Empfehlung: Alle Schwangeren mit GDM sollen bereits vor der Entbindung durch eine Stillberatung auf die Vorteile des Stillens für Mutter und Kind hingewiesen werden und es sollen Strategien für einen erfolgreichen Stillstart aufgezeigt werden. Ausschließliches Stillen für mindestens 4–6 Monate. Auch nach Einführung von Beikost – frühestens mit Beginn des 5. Monats, spätestens mit Beginn des 7. Monats – sollten Säuglinge möglichst lange weiter gestillt werden.

### Interessenkonflikt

Eine Übersicht über die Interessenkonflikte findet sich unter:  
[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/057\\_D\\_Diabetes\\_Ges/057-008i\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/057_D_Diabetes_Ges/057-008i_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf)

### Literatur

- [1] Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2017; 12 (Suppl 2): S94–S100
- [2] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Hrsg. Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 1. Auflage 2013: 29–32



# Diabetes mellitus im Alter

## Autorinnen/Autoren

Andrej Zeyfang<sup>1</sup>, Jürgen Wernecke<sup>2</sup>, Anke Bahrman<sup>3</sup>

## Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin, Altersmedizin und Diabetologie, medius KLINIK OSTFILDERN-RUIT, Deutschland
- 2 Medizinisch-geriatrische Klinik, Agaplesion Diakoniekrankenhaus Hamburg, Deutschland
- 3 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S239–S249

DOI 10.1055/a-2076-0080

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023;

18 (Suppl 2): S226–S236. doi: 10.1055/a-2076-0080

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Zeyfang A, Wernecke J, Bahrman A.

Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S226–S234.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dr. Univ. Rom Andrej Zeyfang  
medius KLINIK OSTFILDERN-RUIT, Klinik für Innere Medizin,  
Altersmedizin und Diabetologie, Hedelfinger Straße 166,  
73760 Ostfildern, Deutschland  
a.zeyfang@medius-kliniken.de

PD Dr. med. Anke Bahrman  
Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik 3,  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie,  
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Deutschland  
anke.bahrman@med.uni-heidelberg.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Modifikation Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei Älteren

**Begründung:** Altersbeschränkungen für SGLT-2-Inhibitoren wurden aufgehoben.

**ggf. stützende Quellenangabe:** [28]

**Neuerung 2:** Lipidtherapie

**Begründung:** Geänderte Lipidzielwerte bei sehr hohem und hohem CV-Risiko

**ggf. stützende Quellenangabe:** [27]

**Neuerung 3:** De-Eskalation Insulintherapie

**Begründung:** NVL Typ 2 DM

**ggf. stützende Quellenangabe:** [5]

**Neuerung 4:** Literaturverzeichnis aktualisiert

**Begründung:** neue Studien wurden zum Thema veröffentlicht

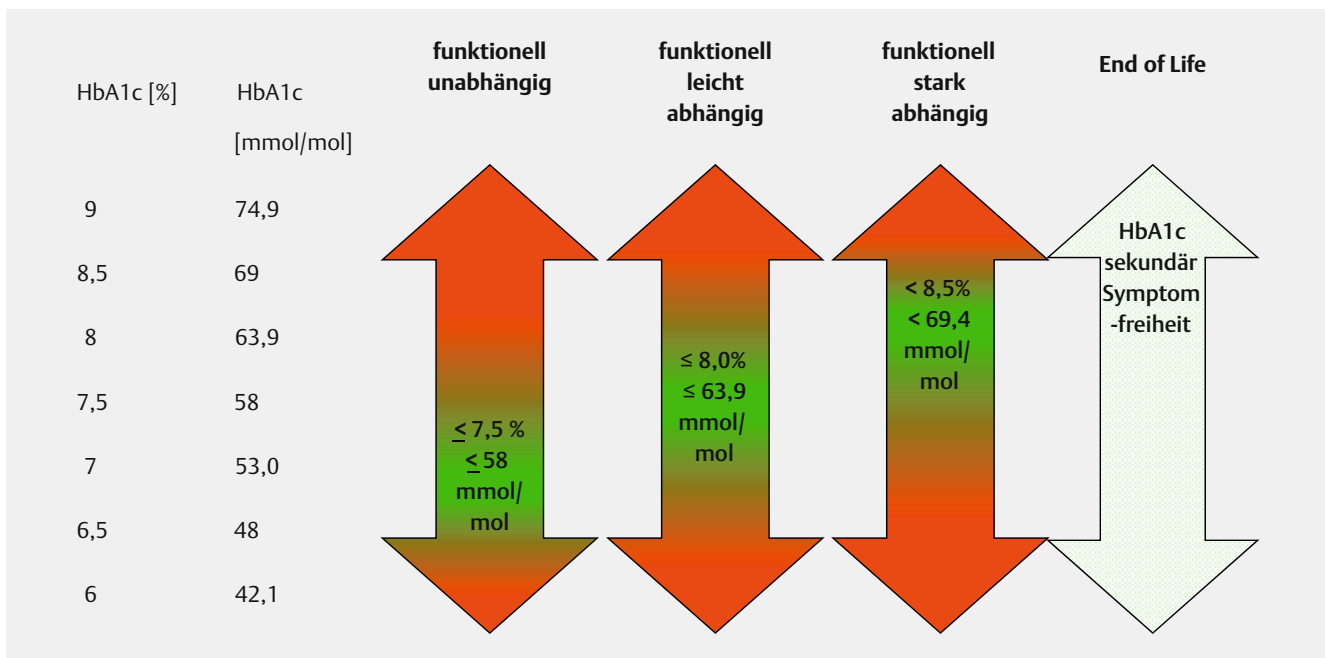
Aufgrund der guten medizinischen Versorgung in Deutschland erreichen inzwischen viele Menschen mit Diabetes mellitus ein hohes Alter: Von den etwa 340 000 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sind mehr als 100 000 Betroffene über 70 Jahre alt. Unter den etwa acht Millionen Betroffenen mit Typ-2-Diabetes gehört ein Viertel der Altersgruppe der über 75-Jährigen an und etwa eine Million ist über 80 Jahre alt [8].

Bundesweit gibt es insgesamt etwa 630 000 pflegebedürftige Personen mit Diabetes mellitus. Die Aussagen der Praxisempfehlungen richten sich vorwiegend an die Mehrheit der älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes und können nur einen Teil der Besonderheiten des alten Menschen mit Diabetes wiedergeben. Themen wie Typ-1-Diabetes im Alter, End of Life, Schnittstellenmanagement oder Ethik sind in der kompletten S2k-Leitlinie behandelt.

Der geriatrische Patient ist definiert durch Multimorbidität und ein höheres Lebensalter. Alterstypische Funktionseinschränkungen und eine hohe Vulnerabilität erzeugen besonderen Handlungsbedarf, der über die Blutglukoseeinstellung und das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren oder diabetestypischer Komplikationen hinausgeht. Für eine differenzierte Therapieplanung sollten ältere Patienten in funktionelle Gruppen eingeteilt werden (► **Tab. 1**)

► **Tab. 1** Einteilung in funktionelle Gruppen.

Patientengruppe	Patientenbeschreibung
funktionell unabhängig	ältere Menschen mit Diabetes mellitus und gutem funktionellem Status. Patienten mit geringer Komorbidität, allenfalls geringer kognitiver Einschränkung und guten Kompensationsmöglichkeiten
funktionell leicht abhängig	ältere Menschen mit Diabetes mellitus und eingeschränktem funktionellem Status. Patienten mit Multimorbidität, funktionellen und kognitiven Einschränkungen sowie geriatrischen Syndromen
funktionell stark abhängig	ältere Menschen mit Diabetes mellitus und extrem eingeschränktem funktionellem Status oder terminal erkrankte Menschen. Patienten mit Multimorbidität, geriatrischen Symptomen, ausgeprägten funktionellen und kognitiven Einschränkungen und Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose, z. B. terminale Herz-, Nieren- oder maligne Erkrankungen
End of Life	Menschen, die sich in der unmittelbaren Sterbephase befinden.

► **Abb. 1** HbA<sub>1c</sub>-Korridore nach Funktionalität unter strikter Vermeidung von Hypoglykämien.

Zur Feststellung der Ressourcen und Defizite (Einteilung in funktionelle Gruppen) soll ein geriatrisches Assessment durchgeführt werden (Praxistool 1, siehe Anhang).

## Behandlungsziele

Ziele sind individualisiert unter dem Gesichtspunkt der partizipativen Entscheidungsfindung und auf Basis des persönlichen Risikoprofils gemeinsam zwischen Arzt und Patienten zu vereinbaren. Ressourcen und Defizite sowie geriatrische Syndrome spielen dabei eine Rolle. Der Erhalt der Lebensqualität und das Vermeiden von Hypoglykämien sind vorrangiges Therapieziel. Individuelle Aspekte von Lebensqualität sollen deshalb aktiv erfragt werden. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert hat im höheren Lebensalter einen geringeren Stellenwert bei Therapieentscheidungen [2]. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert

hat im Alter bei Niereninsuffizienz zudem eine begrenzte Aussagefähigkeit.

Die nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt einen HbA<sub>1c</sub>-Korridor zwischen 6,5–8,5 % in Abhängigkeit von Lebensqualität, Komorbidität, Polymedikation, Risiko für Hypoglykämie und Arzneimittelnebenwirkungen, Belastung durch die Therapie, Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung, funktionelle und kognitive Fähigkeiten, Diabetesdauer und Patientenwunsch (Praxistool Abb. 3) Dies bedeutet geringere funktionelle und kognitive Fähigkeiten führen nicht automatisch zur Wahl eines höheren Therapieziels, wenn Ressourcen der Unterstützung gegeben sind.

Im Vordergrund steht die Vermeidung von Hypoglykämien (► **Abb. 1**). Niedrigere HbA<sub>1c</sub>- bzw. prä- und postprandiale Werte sollten nur bei Therapien ohne Hypoglykämierisiko angestrebt werden. Die entsprechenden Zielkorridore sind in ► **Tab. 2** dargestellt.

► **Tab. 2** Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes.

Patientengruppe	Begründung	HbA <sub>1c</sub>	Blutglukose vor den Mahlzeiten	Blutdruck (bei über 80-jährigen gelten die HYVET-Zielwerte)
<ul style="list-style-type: none"> <li>wenig Begleiterkrankungen</li> <li>kognitiv nicht eingeschränkt (funktionell unabhängige Patienten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebenserwartung &gt; 15 Jahre</li> <li>Vorteile einer intensiven Therapie können erlebt werden</li> </ul>	6,5–7,5 % (47,5–58,5 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>100–125* mg/dl</li> <li>5,6–6,9 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Über 80 Jahre: &lt; 150 mmHg</li> <li>60–80 Jahre: &lt; 140* mmHg (ESC/ESH)</li> </ul>
sehr alte oder multimorbide oder kognitiv leicht eingeschränkte Patienten (funktionell leicht abhängige Patienten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebenserwartung &lt; 15 Jahre</li> <li>Vorteile einer intensiven Therapie können nicht erlebt werden.</li> <li>erhöhtes Hypoglykämie- und Sturzrisiko</li> </ul>	≤ 8,0 % (63,9 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>100*–150 mg/dl</li> <li>5,6–8,3 mmol/l</li> </ul>	< 150 mmHg
Pflegeabhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten (funktionell stark abhängige Patienten)	begrenzte Lebenserwartung	< 8,5 % (69,4 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>110–180 mg/dl</li> <li>6,1–10 mmol/l</li> </ul>	individuelle Therapieentscheidung, die den Gesamtkontext des Patienten einbezieht (da keine Zielwerteevidenz)
End of Life	individuell mit dem Ziel der Symptombefreiheit			

\* Untere Blutzuckergrenzwerte gelten nur bei hypoglykämisierender Therapie. ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial.

Allgemeine Therapieziele im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität sind im Praxistool 2 (siehe Anhang) enthalten.

Bei alten Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden:

- Glukosestoffwechsel
- Blutdruck
- Lipidstatus

## Hypoglykämien

Das Risiko für Hypoglykämien steigt mit zunehmender Diabetesdauer und ist bei älteren Menschen mit Diabetes erhöht [3]. Die Schwelle für die Wahrnehmung niedriger Blutzuckerwerte sinkt im Alter; Gehirnfunktionsstörungen treten aber bereits bei höheren Werten auf. Dazu können sich die Hypoglykämiesymptome in anderer Form zeigen.

Hypoglykämien sind die zweithäufigste Ursache für arzneimittelbedingte Notaufnahmen älterer Menschen [4]. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist mit 7,8 % pro Patient und Jahr in Pflegeheimen sehr hoch. Schwere Hypoglykämien sind deutlich häufiger bei Depression, Nieren- und Herzinsuffizienz sowie Behandlung mit einem  $\beta$ -Blocker. Sie sind am häufigsten bei einer Behandlung mit prandialem Insulin, einem Basalinsulin oder einem Insulinsekretagon, während anderweitige antidiabetische Behandlungen nur mit einem sehr geringen Hypoglykämierisiko einhergehen. Besonders gefährdet sind ältere Menschen mit Begleiterkrankungen, Multimorbidität oder beeinträchtigter kognitiver Leistungsfähigkeit.

Hypoglykämien sind im Alltag wesentlich häufiger als bislang angenommen, besonders nachts. Risikofaktoren sind lange Erkrankungsdauer, kognitive Beeinträchtigungen und Multimorbidität, insbesondere Niereninsuffizienz. Es mehren sich die Hinweise, dass Hypoglykämien die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse

und einer Demenz im Alter begünstigen [6]. Besonders bei älteren Menschen mit Diabetes ist die Vermeidung der Hypoglykämie ein vorrangiges Therapieziel. Deshalb sollen sich die metabolischen Therapieziele und die Durchführung der Therapie an den funktionellen Ressourcen und Defiziten des Patienten orientieren. Es sollen Therapieformen mit möglichst geringem Hypoglykämierisiko gewählt werden. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Insulinbehandlung sollte die De-Eskalation auf eine Therapie ohne Hypoglykämiegefährdung im Verlauf überdacht werden [5]

## Hypertonie

- Ältere Patienten profitieren von einer effektiven Blutdrucksenkung. Dies gilt auch für Patienten über 80 Jahre in guter körperlicher und geistiger Verfassung [7].
- Es liegt nur unzureichende Evidenz für die antihypertensive Behandlung bei gebrechlichen, über 80-jährigen Patienten vor, so dass bei ihnen eine individualisierte Therapie (siehe ► **Tab. 1**) erfolgen sollte.
- Es besteht keine Evidenz für die unterschiedliche Wirksamkeit von antihypertensiven Medikamenten in jüngeren oder älteren Patienten. Alle antihypertensiven Hauptklassen können empfohlen werden.

Wegen häufiger Komorbiditäten und Polypharmazie sollte bei älteren Patienten im besonderen Maße auf bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen geachtet werden.

## Dyslipidämie

- Bei älteren Patienten mit Diabetes sowie sehr hohem Risiko (z. B. bei Koronare Herzerkrankung (KHK), schwerer Nierenschädigung oder einem oder mehreren kardiovaskuläre (CV)-Risikofaktoren und/oder Organschädigung) sollte ein Ziel-Low-

Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin von  $< 1,4$  mmol/L ( $< 55$  mg/dL) oder eine LDL-Cholesterin-Reduktion  $\geq 50\%$  angestrebt werden.

- Bei älteren Patienten mit Diabetes ohne funktionelle Einschränkungen (ohne andere CV-Risikofaktoren und ohne Organschädigung) sollte ein Ziel-LDL-Cholesterin von  $< 1,8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) angestrebt werden [27].
- Für ältere Patienten mit funktionellen Einschränkungen sollte der Einsatz von Statinen auf individueller Basis geprüft werden.
- Zur LDL-C-Senkung sollten Statine als First-Line-Therapie eingesetzt werden.

## Multimedikation

Bei Verordnung von mehr als fünf Medikamenten steigt die Auftretenswahrscheinlichkeit unerwünschter, klinisch relevanter Nebenwirkungen/Interaktionen (z. B. schwere Hypoglykämien, Komorbidität), und die Adhärenz des Patienten nimmt ab. Allerdings sollte nicht nur die Multimedikation beachtet werden. Aufgrund von Fehlmedikationen wie z. B. Überdosierung von Psychopharmaka oder Schlafmitteln fehlen im hohen Lebensalter häufig indizierte kardioprotektive Medikamente, wenn kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vorliegen.

- Der Behandlungsplan sollte sich an den Wünschen, der aktuellen Lebensqualität, sowie am individuellen Risiko- und Ressourcenprofil des Patienten orientieren.
- Die Arzneimitteltherapie sollte regelmäßig kritisch überprüft werden.
- Bei auftretender Niereninsuffizienz z. B. auch temporär bei Exsikkose müssen Arzneimitteldosierungen entsprechend angepasst werden.

## Assessment

Unter geriatrischem Assessment versteht man Funktionsuntersuchungen, die als diagnostisches Instrument zur Erfassung von Ressourcen und Defiziten und deren Quantifizierung bei geriatrischen Patienten zur Verfügung stehen. Durchführung und Bewertung u. a. [www.kcgeriatrie.de](http://www.kcgeriatrie.de)

## Folgeerkrankungen

Für diabetische Folgeerkrankungen, auch im Alter, gelten prinzipiell die Aussagen der NVL zu Diabetes und Retinopathie, Nephropathie, diabetisches Fußsyndrom und Neuropathie. Exemplarisch werden einige Besonderheiten beim älteren Menschen herausgestellt:

### Diabetischer Fuß

- Diagnostik: Im Gegensatz zur Monofilamentuntersuchung kann auf die Untersuchung des Vibrationsempfindens mit der 128-Hertz-Stimmgabel bei Patienten im höheren Alter verzichtet werden.
- Therapie: Das multiprofessionelle geriatrische Team ist ein unbedingter Zusatz in der Behandlung älterer und geriatrischer Patienten mit diabetischem Fußsyndrom.

- Prophylaxe: Bei der Auswahl des Schuhwerks soll die Sturzgefahr mitberücksichtigt werden; z. B. sollte bei sturzgefährdeten Patienten auf Mittelfußrollen verzichtet werden [8]

## KHK

- Die Revaskularisation von Koronargefäßen bei älteren Diabetespatienten bleibt eine Herausforderung, da randomisierte Studien fehlen, die die perkutane Koronarintervention (PCI) mit der Bypassoperation insbesondere bei älteren Menschen mit Diabetes vergleichen.
- Metaanalysen deuten darauf hin, dass die PCI bei älteren Menschen mit Diabetes mit Eingefäßerkrankung von Vorteil ist, während bei Dreifäßerkrankung die Bypassoperation die bessere Wahl ist.
- Bei klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sollten nach Ausschöpfen der nicht-medikamentösen Basistherapie primär orale Antidiabetika zur Einstellung des Typ-2 Diabetes verwendet werden, die das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses reduzieren. Die NVL empfiehlt eine Kombination aus Metformin und SGLT-2-Hemmer/oder GLP-1-Rezeptoragonist.

## Akutes Koronarsyndrom

- Diabetes mit akutem Koronarsyndrom ist bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren mit einer geringeren Rate erfolgreicher Koronarrevaskularisationen und dem Risiko von periinterventionellen Komplikationen assoziiert.
- Eine Insulintherapie sollte bei Patienten mit einer Hyperglykämie  $> 10$  mmol/l in der Akutphase eines akuten Koronarsyndroms unter Beachtung der Komorbiditäten begonnen werden.

## Schlaganfall

- Im Rahmen eines akuten Schlaganfalls sollten ältere Diabetespatienten bei einem Blutzuckerspiegel  $> 198$  mg/dl/ $> 11$  mmol/l konsequent mit Insulin behandelt werden, da es Hinweise dafür gibt, dass eine Hyperglykämie das Schlaganfallvolumen vergrößert und mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert ist.
- Eine intensivierete Insulintherapie bei nur leicht bis mäßig erhöhten Serumglukosewerten (im Median 137 mg/dl/ $7,6$  mmol/l) hatte in einer großen randomisierten Studie keinen Effekt auf die Mortalität und das funktionelle Ergebnis der Patienten und kann, insbesondere wegen der Gefahr von Hypoglykämieepisodes, generell nicht empfohlen werden [9].

## Therapie

Auch beim älteren Menschen mit Diabetes bilden nichtmedikamentöse Verfahren die Basis der Behandlung. Ergänzend zu den Empfehlungen der NVL gibt es Besonderheiten:

## Schulung

Auch ältere Menschen mit Diabetes sollen an einer strukturierten Diabetesschulung teilnehmen. Für die Gruppe der funktionell ein-

geschränkten Patienten steht derzeit ein spezielles evaluiertes Schulungsprogramm (SGS) auch in vielen fremdsprachlichen Ausführungen zur Verfügung [10]. Wenn möglich, sollten auch An- und Zugehörige an einem solchen Programm teilnehmen.

## Bewegung und Sturzneigung

- Ältere Menschen mit Diabetes mellitus sollten hinsichtlich eines möglichen Sturzrisikos überprüft werden.
- Bei älteren Menschen mit Diabetes und erhöhtem Sturzrisiko sollte die Medikation im Hinblick auf Medikamente, die die Sturzneigung erhöhen (z. B. Neuroleptika, Hypnotika, Sedativa), überprüft werden.
- Bei älteren Menschen mit Diabetes sollte regelmäßig die Visusleistung überprüft und, falls nötig und möglich, ein Angebot zur Korrektur unterbreitet werden.
- Funktionell leicht oder stark eingeschränkte ältere Menschen mit Diabetes und deren Zugehörige sollten auf Möglichkeiten zur Sturzprävention und auf häusliche Sturzgefahren (mangelnde Beleuchtung, fehlende Haltegriffe in Bad und Toilette etc.) hingewiesen werden.
- Funktionell leicht oder stark eingeschränkten älteren Menschen, insbesondere Menschen mit Frailty und Diabetes, sollten Möglichkeiten zum Kraft- und Ausdauertraining angeboten werden.
- Bewegung gilt als wichtigste Lebensstil-Maßnahme zur Prävention von Demenz im Alter.

## Ernährung

- Die Folgen einer Mangelernährung sind im Alter gravierend. Bei älteren Menschen mit Übergewicht oder Adipositas sollte aufgrund des Mangelernährungsrisikos auf strenge Diätvorschriften verzichtet werden.
- Das Risiko der Mangelernährung kann mittels Mini Nutritional Assessment (MNA) erfasst werden.
- Bei untergewichtigen Patienten sollten durch ein multiprofessionelles Team die Ursachen geklärt werden.

## Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Für die Einzelsubstanzen erwähnte Vorteile gelten für die Monotherapie. Bei Kombination mit Insulin bzw. insulinotropen Substanzen (z. B. Sulfonylharnstoffe, Glinide) soll das erhöhte Nebenwirkungsrisiko (z. B. Hypoglykämierisiko) beachtet werden. Kombinationen aus > 2 orale Antidiabetika (OADs) sind in Hinblick auf die Risiken der Polypharmakotherapie im Alter zu vermeiden.

Acarbose, Glitazone, Sulfonylharnstoffe und Glinide werden mehrheitlich als weniger geeignet betrachtet. Für den Einsatz im Alter können auch die FORTA-Empfehlungen (Fit for The Aged) [11] herangezogen werden.

## Metformin

Auch für ältere Patienten soll Metformin als medikamentöse Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden, obwohl klinische Studien zur Gabe von Metformin im höheren Lebensalter nicht vorliegen (FORTA-Empfehlung B). Bei klinisch relevanter renaler und/oder kardiovaskulärer Erkrankung empfiehlt die NVL primär eine

Kombinationstherapie von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren/oder GLP-1-Analoga.

Wenn Metformin eingesetzt wird, soll sorgfältig darauf hingewiesen werden, Metformin in Situationen abzusetzen/zu pausieren, in denen das Risiko für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion besteht (Untersuchung mit Röntgenkontrastmittel, Operationen in Vollnarkose, fieberhafte Erkrankungen, Exsikkose oder Magen-Darm-Infekte). Metformin kann bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von > 30 ml/min in einer maximalen Dosis von 1000 mg verordnet werden, verteilt auf zwei Einzeldosen. Nach längerer Metformin-Einnahme kann ein Vitamin-B12-Mangel auftreten.

## DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren können bei älteren Patienten eingesetzt werden, nach FORTA erste Wahl (Empfehlung A) für Ältere [11]. Vorteile können sich insbesondere im Hinblick auf Therapieadhärenz (geringe Einnahmefrequenz erforderlich), Hypoglykämiegefahr, Gewichtsneutralität und höhergradige Niereninsuffizienz (Dosisreduktion) zeigen.

## GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga können bei älteren Patienten eingesetzt werden, vor allem wenn eine Insulinresistenz vorliegt (SIRD) (FORTA-Empfehlung B) Vorteile können sein: geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtsabnahme – falls diese auch Therapieziel ist [12], für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid [13, 14]: verminderte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, für Dulaglutid und Semaglutid [16]: die einmal wöchentliche Gabe. Dulaglutid und Semaglutid sind in höheren Dosierungen verfügbar. Fertigspritze von Dulaglutid ist einfach in der Handhabung. Semaglutid ist auch als Tablette verfügbar.

Die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (NVL T2D) empfiehlt den Einsatz von GLP-1-Analoga bei klinisch relevanter CV-Komorbidität. Es sollten dabei GLP-1-Analoga ausgewählt werden, die den gewünschten kardiovaskulären Endpunkt reduzieren [15]. GLP-1-Analoga können zu einer Gewichtsreduktion führen, die bei Frailty unerwünscht ist.

## SGLT-2-Hemmer

SGLT-2-Hemmer können bei älteren Patienten eingesetzt werden [28]. Bei klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sollte ein SGLT-2-Inhibitor in Kombination mit Metformin als First-Line-Therapie eingesetzt werden, insoweit nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen, das individuelle Therapieziel zu erreichen.

Vorteile können sein: Senken der Blutglukosewerte ohne eigenes Hypoglykämierisiko und eine verminderte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, Vermeidung von Hospitalisation durch Herzinsuffizienz sowie eine nephroprotektive Wirkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [17, 18]. Während des Einsatzes sollen erhöhte Risiken, z. B. für urogenitale Infektionen, Polyurie, Exsikkose und Verschlechterung der Nierenfunktion beachtet werden sowie das (seltene) Auftreten von (normoglykämischen) Ketoazidosen und Fournier-Gangrän. SGLT-2-Hemmer haben eine blutdrucksenkende Wirkung. SGLT-2-Hemmer führen zu einer Gewichtsreduktion, die bei Frailty unerwünscht ist.

Für Metformin und SGLT-2-Hemmer bewährt sich die Empfehlung zum Pausieren der Medikation in Zeiten vermehrter Stressoren („Sick-days“).

Sotagliflozin und Dapagliflozin sind auch bei übergewichtigen Menschen ( $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ ) mit Typ-1-Diabetes add on zur Insulintherapie zugelassen.

## Insulin

- Eine Insulintherapie sollte begonnen werden, wenn durch Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika das individualisierte Therapieziel nicht erreicht werden kann bzw. orale Antidiabetika aufgrund von Kontraindikationen nicht mehr verabreicht werden dürfen oder dadurch Polypharmazie reduziert werden kann.
- Vor einer Insulintherapie sollte entschieden werden, ob Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika gegeben werden soll. Welche Therapie mit Insulin gewählt wird, entscheiden vor allem der Patientenwunsch, die kognitiven und feinmotorischen Fähigkeiten sowie das soziale Umfeld und das Therapieziel.
- Für die Einschätzung, ob eine selbständige Insulintherapie gelingen kann, eignet sich der Geld-Zähl-Test [19].

Folgende Besonderheiten gelten insbesondere auch für geriatrische Patienten:

Kurz wirksame Insuline (Normal- und Analoginsuline):

- Alle kurz wirksamen Insuline können aus Sicherheitsgründen ohne Spritz-Ess-Abstand oder auch bei Appetitlosigkeit oder Demenz nach Beginn einer Mahlzeit gegeben werden.

Lang wirkende Insuline (Neutrales-Protein-Hagedorn(NPH)- und Analoginsuline):

- Die Rate nächtlicher Hypoglykämien ist unter analogen Basalinsulinen bei normoglykämischem Therapieziel geringer als unter NPH-Insulinen [21]. Trübe NPH-Insuline haben den Nachteil, dass sie vor der Injektion gut gemischt werden müssen.
- Unter der Voraussetzung regelmäßiger Mahlzeiteinnahme und Bewegung können Mischinsuline zum Einsatz kommen, wenn weniger Injektionen und Blutzuckerkontrollen gewünscht sind.
- Insulin Degludec kann zu variabler Injektionszeit gespritzt werden, was die Verabreichung z. B. durch Pflegedienste erleichtert.
- Eine Deeskalation der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden:
  - Wenn die Indikation (z. B. akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht;
  - die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden;
  - Hypoglykämien auftreten;
  - sich das individuelle Therapieziel ändert (z. B. in Folge von Multimorbidität) [5].

## Die Versorgung von Patienten in häuslicher und langzeitstationärer Pflege

Komplexe Insulintherapieschemata werden im hohen Lebensalter häufig mit zu strenger Einstellung eingesetzt. Gleichzeitig ist die Kommunikation bzgl. einer Insulintherapie zwischen Hausärzten und Pflegekräften unzureichend, und Notfallanweisungen sind zu selten vorhanden.

## Technologie

Technische Hilfsmittel zum Diabetesmanagement für Ältere sind bereits seit vielen Jahren auf dem Markt. Während sich mechanische Hilfsmittel wie altengerechte Blutzuckermessgeräte oder altengerechte Insulin-Pens bereits gut etabliert haben und eine gute Akzeptanz finden, sind elektronische Hilfsmittel (z. B. Medikamentendosen mit Erinnerungsfunktion) oder auch digitale Hilfsmittel (PC-Programme oder Apps) noch nicht in den breiten Einsatz gelangt.

Die Bewertung einzelner Hilfsmittel findet sich im Praxistool 4 (siehe Anhang).

## Blutzucker-Selbstkontrolle

Die Blutzuckerselbstkontrolle soll individuell und im Rahmen der Möglichkeiten (Selbstversorgungskompetenz) des Patienten sowie der ihn versorgenden Zugehörigen erfolgen.

Bei stark schwankenden Blutglukosewerten und in einer Umstellungsphase ist auch bei älteren Menschen mit Diabetes der Einsatz von Flash glucose monitoring (FGM)/kontinuierliche Glukosemessung (CGM) hilfreich und verbessert die Lebensqualität.

## Geriatrische Syndrome und spezielle Situationen im hohen Lebensalter

### Frailty und Sarkopenie

Frailty und Sarkopenie sind zwei geriatrische Syndrome, denen große Bedeutung für den Erhalt von Funktionalität, Selbstständigkeit und Lebensqualität des älteren Menschen zukommt.

Frailty ist ein multidimensionales Syndrom, das durch verminderte funktionelle Reserven, eine reduzierte Widerstandskraft gegenüber Stressoren und eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber negativen gesundheitlichen Ereignissen wie Stürzen, Heimunterbringung und Mortalität gekennzeichnet ist [22]. Frailty wird anhand von fünf Kriterien (Praxistool) diagnostiziert, die einen physischen Phänotyp beschreiben.

Unter einer Sarkopenie versteht man den altersassoziierten Verlust von Muskelmasse und Muskelfunktion, der oft mit Schwäche und Sturzgefahr einhergeht. Beide treten bei älteren Menschen mit Diabetes häufiger auf als in der Bevölkerung ohne Diabetes.

- Ein Sarkopenie-/Frailty-Screening sollte bei älteren Patienten mit Diabetes erfolgen.

- Eine optimierte Ernährung sowie adaptierte Trainingsprogramme sollten die Basis der Therapie bei Sarkopenie und Frailty darstellen.
- Bei Patienten mit erhöhter Sturz- und Frakturrate sollten Maßnahmen zur Sturzprophylaxe durchgeführt werden.

## Depression

Depressionen sind häufig vorkommende psychische Störungen bei alten Menschen mit Diabetes. Ein bidirektionaler Zusammenhang ist bekannt und auch eine wechselseitige negative Beeinflussung bezüglich körperlicher Aktivität, Compliance/Adherence oder Demenz [23]. Mit einigen Einschränkungen können ältere Patienten mit Diabetes in gleicher Weise behandelt werden wie jüngere.

- Bei älteren Menschen mit Diabetes soll einmal jährlich ein Depressionsscreening durchgeführt werden. Bei positivem Ergebnis soll ein validiertes, altersspezifisches Verfahren durchgeführt werden.
- Bei älteren Menschen mit Diabetes und Depressionen sollte wegen des erhöhten Suizidrisikos besonders auf Anzeichen einer möglichen Suizidalität geachtet werden.
- Interventionen, die körperliche Aktivität und soziale Kontakte fördern, sollten in der Depressionsbehandlung angewendet werden.

## Demenz

In Deutschland leben derzeit ca. 1,7 Mio. Menschen mit Demenz. Menschen mit Typ-2-Diabetes haben im hohen Lebensalter ein im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes erhöhtes Demenzrisiko [24]. Demenz wirkt sich negativ auf andere geriatrische Syndrome aus, insbesondere Frailty, und geht mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung und einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einher.

- Bei älteren Menschen mit Diabetes sollte einmal jährlich ein Screening der kognitiven Leistungsfähigkeit mit einem validierten Verfahren durchgeführt werden.
- Die kognitiven Anforderungen der Diabetesbehandlung sollten an die kognitive Leistungsfähigkeit des Menschen mit Diabetes angepasst werden.
- Schulungsmaßnahmen sollten an die kognitive Leistungsfähigkeit der Menschen mit Diabetes angepasst sein und die Komplexität der vermittelten Inhalte und des Sprachniveaus sollte entsprechend adaptiert werden.
- Körperliche Aktivierung und Aktivität sollten im Rahmen der vorhandenen körperlichen Fähigkeiten eines alten Menschen mit Diabetes und Demenz gefördert werden.

## Harninkontinenz

- Die diabetische Zystopathie ist häufig mit der diabetischen Neuropathie assoziiert [25]. Eine Polyneuropathie sollte daher stets Anlass für die Untersuchung der Blasenfunktion sein.
- Bei älteren Menschen mit Diabetes sollte mindestens einmal jährlich ein Inkontinenzassessment erfolgen.
- Blasenverweilkatheter sollten möglichst vermieden werden; eine Indikation für den Blasenverweilkatheter bei Harninkonti-

nenz ist erst bei Versagen, Ablehnung oder Nichtanwendbarkeit aller anderen Optionen gegeben.

## Besonderheiten in der Pflege

- Planung und Evaluation der Pflege sollten stets evidenzbasiert erfolgen – und zwar unter Einbezug aktueller Expertenstandards (Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege [DNQP]) und interdisziplinärer Versorgungsleitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF]).
- Die Situations- und Risikoeinschätzung sollte stets gemeinsam mit dem Hausarzt und allen an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen erfolgen.
- Im Informationsaustausch über die verschiedenen Versorgungsbereiche hinweg (primärärztliche Versorgung, Krankenhaus, ambulante und langzeitstationäre Pflege u. a.) sollten Screening-/Assessmentinstrumente gemeinsam genutzt werden.
- Zu den Pflegeschwerpunkten geriatrischer Patienten mit Diabetes sollte v. a. Folgendes gehören: Hypoglykämievermeidung, Prävention des diabetischen Fußsyndroms, Erfassung von Schmerzen (insbesondere auch mit Blick auf Polyneuropathien), Beobachtung der Haut, Wundassessments und -management sowie Förderung der Mundgesundheit, Erfassung der Ernährungssituation, Kontinenzhaltung und -förderung und Erfassung von Mobilitätseinschränkungen/ Sturzgefahr.
- Veränderte Versorgungsbedarfe des vulnerablen geriatrischen Patienten mit Diabetes sollten unverzüglich und standardisiert an die sich anschließenden Versorgungsebenen/Leistungserbringer übermittelt werden (Überleitungsmanagement), um die Anpassung der medizinischen, pflegerischen und therapeutischen Leistungen nahtlos anschließen zu können.
- Die Pflegedokumentation sollte stets in der berufsgruppenübergreifenden gemeinsamen Fallplanung herangezogen werden.
- Der Zeitpunkt soll bei der Einnahme oraler Antidiabetika passend zum/zur verordneten Arzneistoff/-gruppe gewählt werden.
- Bei der Gabe von Insulin oder insulinotropen Medikamenten (insbesondere bei Sulfonylharnstoffen) soll eine ausreichende Nahrungszufuhr sichergestellt werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Bei Verwendung insulinotroper Medikamente im Pflegeheim/in der ambulanten Pflege empfiehlt es sich, Handlungsanweisungen für die Pflegenden im Falle einer Akutkomplikation wie z. B. einer schweren Hypoglykämie zu hinterlegen. Im Falle einer schweren Hypoglykämie (mit Bewusstlosigkeit) kann nasales Glukagon durch Ersthelfer einfach appliziert werden.
- Um eine subkutane Insulininjektion zu gewährleisten, soll die Kanülenlänge passend zur Konstitution des Patienten gewählt werden.
- Penkanülen sollen nicht mehrfach verwendet werden.
- Zur Vermeidung von Lipohypertrophien sollte der (wechselnde) Injektionsort in einem Rotationsplan festgelegt werden.

- Der Injektionsort soll mit Blick auf die Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins, eventuell vorhandene Hautläsionen oder Lipohypertrophien gewählt und in einem Rotationsschema festgehalten werden.
- Ältere Menschen mit Diabetes, die ihre Insulintherapie und Stoffwechselkontrolle selbst durchführen, sollten regelmäßig – insbesondere aber auch bei Neueinstellungen und Umstellungen der Therapie – auf ihre kognitiven und sensomotorischen Fähigkeiten hin betrachtet werden. Dafür eignen sich bestimmte Tests aus dem geriatrischen Assessment.
- Schulungsinhalte sollten über die Versorgungsebenen hinweg, vor allem aber zwischen Krankenhaus, Hausarzt und häuslicher Pflege inhaltlich abgestimmt und so gemeinsam evidenzgesichert werden.

Der Anteil der Diabetespatienten unter älteren Menschen ist über alle Pflegeeinrichtungen, ambulante Dienste, Heime und Kliniken, mit mindestens 25–30 % sehr hoch. Gleichzeitig ist der Zugang zu diabetologischer Expertise für diese Patientengruppe gering und

nicht für alle Regionen gesichert. Um flächendeckend eine leitlinienorientierte Versorgung pflegebedürftiger Menschen mit Diabetes sicherzustellen, wurde dem Weiterbildungsangebot der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) eine eigene Weiterbildungssäule „Diabetes-Pflege“ hinzugefügt. Die Weiterbildungssäule besteht aus einer Basisqualifikation sowie der Weiterbildung zur Diabetes-Pflegefachkraft DDG mit Zusatzbezeichnung des Tätigkeitsfelds „Langzeit“ oder „Klinik“ (siehe [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)).

Da die Mehrheit der pflegebedürftigen Menschen mit Diabetes in der Häuslichkeit von Angehörigen versorgt wird, gilt es auch, diesen Angehörigen ein spezielles Diabetes-Fortbildungsangebot zu machen. Derzeit ist nur ein einziges Angehörigen-Fortbildungsprogramm Dia Life des VDBD (siehe [www.vdbd.de](http://www.vdbd.de)) in der Evaluation. Diabetes-Inhalte sind auch in geringen Teilen bei der AOK geförderten familialen Pflege ([www.aok.de/gp/pflegekurse](http://www.aok.de/gp/pflegekurse)) enthalten. Die AG Geriatrie und Pflege der DDG prüft aber aktuell die Möglichkeiten zum Ausbau und Fokussierung dieser Programme auf die Belange geriatrischer Patienten mit Diabetes.



## Anhang: Praxistools

### Praxistool 1 Testverfahren des geriatrischen Assessments und ihre Bedeutung für die Domänen der Diabetesbehandlung

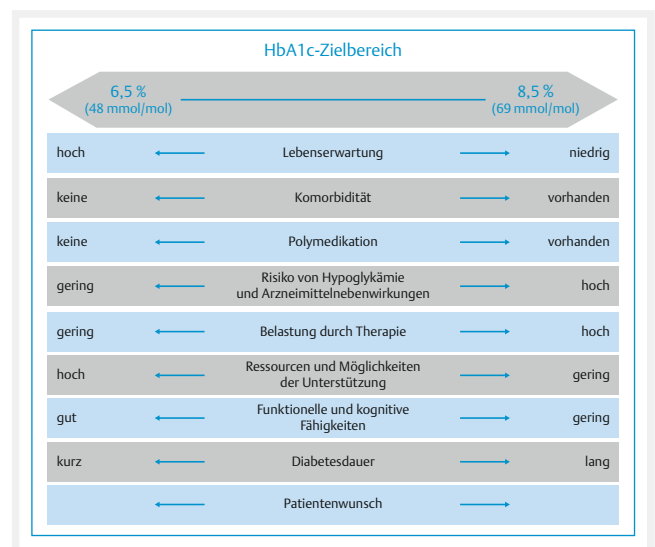
Bereich	Besonderheiten	Testverfahren	Kurz und praktikabel
Schulung	Testung der Kognition, spezielles Curriculum/ Medien erforderlich, Schulung von An- und Zugehörigen/Pflegefachkräften	Visus, Gehör, Uhrentest, Mini Mental State Examination (MMSE) (n. Folstein), Geldzähltest, Dem Tect, Geriatric Depression Scale (GDS)	Uhrentest, Geldzähltest
Bewegung	Bewegungstherapie erschwert, realistische Empfehlungen (Spazierengehen) sinnvoll, Effekte auf Knochen, Sturz/Frakturen, Kognition	Timed Up & Go, 5-chair-rise, Semi-Tandem/ Tandem-Stand, Tinetti-Test	Timed Up & Go
Ernährung	häufig Malnutrition im Alter, übliche Ernährungsempfehlungen (Vollkorn, Abnehmen) nicht sinnvoll, alltagsrealistische Empfehlungen nötig	Gebisszustand, Schluckendoskopie, Mini-Nutritional Assessment (MNA), NRS 2002	MNA-Screening
Pharmakotherapie	Multi-/Fehlmedikation und Anfälligkeit für iatrogene Schädigung beachten, Kognition und Depression sind Determinanten der Compliance, Insulin, wenn nötig, einsetzen	Überprüfung der Fähigkeit zur Medikamenteneinnahme, Geldzähltest	

### Praxistool 2 Allgemeine Therapieziele im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität

- Vermeidung von Akutkomplikationen (vor allem Hypoglykämien)
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie (z. B. schwere Hypoglykämien) und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Vermeidung von Multimedikation)
- Reduktion von geriatrischen Syndromen
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz durch individuell angepasste Therapie
- regelmäßige Überprüfung des Therapieverständnisses (kognitiv, sensomotorisch, psychisch) und der individuellen Möglichkeiten
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Vermeidung einer Übertherapie durch Reduktion einer Polypharmazie, wo möglich
- Prüfung der Medikationslisten auf fehlende Medikation, wenn z. B. kardiovaskuläre oder renale Ereignisse mit konsekutiver Einschränkung der Lebensqualität dadurch verhindert werden können
- Vermeidung einer Überdiagnostik, wo möglich

### Praxistool 3 HbA1c-Zielkorridor

Die NVL T2DM sieht einen Korridor für die HbA1c-Zielbereiche vor, der sich an folgenden Parametern orientiert: Lebenserwartung, Komorbidität, Polypharmakotherapie, Risiko für Hypoglykämie und Arzneimittelinteraktionen, Belastung durch Therapie, Res-



► **Abb. 2** HbA1c-Zielkorridor. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1. 2021 [rerif].

ourcen und Möglichkeiten der Unterstützung, Funktionale und kognitive Fähigkeiten, Diabetesdauer, Patientenvunsch (► **Abb. 2**). Dabei ist sehr beachtenswert, dass erstmalig in einer nationalen Versorgungsleitlinie Aspekte und Problembereiche des alten Menschen mit Diabetes explizit Eingang finden. Insbesondere die Kriterien „Polymedikation“ und „funktionelle und kognitive Fähigkeiten“, die häufig den geriatrischen Patienten betreffen (► **Abb. 2**).

## Praxistool 4 Technologie für Ältere

### Mechanische Hilfsmittel:

- Lupen und andere Sehhilfen, sprechendes BZ-Messgerät (sehr geeignet)
- BZ-Messgeräte ohne Kalibrierung mit großem Display und einfacher Bedienung (sehr geeignet)
- Insulin-Pens mit einfacher Auslösung und geringem Daumen- druck (sehr geeignet)
- Schritt-für-Schritt-Anleitungen in Alltagsgegenstände inte- griert (sehr geeignet)
- Medikamentendosetten mit Wochenvorrat (sehr geeignet)

### Technische Hilfsmittel für ältere Menschen mit Diabetes im erwei- erten Sinne:

- Automatische Blutdruckmessgeräte, präferenziell mit Ober- armmanschette und elektrischer Pumpe
- Gehhilfen bei Polyneuropathie und/oder Gebrechlichkeit (z. B. Gehbock, Rollator)
- Frakturprävention (z. B. Safehip-Schutzhosen, Antirutsch- socken)

### Elektronische Hilfsmittel:

- PC-Programme zur Analyse erhobener Messwerte und Daten (teilweise geeignet)
- Apps zur Verbesserung der Therapietreue (teilweise geeignet)
- Apps zum Datenmanagement und zur BZ-Steuerung (teilweise geeignet)
- Technische Hilfen zur Erinnerung an Medikamenteneinnahme oder Insulin-Injektion (teilweise geeignet)
- Automatische Beleuchtungen mit Bewegungssensoren zur Sturzvermeidung (sehr geeignet)
- Sensormatten oder Radio Frequency Identificaion(RFID)/Glo- bal Positioning System(GPS)-Systeme zur Sicherheitsverbesserung beispielsweise bei Demenzerkrankung (bedingt geeignet)
- FGM-Sensoren sind auch für betagte Menschen mit Diabetes leicht bedienbar und können zu verbesserter Blutglukoseein- stellung und besserer Lebensqualität führen.
- CGM-Systeme sind auf Grund komplexerer Bedienung nur für fitte Ältere geeignet.
- FGM- und CGM-Systeme, insbesondere bei Integration in elektronische Patientenakten, können in der ambulanten und stationären Pflege einen wichtigen Teil zur kontinuierlichen und besseren Stoffwechselkontrolle pflegebedürftiger Men- schen mit Diabetes und Insulintherapie leisten. Damit ließen sich rechtzeitig Therapiekorrekturen durchführen und unnöti- ge Klinikeinweisungen vermeiden.

### Interessenkonflikt

AB erhielt Honorare für Vorträge von den Firmen Bayer, Böhlinger Ingelheim, Pfizer, Daiichi Sankyo, Lilly, Novo-Nordisk, Novartis und Sanofi-Aventis. AB ist im Sanofi-Aventis Advisory Board. AZ erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novo-Nordisk und Sanofi-Aventis. JW erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von Pfizer, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Novartis, Chiesi und Boehringer Ingelheim.

### Literatur

- [1] Bahrman A, Bahrman P, Baumann J et al. AWMF S2k-Leitlinie Diabetes im Alter, S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Diabetol Stoffwechs 2018; 13: 423–489
- [2] Wernecke J, Bahrman A, Zeyfang A. Individuelle Therapieziele bei betagten Diabetespatienten. Diabetologie 2012; 8: 108–112
- [3] Hodeck K, Tittel SR, Dreyhaupt I et al. Charakteristika von Diabetespatienten mit und ohne Pflegebedürftigkeit. Diabetol Stoffwechs 2020; 15: 392–399
- [4] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365: 2002–2012
- [5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung. 2021; 2. Auflage. Version 1
- [6] Lacy ME, Gilsanz P, Eng Ch et al. Severe Hypoglycemia and Cognitive Function in Older Adults With Type 1 Diabetes: The Study of Longevity in Diabetes (SOLID). Diabetes Care 2019; 43: 541–548
- [7] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE. for the HYVET Study Group et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898
- [8] Bahrman A, Wernecke J. Der geriatrische Patient mit diabetischem Fußsyndrom. Diabetologie 2022; 18: 225–231
- [9] Kansagara D, Fu R, Freeman M et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 154: 268–282
- [10] Zeyfang A, Feucht I, Fetzer G et al. Eine strukturierte geriatrische Diabetiker-Schulung (SGS) ist sinnvoll. Diabetol Stoffwechs 2001; 10: 203–207
- [11] Wehling M, Burkhardt H Hrsg. Arzneimitteltherapie für Ältere. 5. Aufl Heidelberg: Springer; 2019
- [12] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R. for the ELIXA Investigators et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–2257
- [13] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–322
- [14] Marso SP, Bain SC, Consoli A. for the SUSTAIN-6 Investigators et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1834–1844
- [15] Holman RR, Bethel A, Mentz RJ. for the EXSCEL Study Group et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 1228–1239
- [16] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). Lancet 2019; 394: 121–130
- [17] Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128
- [18] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295–2306
- [19] Zeyfang A, Berndt S, Aurnhammer G et al. A short easy test can detect ability for autonomous insulin injection by the elderly with diabetes mellitus. J Am Med Dir Assoc 2012; 13: 81.e15–81.e18
- [20] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008

- [21] Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950–955
- [22] Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722–727
- [23] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes – Teil 1. S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung. *Diabetol Stoffwechs* 2013; 8: 198–242 Teil 2. *Diabetol Stoffwechs* 8: 292–324
- [24] Cheng G, Huang C, Deng H et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; 42: 484–491
- [25] Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ et al. Urinary incontinence and Diabetes in Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2005; 28: 1730–1738
- [26] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Hrsg. ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, Version 2019. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2020
- [27] Mach F, Baigent C, Catapano AL. ESC Scientific Document Group et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020; 41: 111–188
- [28] Fachinformation Jardiance Böhlinger Ingelheim Stand Juli 2022.

# Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus

## Autorinnen/Autoren

Diana Rubin<sup>1, 2</sup>, Anja Bosity-Westphal<sup>3</sup>, Stefan Kabisch<sup>4, 5</sup>, Peter Kronsbein<sup>6</sup>, Karsten Müssig<sup>7</sup>, Marie-Christine Simon<sup>8</sup>, Astrid Tombek<sup>9</sup>, Katharina S.Weber<sup>10</sup>, Thomas Skurk<sup>11</sup>, für den Ausschuss Ernährung der DDG

## Institute

- 1 Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Deutschland
- 2 Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin, Deutschland
- 3 Institut für Humanernährung, Agrar- und Ernährungswissenschaftliche Fakultät, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland
- 4 Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 5 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München, Deutschland
- 6 Fachbereich Oecotrophologie, Hochschule Niederrhein, Campus Mönchengladbach, Mönchengladbach, Deutschland
- 7 Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Franziskus-Hospital Harderberg, Niels-Stensen-Kliniken, Georgsmarienhütte, Deutschland
- 8 Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Mikrobiom, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland
- 9 Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland
- 10 Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

11 ZIEL – Institute for Food & Health, Core Facility Humanstudien, Technische Universität München, München, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S250–S269

DOI 10.1055/a-1997-7789

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S237–S255. doi:10.1055/a-1997-7789.

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Rubin D, Bosity-Westphal A, Kabisch S et al. Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S237–S255. doi:10.1055/a-1908-0685.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Skurk

Technische Universität München, ZIEL – Institute for Food & Health, Gregor-Mendel-Str. 2, 85354 Freising, Deutschland  
skurk@tum.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** rtCGM und scCGM als CGM-Systeme zusammengefasst

**Begründung:** Unterscheidung in diesem Kontext nicht weiter sinnvoll

**Neuerung 2:** Ergänzender Kommentar zu „Ernährungsmustern – (Eating patterns)“

**Begründung:** Zunehmende Erkenntnisse bei T1Dm im Rahmen einer vegetarischen/veganen Kost

## ABKÜRZUNGEN

ADI	Acceptable Daily Intake
AID	Automatische Insulin-Dosierung
AHEI	Alternative Healthy Eating Index
CGM	Continuous glucose monitoring
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion
d	Tag
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V.
EFSA	European Food Safety Authority
EN %	Energieprozent
GI	Glykämischer Index
HDL	High-Density Lipoprotein
HEI	Healthy Eating Index
kcal	Kilokalorien
KE	Kohlenhydratmenge/Kohlenhydrateinheit
KG	Körpergewicht
KH	Kohlenhydrate

LDL	Low-Density Lipoprotein
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUFAs	Einfach ungesättigte Fettsäuren
PUFAs	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
RCFAs	Red cell phospholipid fatty acids
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
SFAs	Gesättigte Fettsäuren
T1Dm	Typ-1-Diabetes mellitus
T2Dm	Typ-2-Diabetes mellitus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPFd	Whole Plant Food Density

## Präambel

Diese Praxisempfehlung richtet sich an alle Betroffenen mit Typ-1-Diabetes (T1Dm) sowie alle Berufsgruppen, die Menschen mit T1Dm betreuen.

Entsprechend einer geforderten Individualisierung von Therapie, Beratung, Empowerment und diabetes self-management [1, 2] sowie angesichts des Consensus Report „Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes“ [3, 4] hat sich der Ausschuss Ernährung der DDG das Ziel gesetzt, evidenzbasierte praktische Empfehlungen zur Ernährung zielgruppenspezifisch für die verschiedenen (Sub-)Typen des Diabetes mellitus darzustellen. Eine nach Diabetestypen und Behandlungsformen getrennte Darstellung wird für erforderlich erachtet, da sich die therapeutische Bedeutung der Ernährung jeweils deutlich unterscheidet und vor dem Hintergrund unterschiedlicher medikamentöser Therapiekomponenten betrachtet werden muss. Daraus ergibt sich die Teilung der Empfehlungen zur Ernährung in zwei Kapitel: für Personen mit T1Dm und für Personen mit T2Dm. Wir vom Ausschuss für Ernährung der DDG beobachten die Datenlage hinsichtlich der vorgeschlagenen neuen Diabetes-Subtypenklassifikation und werden die Empfehlungen bei vorliegender Evidenz entsprechend in die dann jeweils geltenden Aktualisierungen einarbeiten.

Zukünftig werden die Ernährungsempfehlungen sowohl diese Klassifikation als auch die individuellen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten der jeweiligen Person mit Diabetes mellitus berücksichtigen. Letztlich soll die gewohnte Ernährungsweise auf der Grundlage des individuellen Metabolismus so weit wie möglich beibehalten werden.

Verschiedene Einflussvariablen wie Bewegung, Stress, Mahlzeitenkomposition, Medikation und weitere beeinflussen die Blutglukosewerte mit einer hohen individuellen Schwankungsbreite.

Empfehlungen, die gewohnte Ernährungsweise zu modifizieren – und damit aus der Sicht des Patienten einzuschränken –, sind dann gerechtfertigt, wenn mit dieser Lebensstiländerung evidenzbasiert ein klinisch relevanter gesundheitlicher Vorteil erreicht werden kann bzw. einer gesundheitlichen Bedrohung vorgebeugt wird.

Es ist zu beobachten, dass Autorinnen und Autoren von Beobachtungs- und experimentellen Studien mit kleiner Probandenzahl aus ihren Studienergebnisse immer wieder allgemeine Empfehlungen ableiten, obwohl dies nicht gerechtfertigt ist, insbesondere

wenn es sich um Empfehlungen zur Bevorzugung singulärer Lebensmittel(gruppen) handelt.

In den hiermit vorgelegten Praxisempfehlungen zur Ernährung bei T1Dm wird deutlich, dass die Evidenz für allgemeine Empfehlungen begrenzt ist. Bei zahlreichen Aspekten der Ernährung ist das individuelle Testen (CGM) der glykämischen Effekte der Nahrungsaufnahme von Bedeutung. Die so ermittelten Erfahrungswerte stellen – neben den eigenen Nahrungspräferenzen – eine geeignete Basis für die individuelle Lebensmittelauswahl und die dazu passende Strategie der Insulinapplikation dar.

## Ernährungsaspekte in Bezug auf die Glykämie und glykämische Zielparameter

### Abschätzung von Kohlenhydratmengen

#### Empfehlung

Patienten sollen

- die Menge aufgenommener Kohlenhydrate (KH) auf 1 Kohlenhydrateinheit (KE) (10 g) genau pro Mahlzeit richtig abschätzen können (als Basis für eine algorithmusgeleitete Dosierung des prandialen Insulins).
- ihre individuellen postprandialen Glukoseverläufe kennen.
- ein wiederholtes Testen einer standardisierten Mahlzeit idealerweise über ein CGM durchführen

#### Kommentar

Evidenzbasierte Studien liegen kaum vor, allerdings zeigt die praktische Erfahrung folgende Ergebnisse. Von entscheidender Bedeutung für die Therapie des T1Dm ist, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, die Glukosewirksamkeit ihrer Ernährung einzuschätzen, um die Insulindosierung entsprechend anpassen zu können [5–7]. Eine strukturierte Schulung soll dafür die Basis schaffen. Sie sollte wiederholt stattfinden [5, 7].

Eine Empfehlung zur Menge der KH gibt es nicht [6, 7]. Wie viel von den einzelnen Makronährstoffen gegessen werden sollte, ist individuell zu betrachten. Die Bewertung der postprandialen Glukoseverläufe über CGM kann helfen, die richtige Bolusvariante oder den richtigen Spritz-Ess-Abstand zu wählen [8]. Gerade bei einer vorliegenden Gastroparese kann über die Steuerung unterschiedlicher Bolusvarianten ein individuell angepasster Verlauf gesichert werden.

Patienten mit Fixdosis müssen im besonderen Maße die richtigen KH-Mengen in der Mahlzeit abschätzen [6]. Ebenso ist es in der Schwangerschaft für moderate postprandiale Glukoseverläufe wichtig, die Kohlenhydratmengen richtig zu schätzen.

Die individualisierte Ernährung und die entsprechende Anpassung der Insulindosis-Algorithmen kann zu einer besseren Akzeptanz der Erkrankung führen. Dies ist in besonderem Maße für Kinder und Jugendliche von Bedeutung. Aktuell wird das Abschätzen von verzehrten KH-Mengen auch bei Verwendung von AID-(Automatische Insulin-Dosierung)-Systemen empfohlen – mit präprandialer Eingabe der KH-Menge ins System. Trotz zahlreicher Erfahrungen mit der Metabolisierung der KH-Aufnahme allein über die AID-Autokorrektur, kann ein solches Vorgehen zur Zeit nicht emp-

fohlen werden. Die aktuell verfügbaren Systeme sind dafür auch nicht zugelassen. Für den Fall eines (AID: „automated insulin delivery“) sollte das richtige Abschätzen von KH-Mengen vermittelt und beherrscht werden.

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Harte Evidenz für die KE-Einschätzung liegt nicht vor. In einer Pilotstudie wurden 256 Menschen mit T1Dm in Ernährung entweder geschult oder nicht. Im Vergleich der beiden Gruppen, hatten Patienten mit Schulung einen signifikant geringeren HbA<sub>1c</sub> ( $7,8 \pm 1,3$ – $7,4 \pm 0,9$ % vs.  $7,5 \pm 0,8$ – $7,5 \pm 1,1$ %) und weniger Hypoglykämien [9].

In einer Studie mit 43 Kindern im Alter von 8,5–17,7 Jahren mit ICT wurden postprandiale Glukoseverläufe in Abhängigkeit der Kohlenhydratmengen untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass bis auf 10 g KH genau geschätzt werden muss, um im postprandialen Ziel zu bleiben [10]. Zu ähnlichen Ergebnissen und der Wichtigkeit der guten Schulung für die Kohlenhydratberechnung kam auch eine weitere Studie mit T1Dm [11]. Die Wichtigkeit des richtigen Trainings in der Kohlenhydratberechnung konnte eine Studie mit 102 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8,3–18,1 Jahren zeigen. Hier war der mittlere Grammfehler negativ signifikant mit dem HbA<sub>1c</sub> korreliert ( $r = -0,7$ ). Es konnte auch gezeigt werden, dass je länger die Kinder bereits Kohlenhydrate berechneten der mittlere prozentuale Fehler umso größer wurde ( $r = 0,173$ ). Die Autoren kamen daher zum Schluss, dass Kinder und ihre Betreuung gut schätzen können, dass aber eine Gramm-Berechnung nicht besser ist als eine Portionsberechnung. Wiederholte altersabhängige Schulungen sind aber nötig, um die Fehlerquote zu reduzieren [12]. Und auch bei Pumpentherapie konnte nachgewiesen werden, dass für eine gute postprandiale Einstellung, die akkurate Kohlenhydratberechnung mit 10 g Genauigkeit von Bedeutung ist. In dieser Studie mit 30 Kindern und Jugendlichen (8–18 Jahre) mit CSII-Therapie wurde auch gezeigt, dass die Genauigkeit nicht mit der Menge zusammenhängt.

## Glykämischer Index (GI)

### Empfehlung

- Dem individuellen Testen der Glykämieantwort (durch Glukose-Selbstkontrollen) auf die präferierten Lebensmittel und Mahlzeiten kommt eine große Bedeutung zu, um eine adäquate individuelle prandiale Insulinapplikationsstrategie (u. a. über Spritzzeitpunkt und Applikationsmodus bei kontinuierliche subkutane Insulininfusion [CSII]) zu entwickeln und umzusetzen.
- Es besteht keine Evidenz, dass Personen mit T1Dm zur Erreichung ihrer Therapieziele in ihrer Ernährung grundsätzlich Kohlenhydratträger mit niedrigem GI bevorzugen sollten.
- Für einzelne Mahlzeiten wird empfohlen, kohlenhydratreiche Lebensmittel mit niedrigem GI (unter ca. 30) mit deutlich weniger prandialem Insulin abzudecken, um – Insbesondere bei

einer nahezu normoglykämischen Stoffwechselsituation – Hypoglykämien vorzubeugen.

### Kommentar

GI-Tabellen kursieren mittlerweile mannigfaltig, allerdings bieten sich nur wenige, die im Rahmen wissenschaftlicher Beiträge publiziert sind [13–15], als Basis für die Benennung des GI kohlenhydrathaltiger Lebensmittel an. Zur Beurteilung des GI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den GI-Werten grundsätzlich um Mittelwerte aus mehreren Studien handelt. Sorte, Reifegrad, Anbau-/Produktionsort und ggf. Rezeptur eines Lebensmittels haben entscheidenden Einfluss auf den GI. So wird z. B. für Bananen ein mittlerer GI von 48 (Ref. Glukose = 100%; Probanden: T2Dm) ausgewiesen – mit einer Spannbreite der insgesamt 9 berücksichtigten Studien von GI 30 bis GI 58 [13]. Für gekochten weißen Reis (mittlerer GI: 59) liegt die Spannbreite sogar zwischen GI 43 und GI 112 [13].

Studien bei **Erwachsenen mit T1Dm unter experimentellen Bedingungen**, die die Blutglukoseantwort auf (einzelne) ganze Mahlzeiten mit niedrigem vs. hohem GI verglichen [16–18], haben signifikant niedrigere Blutglukoseantworten nach Mahlzeiten mit niedrigem GI festgestellt und Hypoglykämien beobachtet, wenn Kohlenhydratträger mit niedrigem GI (Linsen) mit der üblichen Dosis Mahlzeiteninsulin abgedeckt werden [16].

Eine Studie unter experimentellen Bedingungen, die bei Insulinpumpentherapie die Blutglukoseantwort über einen ganzen Tag (jeweils 4 Mahlzeiten) untersuchte [19], hat ermittelt, dass eine nahezu normoglykämische Stoffwechselsituation unabhängig vom GI erreicht wird, wenn die Patienten ihre Insulinapplikation adäquat anpassen.

Mittel- und langfristige Studien zu den Effekten einer Diät mit niedrigem durchschnittlichem GI (low-GI diet) vs. hohen durchschnittlichen GI (high-GI diet) bei Erwachsenen mit T1Dm unter **Alltagsbedingungen** existieren kaum; sie stammen vorwiegend aus den 1990er-Jahren und rekrutierten wenige Probanden [17, 20].

In eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 [21] wurden 2 Studien bei Erwachsenen mit T1Dm einbezogen; sie weisen allerdings methodische Mängel auf bzw. sind für Aussagen zum GI nicht relevant [22, 23]. Ein neueres Review zur Relevanz des GI aus dem Jahre 2018 bei Erwachsenen hat Menschen mit T1Dm nicht inkludiert [24].

Studien bei **Kindern und Jugendlichen mit T1Dm** wurden im Wesentlichen an kleinen Probandenzahlen und unter experimentellen Bedingungen durchgeführt [25–27], sodass sich daraus keine grundsätzlichen Vorteile und keine favorisierenden Empfehlungen ableiten lassen. Eine Studie aus dem Jahr 2001 [28] untersuchte über 52 Wochen 2 verschiedene Diättempfehlungen bei Kindern mit T1Dm. Die Ergebnisse dieser Studie werden häufig als Argument für den Vorteil einer Ernährung mit niedrigem GI herangezogen. Dies ist allerdings nicht gerechtfertigt, da die Studie keinen Vergleich einer low-GI mit einer high-GI diet intendierte, sondern primär eine Ernährung mit festgelegter Kohlenhydratverteilung („KE-Gerüst“) vs. eine Ernährung mit flexibler KH-Aufnahme verglichen hat. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle der Probanden ergab für beide Gruppen identische Werte für den mittleren GI der konsumierten Kohlenhydratträger.

**Insgesamt** ergibt sich aus den vorliegenden mehrwöchigen Diätstudien („diet studies“) keine Evidenz, dass Menschen mit T1Dm in ihrer Ernährung schwerpunktmäßig Kohlenhydratträger mit niedrigem GI bevorzugen sollten.

Hinsichtlich des Konsums einzelner Lebensmittel/Mahlzeiten erscheint (entsprechend den „acute food/meal studies“ sowie der klinischen Erfahrung) die besondere Berücksichtigung von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln mit einem sehr niedrigen GI (unter ca. 30) bzw. einem sehr hohen GI (über ca. 90) empfehlenswert.

Die Lebensmittel mit einem sehr niedrigen GI (unter ca. 30: z. B. Hülsenfrüchte, Nüsse) sollten mit weniger prandialem Insulin abgedeckt werden, um bei nahezu normoglykämischen präprandialen Blutglukosewerten Hypoglykämien zu vermeiden, solche mit einem sehr hohen GI (insbesondere zuckergesüßte Getränke) sind eher der Selbstbehandlung von Hypoglykämien vorbehalten.

**Dem individuellen Testen der Glykämieantwort (durch Glukose-Selbstkontrollen) auf die präferierten Lebensmittel und Mahlzeiten kommt eine große Bedeutung zu**, ähnlich dem Herausfinden einer optimalen persönlichen Strategie für körperliche Aktivität bei Diabetes.

Auf diese Weise lassen sich die Einflussfaktoren neben der aufgenommenen KH-Menge erfassen, die sich auf die postprandiale Blutglukoseantwort auswirken, und das sind außer dem GI z. B. auch Trinkmenge, Fett-, Eiweiß-, Alkoholgehalt begleitender Lebensmittel, präprandiale Glykämie, generelle Glykämiesituation, Körpergewicht, körperliche Aktivität, Resorption des Insulins aus der Applikationsstelle.

Die Bewertung der postprandialen Glukoseverläufe über CGM kann helfen, die entsprechende Insulindosis sowie die Bolusvariante oder den entsprechenden Spritz-Ess-Abstand zu wählen. Menschen mit ICT-Therapie haben die Möglichkeit, über Spritz-Ess-Abstände oder gesplittete Boli zu agieren. Menschen mit einer CSII-Therapie können über duale Boli/Multiwave-Boli oder verzögerte Boli und Spritz-Ess-Abstände agieren. Grundsätzliche Kriterien für die Entscheidung sind Ausgangsglukosewerte, die Kohlenhydratmenge (KE) und dem GI der Nahrung. Insbesondere bei Abendmahlzeiten mit sehr niedrigem GI müssen (nächtliche) Hypoglykämien verhindert werden.

Die Blutglukoseantwort ist immer in Kombination mit der Insulinstrategie zu sehen. In der Praxis hat sich bewährt, nach eigenen Erfahrungswerten bei bestimmten Lebensmitteln und Ausgangssituationen den Injektionszeitpunkt bzw. bei CSII den Insulinapplikationsmodus zu variieren.

## Insulinbedarf für eiweiß- und fettreiche Mahlzeiten

### Empfehlung

- Es besteht keine Evidenz, dass Menschen mit T1Dm ihre Mahlzeiten grundsätzlich quantitativ auf den Energie-, Fett- und Eiweißgehalt hin abschätzen, um daraus einen zusätzlichen Insulinbolus abzuleiten.
- Die Blutzuckerantwort auf sehr fett- bzw. eiweißreiche Mahlzeiten ist individuell unterschiedlich und sollte per Selbstkontrolle ermittelt und dokumentiert werden. Auf dieser Basis wird ggf. ein Mehrbedarf an Insulin individuell entwickelt.

- Eine Erhöhung der prandialen Insulindosis für eiweißreiche Abendmahlzeiten erhöht das Risiko nächtlicher Hypoglykämien.
- Menschen mit T1Dm sollten die Auswirkung von Fetten und Eiweißen auf die Glukosewerte einschätzen können.

### Kommentar

Auch proteinreiche Mahlzeiten bewirken einen gewissen Insulinbedarf und können zu einer postprandialen verzögerten und nachhaltigen Hyperglykämie führen [29–31]. Bei einer Kohlenhydratzufuhr von etwa 50 EN% und der restlichen Verteilung auf Fett und Eiweiß werden ca. 50 % des Gesamtinsulins auf das schnellwirksame Mahlzeiteninsulin verteilt und 50 % über die Basalversorgung abgedeckt. Menschen mit T1Dm, die sich low carb ernähren, haben dementsprechend einen höheren Basalanteil und einen geringeren Anteil des Mahlzeiteninsulins. Es gibt aber Situationen, in denen zur Hauptmahlzeit wenig Kohlenhydrate, viel Fett und Eiweiß gegessen werden oder aber abends ein hoher Anteil an Fett und Eiweiß über beispielsweise Nüsse aufgenommen wird. Dann reicht ein einfacher Bolus über das Mahlzeiteninsulin in der Regel nicht aus. Eine Möglichkeit, den langsamen Glukoseanstieg infolge solcher Mahlzeiten abzudecken, wäre beispielsweise eine Korrektur mit schnellem Mahlzeiteninsulin zu einem späteren Zeitpunkt. Bei einer CSII-Therapie wäre es ebenfalls möglich, einen verzögerten Bolus zu geben. Um zu wissen, wie viel Bolus gegeben werden muss, wurde als Maß die FPE (Fett-Protein-Einheit) propagiert.

Nach Pankowska werden dazu 100 kcal aus Fett und Eiweiß analog einer KE berechnet und je nach Menge der FPE bis über maximal 8 Stunden als verzögerter Bolus abgegeben [29, 32]. In der Praxis und in verschiedenen Studien wurde jedoch beobachtet, dass diese Formel nicht für alle Menschen mit T1Dm gleich gut verwendet werden kann. In einer Arbeit von Hermann wurde eine Berechnung mit 200 kcal entsprechend einer KE verglichen [33]. In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass kaum eine Formel auf alle gleich angewandt werden kann. In einer Pilotstudie mit Nüssen konnte ebenfalls das gleiche Ergebnis ermittelt werden [34]. Es sind Glukoseanstiege nach fett- und eiweißreichen Lebensmitteln festzustellen, allerdings muss die Menge der Insulindosierung individuell ermittelt und geschult werden. Eine Erhöhung der prandialen Insulindosis für eiweißreiche Abendmahlzeiten erhöht das Risiko nächtlicher Hypoglykämien.

## Ballaststoffe und glykämische Kontrolle

### Empfehlung

- Es besteht noch keine hinreichende Evidenz, dass sich Menschen mit T1Dm ballaststoffreich ernähren sollen, um dadurch ihr glykämisches Therapieziel zu erreichen.
- Mögliche Effekte einer ballaststoffreichen Ernährung auf weitere gesundheitsfördernde Aspekte (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Darmgesundheit, Gewichtsmanagement) sind separat und individuell zu betrachten.
- Der vermehrte Verzehr ballaststoffreicher Lebensmittel scheint einen positiven Effekt auf den Verlauf der postprandialen Glykämie zu nehmen, die Empfehlungen für die Ballast-

stoffzufuhr orientieren sich aber an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (30 g pro Tag).

### Kommentar

Eine ballaststoffreiche Ernährung wird gemeinhin als gesundheitsfördernd angesehen, insbesondere bei Diabetes mellitus. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt für die Allgemeinbevölkerung die tägliche Aufnahme von mindestens 30 g Ballaststoffen, was vom Durchschnitt der deutschen Bevölkerung jedoch nicht erreicht wird [35]. Evidenzgesicherte Empfehlungen für eine bestimmte Menge an Ballaststoffen bei Diabetes bestehen bislang nicht. Auch wenn viele Studien für T2Dm konzipiert wurden, wird häufig nicht explizit zwischen den Diabetestypen differenziert, obwohl es bestimmte Aspekte gibt, die eine getrennte Betrachtung erfordern [36].

Im späteren Leben ist bezüglich z. B. renaler Endpunkte die Studienlage für Ernährungsformen, die ballaststoffreich sind (DASH-Diät, vegetarisch, vegan), uneinheitlich, jedoch mit einem schwachen Hinweis auf den Vorteil von vegetarischer Ernährung im systematischen Review [37]. Als positiver Outcome einer höheren Ballaststoffzufuhr werden bei T1Dm ein verminderter Blutdruck [38] und eine geringere inflammatorische Last genannt [39].

Bezüglich des Gewichtsmanagements haben Ballaststoffe einen festen Platz zumindest bei T2Dm, wenn diese im Rahmen einer Kost verzehrt werden, die einen niedrigen glykämischen Index hat [40]. Ballaststoffe tragen zu einer Reduktion der Energiedichte und zu einer Verminderung des glykämischen Index bei und modulieren das Blutglukoseprofil positiv. Auch in Beobachtungsstudien an Personen mit T1Dm konnte ein Zusammenhang mit einem niedrigeren HbA<sub>1c</sub>-Wert gezeigt werden, allerdings war der Zusammenhang nur schwach signifikant, was möglicherweise durch die suboptimale aufgenommene Ballaststoffmenge erklärt sein könnte (Mittelwert 16 g Ballaststoffe pro Tag) [41].

Um den Einfluss der Mikrobiota zu untersuchen, wurden Präbiotika zur Verbesserung der Bakteriendiversität angewendet. Inulin führte bei jungen T1Dm-Patienten (< 17 Jahre) zu einer Vermehrung der Bifidobakterien und zeitgleich zu einem höheren C-Peptid-Wert als in der Kontrollgruppe [42].

## Zufuhr von Saccharose und Fruktose

### Empfehlung

- Es gibt über allgemeingültige Empfehlungen hinaus keine Evidenz für spezielle Empfehlungen zur Reduktion von zugesetzter Saccharose bei Personen mit T1Dm.
- Lebensmittel mit natürlich vorkommenden Zuckern (Glukose und Fruktose) sollten in der Ernährung von Personen mit T1Dm nicht eingeschränkt werden.
- Die Evidenzlage für die Empfehlung einer Reduktion von zugesetzter Fruktose ist unsicher.

### Kommentar

Die Evidenz für erwachsene Personen mit T1Dm bezüglich Empfehlungen zur Saccharose- und Fruktosezufuhr ist begrenzt. Bezogen auf die Zufuhr von zugesetztem Zucker sprechen die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien allgemein für Personen mit

Diabetes mellitus die Empfehlung aus, diese zu minimieren und durch Lebensmittel mit einer höheren Nährstoffdichte zu ersetzen [3, 5, 6]. Auch für die Allgemeinbevölkerung spricht die Mehrheit der europäischen Fachgesellschaften die Empfehlung aus, die Zufuhr von Zucker (primär freie oder zugesetzte Zucker) zu reduzieren. Empfehlungen, die eine empfohlene Obergrenze nennen, setzen diese meist auf 10 EN% für Erwachsene und 5 EN% für Kinder > 2 Jahre [43]. Laut den Ernährungsempfehlungen der American Dietetic Association für Personen mit T1Dm und T2Dm hat jedoch eine Saccharosezufuhr von 10–35 EN% keine negativen Effekte auf die glykämische oder die Lipidantwort, wenn Saccharose isokalorisch für Stärke ersetzt wird [44]. Eine vergleichbare Schlussfolgerung, nämlich dass eine Zuckerzufuhr in einer im Rahmen der menschlichen Ernährung üblichen Menge zu keinen unerwünschten metabolischen Gesundheitseffekten führt, leiten Rippe et al. in ihrem Review aus randomisierten, kontrollierten Studien ab [45].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der 33 Personen mit T1Dm über 3 Monate entweder eine saccharosefreie oder eine saccharoseangereicherte Ernährung (mittlere Saccharose- bzw. Fruktosezufuhr nach der Intervention: 2 vs. 27 EN% bzw. 6 vs. 9 EN%) zu sich nahmen, wurde ebenfalls bestätigt, dass bei Personen mit der höheren Saccharosezufuhr zwar höhere Konzentrationen an Entzündungsmarkern (C-reaktives Protein) messbar waren, beide Gruppen sich jedoch nicht bezüglich ihres Insulinbedarfs, der glykämischen Kontrolle, anthropometrischer Parameter, der Körperzusammensetzung oder der Triglyzeridkonzentrationen unterschieden [46].

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Die Zufuhr von Fruktose wird durch den zur Glukose abweichenden Stoffwechsel in Bezug auf Diabetes mellitus intensiv diskutiert. Da Fruktose zunächst in der Leber verstoffwechselt wird, führt sie im Gegensatz zur Glukose nicht zu einem Anstieg des Blutglukosespiegels und löst somit keine Insulinfreisetzung aus. Weiterhin wird Fruktose, jedoch nur zu einem geringen Anteil von etwa 1–5%, in der de-novo-Lipogenese zu freien Fettsäuren konvertiert [47]. Systematische Reviews und Meta-Analysen, die neben anderen Personengruppen auch Individuen mit T1Dm inkludierten, sowie eine randomisierte kontrollierte Studie mit T1Dm-Patienten zeigen bei einem isokalorischen Vergleich von Fruktose mit anderen Kohlenhydraten niedrigere postprandiale Peaks für Blutglukose, niedrigere Gesamtcholesterin-Konzentrationen, keine Unterschiede in anderen Serumlipidparametern, jedoch möglicherweise erhöhte Harnsäurekonzentrationen und oxidativen Stress [48–51]. Aufgrund des hepatischen Stoffwechsels der Fruktose wird auch ihr Einfluss auf die hepatische Insulinsensitivität vielfach diskutiert. Die Evidenz für Personen mit und ohne T2Dm zeigt hier, dass nur eine sehr große Steigerung der Fruktosezufuhr auf ca. 80 g/d zu einer moderaten Reduktion der hepatischen Insulinsensitivität führt, ohne eine begleitende klinisch signifikante Erhöhung der Nüchtern-Blutglukosekonzentration [52].



Zusammenfassend ist die Begründung für eine Reduktion der Saccharose- und Fruktosezufuhr für Erwachsene mit T1Dm aufgrund fehlender Evidenz für diese Personengruppe primär abgeleitet aus der Evidenz für die Allgemeinbevölkerung bzw. allgemein Personen mit Diabetes und basiert auf den Empfehlungen einer ausgewogenen Ernährung: Auch wenn ein isokalorischer Austausch Saccharose- oder Fruktose-haltiger Lebensmittel durch andere Kohlenhydrate ähnliche Effekte auf den Blutglukosespiegel oder andere metabolische Parameter haben mag, sollte der Verzehr zugunsten von Lebensmitteln mit einer höheren Nährstoffdichte minimiert werden [53] und die ausgewählten Kohlenhydrat-haltigen Lebensmittel in der Ernährung sollten idealerweise reich an Ballaststoffen, Vitaminen, Mineralien sein und arm an zugesetzten Zuckern, Fetten und Natrium [54].

Für Kinder und Jugendliche mit T1Dm können als Begründung für eine Reduktion der Saccharose- und Fruktosezufuhr noch folgende Studienergebnisse ergänzend angebracht werden: Daten eines Reviews und einer Beobachtungsstudie zeigen, dass eine höhere Zufuhr von Zucker mit der Entwicklung des T1Dm im Kindesalter assoziiert ist [55] und insbesondere die späte Phase der Krankheitsentstehung beschleunigt werden könnte [56]. Bei Jugendlichen mit manifestem T1Dm war die Fruktosezufuhr direkt mit den Triglyzeridkonzentrationen assoziiert [57]. Die Zufuhr natürlich vorkommender Zucker (innerhalb des normalen Rahmens der Ernährung) war jedoch mit verbesserten Parametern der glykämischen Kontrolle assoziiert, woraus Nansel et al. schlussfolgern, dass Lebensmittel mit dieser Zuckerquelle keine negativen Effekte auf die Blutglukosekontrolle bei Jugendlichen mit T1Dm haben [58].

## Verwendung von Süßstoffen

### Empfehlung

- Süßstoffe können als gelegentlicher Zusatz in Lebensmitteln und Getränken im Rahmen einer diabetesgerechten Ernährung und Insulintherapie sinnvoll sein und sind, sofern sie unter den jeweiligen Höchstmengen konsumiert werden, gesundheitlich unbedenklich.

### Kommentar

Das Thema „Süßstoffe“ steht in der Ernährung immer wieder in der Diskussion. Süßstoffe sind synthetisch hergestellte oder natürliche Verbindungen mit hoher Süßintensität, die insulinunabhängig verstoffwechselt werden und nicht kariogen sind. Auch wenn bei manchen Süßstoffen der Kaloriengehalt ebenso wie bei herkömmlichem Zucker (Saccharose) 4 kcal/g beträgt, werden sie aufgrund ihrer hohen Süßkraft nur in sehr geringen Mengen im Milligramm-Bereich verwendet, sodass die Kalorienzufuhr zu vernachlässigen ist. Als Zusatzstoffe unterliegen Süßstoffe vor einer Zulassung einer gesundheitlichen Bewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), die jeweils akzeptable tägliche Aufnahmemengen (ADI) ableitet. Der ADI-Wert gibt die Menge eines Zusatzstoffs an, die täglich während des gesamten Lebens pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen wer-

den kann, ohne dass es zu gesundheitlichen Risiken kommt. Auch nach einer Zulassung untersucht die EFSA die Süßstoffe bei Bedarf weitergehend. Obwohl Süßstoffe daher nach derzeitigem Wissensstand als gesundheitlich unbedenklich gelten, werden vor allem mögliche langfristige Folgen für die Gesundheit seit vielen Jahren immer wieder diskutiert.

Der Vorbehalt eines erhöhten Krebsrisikos durch Süßstoffe geht vorwiegend auf ältere Studien zurück, die sich auf Ergebnisse aus Tierexperimenten stützen. Dabei wurden jedoch sehr hohe Mengen des betreffenden Süßstoffs eingesetzt, die weit über der für den Menschen äquivalenten akzeptablen Tagesdosis liegen, sodass die Ergebnisse nicht auf den Menschen übertragbar sind. Nach neueren Tierstudien und verfügbaren Humandaten gibt es bei Einhaltung der ADI-Werte keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko durch Süßstoffe [59, 60].

Eine gewichtssteigernde Wirkung von Süßstoffen ist wissenschaftlich bislang nicht belegt. Die zu diesem Thema diskutierten klinischen Studien divergieren teilweise deutlich. Während epidemiologische Studien überwiegend feststellen, dass der Süßstoffkonsum mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert ist, weisen Studien höherer Evidenzgrade eher auf einen gewichtsneutralen Effekt hin bzw. darauf, dass Süßstoffe ein begrenzt sinnvolles Hilfsmittel zur Reduktion der Energieaufnahme und Gewichtskontrolle darstellen [61, 62].

Einige Beobachtungsstudien zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Süßstoffen und dem Risiko für T2Dm und anderen kardiometabolischen Erkrankungen; eine Verzerrung der Studienergebnisse durch Übergewicht und reverse Kausalität stellt dabei jedoch häufig ein Problem dar [60, 62, 63].

Bezüglich eines Effekts von Süßstoffen auf den Appetit zeigen Interventionsstudien, dass süßstoffhaltige Getränke eine ähnliche Wirkung auf Appetit und Energiezufuhr haben wie Wasser [62, 64, 65]. Auch eine aktuelle Übersicht verschiedener Studien, die den Effekt von Süßstoffen auf den Appetit und den Verzehr von süßen Produkten untersucht, zeigte keinen appetit- und verzehrsteigernden Effekt [66].

Hinsichtlich der Auswirkungen auf die menschliche Darmmikrobiota sind die Daten bislang begrenzt und liefern keine ausreichenden Beweise dafür, dass Süßstoffe in den für den menschlichen Gebrauch relevanten Verzehrsmengen einen negativen Einfluss auf die Mikrobiota haben [62, 67].

Der potenzielle Nutzen von Süßstoffen bei Patienten mit T1Dm ergibt sich vor allem aus ihrer Verwendung als Ersatz für Zucker, ohne jedoch eine glykämische Reaktion auszulösen. Trotz kontroverser Diskussionen besteht nach derzeitigem Forschungsstand die kollektive Evidenz, dass der Verzehr von Süßstoffen keine nachteiligen Auswirkungen auf die Blutglukose- und Insulinregulierung (HbA1c-Wert, Nüchtern- und postprandiale Glukose- und Insulinpiegel) bei Personen mit und ohne Diabetes hat [62, 68].

Generell wird die Forschung zum Thema Süßstoffe erschwert durch die chemische und metabolische Heterogenität der Süßstoffe, ihre zum Teil in Kombination erfolgende Verwendung in verschiedenen Produktgruppen sowie die wechselnden Trends im Konsumverhalten [60, 69].

## Blutzuckerwirksame Lebensmittel bei Hypoglykämie

### Empfehlung

- Personen mit T1Dm und einer milden Hypoglykämie (kann selbstständig therapiert werden) sollen 15–20 g schnell resorbierbare Kohlenhydrate zu sich nehmen. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiterhin gering ist.
- Personen mit T1Dm und einer schweren Hypoglykämie mit Bewusstseinstäubung sollen 30 g schnell resorbierbare Kohlenhydrate zu sich nehmen. Individuell kann es nötig sein, 15–20 g langsam resorbierbare Kohlenhydrate nachzureichen.

### Kommentar

Besonders geeignet zur Behandlung einer Hypoglykämie sind schnelle Kohlenhydrate wie orale Glukose in fester und flüssiger Form. Weiterhin können saccharosehaltige Getränke wie Limonaden und Säfte zur Anwendung kommen.

Langsame resorbierbare Kohlenhydrate können individuell in Abhängigkeit von der Situation zur Stabilisierung der Blutglukose beitragen [5–7].

Um Hypoglykämien im Vorfeld zu vermeiden, sollten in besonderen Situationen bereits vorab zur Anhebung des Zielwertes schnell resorbierbare Kohlenhydrate und in Ergänzung zur Stabilisierung des Verlaufs langsam resorbierbare Kohlenhydrate zugeführt werden. Die Menge ist individuell und abhängig von der Situation zu wählen. Klassische Situationen, deren Folgen Hypoglykämien sein können, sind körperliche Aktivität und Alkoholkonsum [5].

Menschen, die eine schwere Hypoglykämie erleiden, bei denen eine Selbsttherapie nicht mehr möglich ist oder die bewusstlos sind, sollen keine oralen Kohlenhydrate zugeführt werden. In diesen Fällen ist eine Behandlung mit Glukagon durch An- und Zugehörige möglich oder eine professionelle i. v. Glukosegabe. An- und Zugehörige sollen im Umgang mit Glukagon-Kits geschult sein [70].

## Allgemeine Ernährungsaspekte

### Proteinzufuhr

#### Empfehlung

- Zur Begrenzung oder gesteigerten Proteinzufuhr als Teil einer spezifischen Diabeteskost liegen widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Nutzen-/Schadensbilanz vor. Allenfalls bei bestehenden Nierenerkrankungen kann unter wenigen spezifischen Umständen eine Beschränkung der täglichen Eiweißzufuhr sinnvoll sein.

#### Kommentar

Eine **erhöhte** Zufuhr von Proteinen wurde bei Personen mit T1Dm wissenschaftlich vor allem im Hinblick auf die akute glykämische Antwort untersucht [71]. Dazu wird auf die Empfehlung zu „Insulinbedarf für eiweiß- und fettreiche Mahlzeiten“ verwiesen.

Es konnten in der Literatur keine Hinweise dafür gefunden werden, dass eine gesteigerte Proteinzufuhr bei Personen mit T1Dm zu positiven oder negativen Effekten führt.

Eine **Begrenzung** der Proteinzufuhr wurde vor allem im Hinblick auf die Progressionsverlangsamung einer diabetischen Nephropathie untersucht.

Im Allgemeinen zeigen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Interventionszeiten >6 Monate, dass Proteinziele <0,8 g/kg Körpergewicht (KG)/d selbst unter Studienbedingungen selten eingehalten werden.

In einer größeren randomisierten, kontrollierten Studie erzielte eine proteinarme Ernährung bei Personen mit T1Dm oder T2Dm und Nephropathie signifikante Verbesserungen bezüglich der glomerulären Filtrationsrate, wenn die Compliance gut war [72].

In einer anderen methodisch gut durchgeführten Studie schien eine eingeschränkte Proteinzufuhr das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie ebenso zu verlangsamen, jedoch waren die Effekte nicht signifikant. Die Compliance war auch in dieser Studie schlecht und für die Patienten schwierig einzuhalten. Eine weitere Studie zeigte keinen Unterschied in der Progressionsgeschwindigkeit einer diabetischen Nephropathie bei niedrig normaler Proteinaufnahme (0,8 g/kg KG, 16 EN%) vs. hochnormaler Proteinaufnahme (19 EN%) [73].

Zusammenfassend ist die Evidenz für eine Empfehlung zur Proteinreduktion – auch bei diabetischer Nephropathie – unzureichend. In einzelnen Situationen und unter Berücksichtigung einer hohen biologischen Wertigkeit der Proteine kann eine milde Proteinrestriktion mit dem Ziel einer Progressionshemmung einer diabetischen Nephropathie gerechtfertigt sein. Diese sollte jedoch stets von einer professionellen Ernährungsberatung begleitet sein, da gerade in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz das Risiko einer Mangelernährung besteht.

## Allgemeine Ernährungsaspekte

### Fettzufuhr

#### Empfehlung

- Es kann keine spezielle Empfehlung für die Menge der Fettzufuhr bei Personen mit T1Dm ausgesprochen werden.
- Effekte der Fettsäurezusammensetzung (Fettqualität) auf weitere gesundheitsfördernde Aspekte sind ggf. separat zu betrachten. Die Fettqualität sollte jedoch den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung entsprechen.

#### Kommentar

Zur akuten Blutzuckerantwort nach Fettaufnahme wird auf das Kapitel „Insulinbedarf für eiweiß- und fettreiche Mahlzeiten“ verwiesen.

Die Popularität kohlenhydratarmer und damit zumeist fettreicher Diäten ist hoch. Bisher wurden jedoch fettreiche und kohlenhydratarme Diäten bei der Behandlung von T1Dm nicht gut untersucht. Studien, die sich mit glykämischen Ergebnissen aus kohlenhydratarmen Diäten befassten, waren größtenteils Querschnittsstudien ohne validierte Ernährungsdaten und ohne Kon-

trollgruppen. Die Teilnehmer waren hochmotivierte, selbst ausgewählte Personen, die intensive Insulinmanagementpraktiken anwandten, einschließlich häufiger Blutzuckermessung und zusätzlicher Insulinkorrekturen mit engen glykämischen Zielen. Daher sind diese Ergebnisse nicht unbedingt auf Patienten mit T1Dm allgemein übertragbar. Kohlenhydrathaltige Lebensmittel wie Getreide, Obst und Milch sind wichtige Nährstoffquellen. Daher erfordern kohlenhydratarme Diäten die Beachtung der Vitamin- und Energiezufuhr, um Mikronährstoffmangel und bei Kindern Wachstumsprobleme zu vermeiden. Die Einhaltung restriktiver Diäten ist eine Herausforderung und kann sich auf die soziale Normalität auswirken. Bei Personen mit T1Dm bestehen zudem theoretisch nachteilige Gesundheitsrisiken wie diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Dyslipidämie und Glykogenmangel [74].

Generell ist in Beobachtungsstudien häufig eine hohe Fettaufnahme und niedrige Kohlenhydrataufnahme mit einem höheren BMI assoziiert [75], was aber nicht den Schluss zulässt, dass eine niedrige Fett- und hohe Kohlenhydrataufnahme generell empfehlenswert ist. Die Qualität der aufgenommenen Fette und Kohlenhydrate wird in Beobachtungsstudien häufig nicht adressiert, so dass dabei nicht berücksichtigt wird, dass in der Regel zu viel niedrigwertige Fette und zu wenig komplexe Kohlenhydrate aufgenommen werden (siehe auch DDG-Stellungnahme zu Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) 2019 [4]).

Vielmehr sollten für die Beantwortung der Frage nach einer Modifikation der Fettzufuhr für Personen mit T1Dm randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit Bewertung der Qualität der Makronährstoffe Berücksichtigung finden.

## Ernährungsmuster (Eating patterns)

### Empfehlung

- Für Personen mit T1Dm gibt es eine Vielzahl an Ernährungsmustern, die geeignet sind. Die vorliegende Evidenz ist unzureichend, um ein spezielles Ernährungsmuster für ein erfolgreiches Diabetesmanagement zu empfehlen.

### Kommentar

Laut den Empfehlungen der amerikanischen, kanadischen und britischen Diabetesgesellschaften gibt es eine Vielzahl an Ernährungsmustern, die für Personen mit Diabetes geeignet sind. So könnte ein an die mediterrane Ernährung oder die Diät „Dietary Approaches to Stop Hypertension“ (DASH) angelehntes Ernährungsmuster dazu beitragen, den Glukosemetabolismus und die Gewichtskontrolle zu verbessern und die kardiovaskulären Risikofaktoren zu reduzieren. Aber auch kohlenhydratarme, vegane/vegetarische, pflanzenbasierte Kostformen oder eine Ernährung reich an Hülsenfrüchten könnte für Personen mit Diabetes geeignet sein. Individuelle Präferenzen, Ziele und Bedürfnisse sollten die Wahl des Ernährungsmusters beeinflussen [5–7]. Auch speziell bezogen auf Personen mit T1Dm ist laut der amerikanischen Diabetesgesellschaft die Evidenz unzureichend, um ein Ernährungsmuster gegenüber einem anderen stärker zu empfehlen [5].

Weitere Evidenz aus Interventions- und Beobachtungsstudien für Personen mit T1Dm liegt zur mediterranen Ernährung, der Di-

etary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät, dem Healthy Eating Index (HEI) bzw. Alternative Healthy Eating Index (AHEI) und dem Whole Plant Food Density (WPFDF) Score vor. In einer Kohortenstudie mit 118 Erwachsenen mit T1Dm war eine mediterrane Ernährung mit einem günstigen kardiometabolischen Profil assoziiert [76], wohingegen eine 6-monatige Interventionsstudie mit 28 Erwachsenen mit T1Dm und metabolischem Syndrom keine Überlegenheit einer mediterranen vs. einer fettarmen Ernährung bezogen auf anthropometrische und metabolische Parameter zeigte [77]. Bei 96 Kindern und Jugendlichen mit T1Dm verbesserte ein strukturiertes Ernährungstraining für eine mediterrane Ernährung die Qualität der Nährstoffzufuhr, gefolgt von einer Verbesserung der Serumlipidwerte [78]. Auch in einer longitudinalen Beobachtungsstudie über 5 Jahre mit etwa 500 Kindern und Jugendlichen mit T1Dm war eine größere Adhärenz zur mediterranen Ernährung mit einer besseren glykämischen Kontrolle und besseren Serumlipidwerten assoziiert [79].

Im Rahmen der SEARCH for Diabetes in Youth Study wurde in 2 Querschnittsanalysen an 2440 und 1810 Jugendlichen mit T1Dm beobachtet, dass eine größere Adhärenz zur DASH-Diät invers mit Hypertonie, HbA<sub>1c</sub>-Wert und dem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin/High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin-Quotienten assoziiert ist [80, 81]. In einer vorläufigen kontrollierten Interventionsstudie an 16 Jugendlichen mit T1Dm wurde jedoch gezeigt, dass die Teilnehmer mit der DASH-Diät im Vergleich zu ihrer üblichen Ernährung eine erhöhte glykämische Variabilität zeigten. Eine Anpassung der DASH-Diät an Personen mit Diabetes (z. B. statt 20 EN % Fett 30 EN%) führte zu einer zur üblichen Ernährung vergleichbaren glykämischen Variabilität, aber einer niedrigeren durchschnittlichen Blutglukosekonzentration und einer geringeren Zeit im hyperglykämischen Bereich [82].

Die Rolle des HEI, eines Index, der die Übereinstimmung mit den amerikanischen Ernährungsempfehlungen misst, wurde in 4 Beobachtungsstudien an Kindern und Jugendlichen mit T1Dm untersucht. Die Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Assoziation zwischen dem HEI und der glykämischen Kontrolle und keine Assoziation zwischen dem HEI und kardiovaskulären Biomarkern [83–85]. In einer Beobachtungsstudie an 12 Personen mit T1Dm und 75 Personen mit T2Dm (keine stratifizierte Analyse) war eine größere Adhärenz zum AHEI (alternate healthy eating index) prospektiv mit einer besseren Gefäßgesundheit assoziiert [86].

Zwei Querschnittstudien an Jugendlichen mit T1Dm zeigten, dass weder die mediterrane Ernährung noch die DASH-Diät oder der HEI mit ausgewählten Biomarkern der Inflammation assoziiert war, und dass nur der HEI invers mit Mikroalbuminurie zusammenhing, was jedoch nach Adjustierung mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und dem systolischen Blutdruck nicht mehr signifikant war [87, 88].

Eine größere Adhärenz zu Vollkornprodukten, Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen und Samen war in einer longitudinalen Beobachtungsstudie an Jugendlichen mit T1Dm mit einer besseren glykämischen Kontrolle assoziiert [71].

Zusätzlich zu den Erkenntnissen für die oben beschriebenen hypothesenbasierten Ernährungsmuster untersuchten 4 Querschnitts- und eine longitudinale Beobachtungsstudie Assoziationen zwischen explorativen Ernährungsmustern und metabolischen Parametern wie glykämische Kontrolle und Blutdruck,

inflammatorische Biomarkern, Serumlipidwerte und Parameter der Gefäßgesundheit bei Personen mit T1Dm [89–93]. Diese Studien bestätigen ebenfalls das von den Fachgesellschaften gezogene Fazit, dass es eine Vielzahl an Ernährungsmustern gibt, die für Personen mit Diabetes, in diesem Fall T1Dm, vorteilhaft sein können [5–7].

Mehr als ein Drittel aller Menschen mit T1Dm gehen einer besonderen Ernährungsform nach. Prädisponierende Faktoren dafür sind das weibliche Geschlecht, eine längere Diabetesdauer und verschiedene Diabeteskomplikationen. Etwa 7 % der Patienten mit T1Dm ernähren sich vegetarisch [94]. Mittels einer angepassten Insulintherapie ist eine gute Stoffwechsellkontrolle bei Menschen mit T1Dm, die sich vegetarisch ernähren, möglich [95]. Während früher die Entscheidung zu einer vegetarischen Ernährung meist gesundheitliche Gründe hatte [96], finden sich heute häufiger ethische Beweggründe, die auf das Tierwohl abzielen, vor allem bei jüngeren Menschen [97]. Nur 10 % der sich vegetarisch ernährenden Menschen mit T1Dm gaben an, dies aufgrund einer Empfehlung eines Gesundheitsexperten zu tun [94]. Unter den verschiedenen Formen einer vegetarischen Ernährung ist die ovo-lakto-vegetabile am häufigsten anzutreffen. In der Arbeit von Ahola AJ et al. lag der Kohlenhydratgehalt einer vegetarischen Kost nur leicht über dem von Menschen ohne besondere Ernährungsformen und entsprach mit 45 EN% den allgemeinen Empfehlungen [94]. Dennoch sollte bei einem Wechsel zu einer vegetarischen Kost immer die Notwendigkeit einer Anpassung der Insulindosis geprüft werden [98]. Auch sollten Kohlenhydrate mit niedrigem GI bevorzugt verzehrt werden, möglichst gemeinsam mit Ballaststoffen, Protein oder Fett, um einem raschen Blutglukoseanstieg vorzubeugen [99]. Tatsächlich weisen Patienten mit T1Dm in ihrer Nahrung einen hohen Ballaststoffgehalt und Folsäurespiegel auf [94]. Allerdings besteht die Gefahr einer unzureichenden Vitamin B12-Versorgung. Entsprechende Kontrollen sind deshalb indiziert, um ggf. eine erforderliche Supplementation zu initiieren [100]. Nach Umstellung auf eine vegetarische Ernährung lässt sich eine signifikante Verbesserung des HbA1c von rund 0,4 % erzielen [101]. Zudem wirkt sich bei Menschen mit T1Dm eine pflanzenbasierte im Vergleich zu einer fleischbasierten Kost spezifisch auf die Nierenfunktion aus [102] und eine Ernährungsumstellung hin zu einer vegetarischen Kost kann sich günstig auf die Progression einer diabetischen Nephropathie auswirken [103]. Allerdings ist zu beachten, dass vor allem junge Frauen, die sich intensiv mit ihrer Ernährung, etwa im Rahmen eines Vegetarismus, auseinandersetzen, ein erhöhtes Risiko für Essstörungen aufweisen [104]. Auch können pflanzliche Alternativen zu Fleisch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, wie etwa Hypogonadismus und erektile Dysfunktion infolge des Verzehrs von Soja-Produkten [105].

## Mahlzeitenfrequenz und Meal Timing

### Empfehlung

- Bei bestehendem Übergewicht sollten Personen mit T1Dm unregelmäßiges Essen mit einer Energieaufnahme bis spät in den Abend und einem Zeitfenster für die tägliche Nahrungs-

aufnahme > 12 Stunden meiden. Stattdessen sollten sie die Kalorien überwiegend in der ersten Tageshälfte konsumieren, da sich dies günstig auf die Körpergewichtsregulation und das kardiometabolische Risiko auswirken kann.

- Eine Empfehlung für Fasten innerhalb des Tages (meal skipping, < 3 Mahlzeiten pro Tag) oder modifiziertes intermittierendes Fasten an einem oder mehreren Tagen der Woche kann nicht gegeben werden.

### Kommentar

Unregelmäßige Nahrungsaufnahme wie das Auslassen von Mahlzeiten und Snack-Verhalten, bei dem häufig kleine Portionen zwischendurch und nahezu rund um die Uhr gegessen werden, sind ein Kennzeichen des modernen Lebensstils [106]. Für die Untersuchung des Einflusses von Frequenz und Timing der Nahrungsaufnahme auf die Energiebilanz und das kardiometabolische Risiko werden im Folgenden Studien bei Gesunden und Probanden mit einem hohen metabolischen und kardiovaskulären Risiko berücksichtigt.

Eine hohe Mahlzeitenfrequenz könnte das Risiko für Übergewicht erhöhen [107, 108], da viele kleine Mahlzeiten bei derselben Energiezufuhr zu einer geringeren Sättigung führen als 3 größere Mahlzeiten [109, 110]. Darüber hinaus führten Protokolle mit gleicher Energiezufuhr bei häufigen im Vergleich zu wenigen Mahlzeiten zu einem höheren Leberfettgehalt [110, 111].

Auf der anderen Seite war eine geringere Mahlzeitenfrequenz mit einer geringeren Energieaufnahme bei der Frühstücksmahlzeit oder dem kompletten Auslassen des Frühstücks in prospektiven Langzeituntersuchungen mit einer höheren Gewichtszunahme und einem Anstieg des Risikos für Diabetes, Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert [112]. Interventionsstudien mit unterschiedlicher Dauer liefern weitere Belege dafür, dass das Auslassen der Frühstück- und/oder Mittagsmahlzeit keine durchweg positiven Auswirkungen auf die Körpergewichtsregulation und den Glukosestoffwechsel hat [107, 113–116]. Demgegenüber führten das Auslassen der Abendmahlzeit und der Verzehr dreier Mahlzeiten bis zum frühen Nachmittag im Vergleich zu einem isokalorischen Frühstück-Mittag-Abendessen-Protokoll zu einer Verbesserung von Insulinsensitivität,  $\beta$ -Zellantwort, Blutdruck und Appetit [117, 118].

Der Einfluss des Zeitpunktes der Mahlzeiteneinnahme auf das Körpergewicht und das kardiovaskuläre und metabolische Risiko ist zum einen durch zirkadiane Unterschiede im Stoffwechsel (z. B. im Hinblick auf die Insulinsensitivität) erklärt. Auf der anderen Seite benutzt die zirkadiane Uhr die Nahrungszufuhr als Zeitgeber, weshalb der Zeitpunkt der Mahlzeiten mithilfe von sog. Clock-Genen und clockkontrollierten Genen Einfluss auf die Energiebilanz und das metabolische Risiko haben kann [119]. Erfolgt die Nahrungsaufnahme entgegen den natürlichen zirkadianen Rhythmen vorwiegend abends oder in der Nacht, wie z. B. unter Weglassen der Frühstücksmahlzeit, führt dies zu einer geringeren postprandialen Thermogenese sowie zu einer höheren postprandialen Glykämie und Insulinantwort [120]. Werden Lebensmittel mit niedrigem glykämischen GI am Morgen verzehrt, führt dies zu einer größeren Verbesserung der Glykämie, als wenn sie am Abend verzehrt werden [121].

Darüber hinaus begünstigt ein langes tägliches Zeitfenster, in dem Energie zugeführt wird, unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, eine Gewichtszunahme [106]. Eine Reduktion des täglichen Zeitfensters, in dem gegessen wurde, von über 14 Stunden auf 10–12 Stunden führte bei sonst unveränderter Ernährung zu einem Gewichtsverlust [122].

Intermittierendes Fasten ist ein populäres Konzept zur Gewichtsabnahme, das auf größeren Zyklen der Nahrungsrestriktion basiert, die nicht das Auslassen einer einzelnen Mahlzeit betreffen, sondern eine stark reduzierte Kalorienzufuhr (0 bis <25% des Energiebedarfs) jeden 2. Tag oder 2–3 Mal die Woche vorsehen. Intermittierendes Fasten hat in Abhängigkeit von der Frequenz der Fastentage eine deutliche Gewichtsreduktion zur Folge, die sich jedoch nicht von dem Erfolg einer Reduktionsdiät mit kontinuierlicher Energierestriktion unterscheidet [123–126]. Die Auswirkungen dieser negativen Energiebilanz führen je nach Höhe der Ausgangswerte zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Senkung von kardiometabolischen Risikofaktoren.

Es wird befürchtet, dass intermittierendes Fasten die Variabilität der Glykämie verstärkt, indem es das Risiko sowohl für Hypoglykämien als auch für postprandiale Hyperglykämien verstärken könnte [127, 128]. Die fehlende Überlegenheit von intermittierendem Fasten gegenüber einer kontinuierlichen, moderaten Kalorienrestriktion sowie die fehlenden Studien zu den Risiken und Langzeitergebnissen bei Probanden mit T1Dm machen eine Empfehlung für intermittierendes Fasten unmöglich.

## Empfehlungen für das Körpergewicht

### Empfehlung

- Personen mit T1Dm und Normalgewicht sollen ein normales Körpergewicht beibehalten.
- Die Studienlage reicht nicht aus, um Personen mit T1Dm und Übergewicht generell eine Gewichtsreduktion zu empfehlen. Die Empfehlung zur Gewichtsreduktion kann aber beim Vorliegen von Begleiterkrankungen oder einer Insulinresistenz sinnvoll sein (z. B. sekundäre Dyslipoproteinämie, Bluthochdruck, Steatohepatitis etc.).
- Dabei sollten die Nahrungsqualität und mögliche Hypoglykämien insbesondere bei low-carb-Diäten beachtet werden, auch können Essstörungen resultieren.

### Kommentar

Ein höherer BMI ist mit makrovaskulären Erkrankungen und Retinopathie bei T1Dm verknüpft [5, 6]. Es gibt keine evidenzbasierten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Gewicht und glykämischer Kontrolle bei T1Dm zeigen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem T1Dm bei gleichzeitiger Insulinresistenz oder parallel vorliegendem Metabolischem Syndrom eine Gewichtsabnahme ähnliche Effekte zeigt wie beim T2Dm [77, 82, 122].

Daher ist eine Gewichtsreduktion bei adipösen T1Dm-Patienten im Rahmen einer Ernährung mit einer geringen Kaloriendichte, aber hoher Nahrungsqualität wahrscheinlich sinnvoll, insbe-

sondere, wenn vorwiegend eine bauchbetonte Fettverteilung reduziert wird.

Very-low-carb-Diäten, Formuladiäten oder Intervallfasten können das Hypoglykämierisiko erhöhen und sollten daher nur unter engmaschiger Anpassung des Insulinschemas angewendet und mit dem Diabetesteam besprochen werden

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz zur Überlegenheit eines Ernährungskonzepts (z. B. low carb oder low fat) bezüglich der Gewichtsreduktion bei T1Dm. Bezüglich der Mahlzeitenfrequenz wird auf den Textabschnitt „Mahlzeitenfrequenz und Meal Timing“ verwiesen.

Gerade bei den eher jüngeren T1Dm-Patienten ist der Patientenwunsch nach Gewichtsreduktion kritisch gegen das Risiko abzuwägen, eine Essstörung zu bedienen oder zu entwickeln. Patientinnen sind dafür verglichen mit männlichen T1Dm-Patienten besonders vulnerabel [129]. Eine Befragungsstudie an 34 normal- und übergewichtigen T1Dm-Patienten zeigte, dass Maßnahmen zum Gewichtsmanagement und zur Stoffwechselkontrolle sich oftmals widersprechen. Daraus können Konfliktpotenzial und Incompliance resultieren [130].

Eine bariatrische Chirurgie als Methode zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit T1Dm ist kritisch zu bewerten und muss im Einzelfall mit dem Adipositas-Team und dem Diabetes-Team abgestimmt werden.

Gewichtsreduktion bei adipösen T1Dm-Patienten als Nebeneffekt einer generell metabolisch vorteilhaften Ernährung ist wahrscheinlich vertretbar, insbesondere wenn vorwiegend viszerale Fettdepots abgebaut werden. Die Datenlage dazu ist aber unzureichend. Very-low-carb-Diäten oder Intervallfasten können das Hypoglykämierisiko erhöhen und sollten daher nur unter engmaschiger Anpassung des Insulinschemas angewendet werden.

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Eine Studie verglich eine Gewichtsreduktionsdiät Low carb/high fat versus High carb/low fat, hier zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf das HbA<sub>1c</sub> [131].

Beobachtungsstudien bzw. Studien an kleinen Probandenzahlen zum Verzehr ungesättigter Fettsäuren, n-9-Fettsäuren oder Olivenöl erbrachten bisher noch keine belastbare Basis für konkrete Empfehlungen.

In einer spanischen Beobachtungsstudie war eine Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs)/gesättigte Fettsäuren (SFAs) >0,4 und einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFAs)/SFAs > 1,5 mit nahezu optimalen Zielen der Stoffwechselkontrolle und einer Verringerung des Risikos für das Auftreten diabetischer Komplikationen verbunden [132].

Dieses wird unterstützt durch eine weitere RCT die zeigen konnte, dass eine vermehrte Aufnahme von MUFAs zur Verbesserung der Glykämie führt. Eine 10%ige Steigerung der n-9-red cell phospholipid fatty acids (RCFAs) war demnach mit einer Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> um 0,64% verbunden [133]. Passend dazu konnte auch in einer RCT gezeigt werden, dass die akute Glykämie nach Olivenöl günstiger ausfiel als nach Butter [134].

## Ernährungsweisen zum Gewichtserhalt

### Empfehlung

- Es gibt keine spezielle Empfehlung für den Gewichtserhalt bei T1Dm.

### Kommentar

Studien zur optimalen Ernährungsweise zum Gewichtserhalt bei T1Dm liegen nicht vor. Die Empfehlungen sollten sich an den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für gesunde Personen orientieren, jedoch ohne dass ein spezieller Anteil von Makronährstoffen definiert werden kann.

Ernährungsinterventionsstudien ohne Gewichtsreduktion unterschieden sich im metabolischen Outcome. Mit mediterraner Diät (n = 96) verbesserte sich das Lipidprofil, mit Low-Fat-Diät (n = 10) auch die bei T1Dm-Patienten reduzierte Insulinsensitivität [135].

Kohlenhydratreduktion kann in Einzelfällen und bei moderater Anwendung sicher und nebenwirkungsarm, aber ohne besonderen Nutzen sein (Case Report) [136]. Bei Nutzung kurzwirksamer Insuline ist unter „low-carb“ jedoch das Hypoglykämierisiko erhöht [137]. Andere Studien zeigen demgegenüber auch eine Reduktion des Hypoglykämierisikos unter selbst starker Kohlenhydratreduktion (< 50g; n = 10; 1 Woche). Die Aussagekraft der Ketonurie als Indikator des Insulinmangels ist dabei eingeschränkt [138]. Auch die Wirksamkeit von Notfall-Glukagon ist infolge des geringeren Lebergehalts an Glykogen herabgesetzt [139].

Kohlenhydratreiche Diäten sind bei Anpassung der Insulingabe ohne Vor- oder Nachteil (n = 9; 4 Wochen) [140], werden im Fall einer ballaststoffreichen Variante mit geringerem Insulinbedarf beantwortet (n = 10; 4 Wochen) [141], können aber andererseits – auch bei starker körperlicher Aktivität – mit einer Verschlechterung der Stoffwechsellage verbunden sein (n = 7; 3 Wochen) [142].

Qualitative Unterschiede von Kohlenhydraten beeinflussen bei T1Dm den Glukoseanstieg. Komplexe Kohlenhydrate sollten dabei zur Therapieoptimierung genutzt werden (n = 12, einmalige Akuttestung von Reis vs. Pastasorten) [143]. Der Nutzen einer GLYX-Diät ist jedoch limitiert (n = 11; 12 Wochen, keine Kontrollgruppe) [144]. Wie auch bei Gesunden und T2Dm zeigen lösliche Ballaststoffe (z. B. Guar) keinen langfristigen Nutzen in Bezug auf die glykämische Kontrolle (n = 8; 4 Monate), sind aber aus anderen metabolischen Gründen als Bestandteile natürlicher Lebensmittel dennoch empfehlenswert [145].

Kurzfristige Interventionen mit dem Ziel, einen Gewichtsanstieg zu vermeiden, z. B. über Very Low Calorie Diet (VLCD)-Tage oder kurzfristiges intermittierendes Fasten (8:16), bedürfen einer individuellen kontinuierlichen Glykämiekontrolle, um die Eignung der angewendeten Insulindosierungsstrategie für solche Tage sicherzustellen bzw. diese zu optimieren.

## Ernährungsaspekte bei geriatrischen Patienten

### Empfehlung

- Für ältere oder geriatrische Personen mit T1Dm gelten keine speziellen Ernährungsempfehlungen.
- Die Ziele in der Ernährungstherapie weisen häufig einen anderen Schwerpunkt auf und adressieren weniger stark die Glykämie, sondern fokussieren sich auf den Erhalt der Selbstständigkeit und bei geriatrischen Patienten auf die Vermeidung von Mangelernährung und Hypoglykämien.
- Die Empfehlungen einer bedarfsdeckenden Eiweißzufuhr (mind. 1 g/kg KG/d) und das Halten eines normalen bis leicht übergewichtigen BMI sind Basismaßnahmen, die der Empfehlung für die Allgemeinbevölkerung entsprechen und die auch für diese Personengruppe gelten.

### Kommentar

Grundsätzlich unterscheiden sich die Ernährungsempfehlungen für ältere Menschen mit T1Dm nicht von denen für ältere Stoffwechself gesunde oder jüngere Menschen mit T1Dm. Gleichzeitig gelten für geriatrische Patienten mit T1Dm die allgemeinen Ernährungsempfehlungen für geriatrische Patienten. Insbesondere bei funktionell abhängigen Patienten sind die Folgen einer Mangelernährung im Alter gravierend und sollten auch bei Patienten mit T1Dm fokussiert werden. So verstärkt der mit einem Gewichtsverlust verbundene Verlust von Muskelmasse die altersbegleitende Sarkopenie und Gebrechlichkeit und begünstigt dadurch Behinderungen und Einbußen der Selbstständigkeit.

Die S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes im Alter“ enthält sehr ausführliche Empfehlungen auch zur Ernährungstherapie von älteren Personen mit Dm im Allgemeinen. Darin wird verdeutlicht, dass sich Therapieziele – auch in Bezug auf die Ernährung – bei älteren und insbesondere geriatrischen Patienten häufig verändern können, aber nicht müssen. Funktionalität und Erhalt der Selbstständigkeit stehen im Vordergrund.

Es konnte zwar auch bei älteren Menschen durch eine beabsichtigte Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Insulinsensitivität erreicht werden [146], allerdings soll bei älteren Menschen mit Übergewicht oder Adipositas aufgrund des Mangelernährungsrisikos auf strenge Diätvorschriften verzichtet werden. Diätvorschriften, die die Nahrungsaufnahme limitieren können, sind potenziell schädlich und sollten vermieden werden. Sollte eine Gewichtsabnahme erwogen werden, sollten die Diätmaßnahmen, wenn immer möglich, mit körperlicher Aktivität kombiniert werden und die bedarfsdeckende Eiweißaufnahme im Fokus haben. Ein signifikanter Anstieg der Mortalität fand sich bei über 65-Jährigen erst ab einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m<sup>2</sup> [146]. Einschränkungen des Verzehrs gewohnter und lieb gewonnener Lebensmittel führen zu einer Verminderung der subjektiv empfundenen Lebensqualität. Insbesondere bei Personen im hohen Lebensalter ist dieser Aspekt von entscheidender Bedeutung.

Das Risiko für eine potenzielle Mangelernährung liegt vor bei anhaltender reduzierter Nahrungsaufnahme (ca. < 50 % des Bedarfs für mehr als 3 Tage) oder wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen, die entweder die Essmenge reduzieren

oder den Energie- und Nährstoffbedarf nennenswert erhöhen. Das Risiko der Mangelernährung kann z. B. mittels MNA oder der entsprechenden Kurzform (SF-MNA) erfasst werden, beide Screeningmethoden sind gut evaluiert [147, 148]. Bei untergewichtigen Patienten sollten die Ursachen geklärt und, wenn möglich, behoben werden.

Die Ernährungstherapie sollte sich auch auf die Vermeidung von Hypoglykämien fokussieren, wobei zunächst die Medikamentenanpassung im Vordergrund steht.

Für weitere Ausführungen insbesondere für Personen mit Diabetes in Pflegeeinrichtungen und bei Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung wird auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes im Alter“ und die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ verwiesen (DDG 2018, DGEM 2013).

Aufgrund der Komplexität der häufig multimorbiden geriatrischen Patienten sollten Planung und Umsetzung krankheitsspezifischer Ernährungsweisen im Bedarfsfall durch ein multiprofessionelles Team unter Einbeziehung von ernährungsspezifischem Sachverstand erfolgen.

## Ernährungsaspekte spezieller Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel

### Zuckergesüßte Getränke

#### Empfehlung

- Außer im Rahmen der Therapie einer Hypoglykämie sollten Personen mit T1Dm die Zufuhr zuckergesüßter Getränke minimieren.

#### Kommentar

Vergleichbar zur Evidenz für die Aufnahme von Saccharose und Fruktose bei Personen mit T1Dm ist auch die Datenlage zur Zufuhr von zuckergesüßten Getränken speziell für diese Patientengruppe begrenzt, sodass auch dazu auf Empfehlungen zurückgegriffen werden muss, die für die Allgemeinbevölkerung bzw. allgemein für Personen mit Diabetes ausgesprochen werden. Laut der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie der amerikanischen Diabetesgesellschaft wird von der Aufnahme von zuckergesüßten Getränken für Personen mit Diabetes dringend abgeraten und so oft wie möglich ein Ersetzen mit Wasser empfohlen, um den Blutglukosespiegel und das Körpergewicht zu kontrollieren und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Fettleber zu reduzieren (Evidenzgrad B) [3, 5]. Die britische Diabetesgesellschaft stimmt einer Reduktion des Konsums zuckergesüßter Getränke zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos zu, bewertet die Evidenz zur Zufuhrreduktion zuckergesüßter Getränke allerdings nur als gering (Grad 2) [6].

Für die Allgemeinbevölkerung wird eine geringe Zufuhr zuckergesüßter Getränke u. a. wegen ihres hohen Energiegehalts und des daraus resultierenden Risikos für Übergewicht empfohlen. Eine Limitation zuckergesüßter Getränke ist empfehlenswert, da sie zu einer erhöhten Mikronährstoffdichte und einer reduzierten Zuckeraufnahme beiträgt [149]. Auch speziell für Kinder und

Jugendliche – unabhängig von ihrem Diabetesstatus – werden eine Minimierung der Zufuhr zuckergesüßter Getränke und ein Ersetzen durch Wasser oder ungesüßte Milchgetränke/-produkte empfohlen [149]. Die Höchstmenge für diese Altersgruppe sollte laut der American Heart Association bei etwa maximal 237 ml pro Woche liegen [149].

Für Personen mit T1Dm liegen Daten für Kinder und Jugendliche aus 2 Beobachtungsstudien vor. Die Diabetes Autoimmunity Study in the Young beobachtete 1839 Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten genetischen Risiko für T1Dm über eine mittlere Dauer von 10,2 Jahren. Bei Studienteilnehmern mit einem Hochrisiko-Humane Leukozytenantigen (HLA)-Genotyp, nicht aber bei denjenigen mit einem niedrigen oder mittleren Risiko für T1Dm war die Progression von der Inselautoimmunität zum T1Dm mit einer erhöhten Zufuhr zuckergesüßter Getränke assoziiert [150]. Basierend auf Querschnittsanalysen der SEARCH for Diabetes in Youth Study wurde gezeigt, dass bei Kindern und Jugendlichen mit manifestem T1Dm eine höhere (mindestens eine Portion pro Tag) im Vergleich zu keiner Zufuhr zuckergesüßter Getränke mit höheren Konzentrationen an Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Plasma-Triglyzeriden assoziiert war. Diese Assoziationen waren jedoch teilweise erklärbar durch Adjustierung mit dem BMI, die Zufuhr gesättigter Fettsäuren und von Ballaststoffen. Keine Assoziation zeigte sich zwischen der Zufuhr zuckergesüßter Getränke und HbA<sub>1c</sub>-Wert, Blutdruck und HDL-Cholesterin [151, 152]. Eine hohe Zufuhr zuckergesüßter Getränke könnte somit bei Kindern und Jugendlichen mit T1Dm negative Effekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil haben, sodass eine Minimierung der Zufuhr gefördert werden sollte [151].

### Alkohol

#### Empfehlung

- Menschen mit T1Dm sollten den Umfang des Alkoholgenusses begrenzen auf die für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mengen. Ein mäßiger, risikoarmer Alkoholgenuss ist mit einer guten Stoffwechseleinstellung und Diabetesprognose vereinbar.
- Menschen mit Diabetes mit einem riskanten Alkoholkonsum bzw. einer Alkoholabhängigkeit sollen über die Gefahren des Alkohols speziell auch in Bezug auf eine verschlechterte Stoffwechseleinstellung sowie die Gefahr von Folgeerkrankungen aufgeklärt werden.
- Es sollte allgemein darauf hingewiesen werden, dass bei Genuss größerer Alkoholmengen das Risiko für schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien ansteigt und dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholgenusses und Anheben des Zielblutzuckers zur Nacht reduziert wird.

#### Kommentar

Menschen mit Diabetes sollten über die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf den Blutzuckerspiegel beraten und, wenn Alkohol konsumiert wird, zu einem risikoarmen Konsum angehalten werden. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. (DHS) gibt als Grenzwerte für einen risikoarmen Konsum 12 g Alkohol pro Tag bei Frauen und 24 g Alkohol pro Tag bei Männern an. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert einen Konsum von 10 g

Alkohol pro Tag bei Frauen und 20 g Alkohol pro Tag für Männer als risikoarm. Diese Mengen gelten auch für Menschen mit T1Dm.

Der Genuss von Alkohol kann die Blutglukosegegenregulation beeinträchtigen und somit das Risiko für Unterzuckerungen erhöhen. Bei etwa jeder 5. schweren Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, ist die Ursache Alkoholkonsum. Der Haupteffekt von Alkohol dürfte jedoch in der Bewusstseins Einschränkung liegen, die zu einer eingeschränkten Wahrnehmung von Unterzuckerungen führt und Betroffene daran hindert, angemessen zu reagieren. Zu dieser Fragestellung liegt ein systematisches Review aus dem Jahr 2018 vor [153]. Es wurden insgesamt 13 Studien (RCT und Beobachtungsstudien) ausgewertet.

Acht Studien berichteten, dass Ethanol – unabhängig von der intravenösen oder oralen Verabreichung – mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einhergeht, die mit einer Abnahme der Plasmaglukose, einer beeinträchtigten Gegenregulationsreaktion, einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und einer beeinträchtigten kognitiven Funktion verbunden war.

Fünf Studien konnten kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien nachweisen. Keine der Studien untersuchte Präventionsstrategien für ethanolinduzierte Hypoglykämien. Empfehlungen von 13 Diabetesverbänden wurden aufgenommen. Alle Verbände empfehlen, Ethanol nur bei Nahrungsaufnahme zu konsumieren. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien zeigte, dass die Aufnahme von Ethanol das Risiko einer Hypoglykämie bei Patienten mit T1Dm erhöhte. Die Evidenz zur Vorbeugung von ethanolinduzierter Hypoglykämie ist jedoch spärlich, und weitere Untersuchungen sind erforderlich, um evidenzbasierte Empfehlungen zu erstellen.

Der übermäßige Konsum von Alkohol beeinträchtigt die Diabetes therapie. Patienten mit übermäßigem oder riskantem Alkoholkonsum setzen weniger häufig Therapieempfehlungen zu Bewegungsverhalten, Ernährung, Medikamenteneinnahme, Blutzuckerselbstkontrolle oder regelmäßiger HbA1c-Wert-Kontrolle um. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang: Je höher die Trinkmenge, desto seltener werden Therapieempfehlungen umgesetzt.

Laut der S2k-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes soll bei Menschen mit Diabetes regelmäßig – mindestens 1 × im Jahr – der Alkoholkonsum erhoben werden, und bei einem riskanten Alkoholkonsum sollen Hilfsangebote gegeben werden.

## Nahrungsergänzungsmittel

### Empfehlung

- Personen mit T1Dm sollten ihren Nährstoffbedarf durch eine ausgewogene Ernährung decken. Eine Routine-Supplementation mit Mikronährstoffen wird nicht empfohlen.

### Kommentar

Die amerikanische und die kanadische Diabetesgesellschaft fassen die Evidenz zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln allgemein für Personen mit Diabetes wie folgt zusammen: Es besteht keine klare Evidenz, dass eine Supplementation mit Vitaminen, Mineralstoffen (bspw. Chrom oder Vitamin D), Kräutern oder Gewürzen (bspw. Zimt oder Aloe Vera) die Stoffwechseleinstel-

lung bei Personen ohne zugrunde liegende Ernährungsdefizite verbessert, und sie wird nicht allgemein zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle empfohlen. Eine Routine-Supplementation mit Antioxidantien (bspw. Vitamin E, C oder Carotin) wird aufgrund eines mangelnden Wirksamkeitsnachweises sowie wegen Bedenken bezüglich der langfristigen Sicherheit nicht empfohlen. Eine Multivitamin-Supplementation könnte allerdings bei speziellen Gruppen wie z. B. schwangeren oder stillenden Frauen, älteren Individuen, Vegetariern oder Personen mit einer extrem kalorienarmen oder kohlenhydratarmen Ernährung notwendig sein [5]. Statt der generellen Empfehlung einer Routinegabe von Nahrungsergänzungsmitteln sollen Personen mit Diabetes ermutigt werden, ihren Nährstoffbedarf durch eine ausgewogene Ernährung zu decken [7].

Speziell für Personen mit T1Dm gibt es wissenschaftliche Erkenntnisse zur Supplementation mit Vitamin D, PUFAs, Chrom, Zink, Magnesium und Eisen.

Zur Supplementation mit PUFAs fasst ein systematisches Review und Metaanalyse die Daten aus 7 Beobachtungsstudien bei Personen mit präklinischem und klinischem T1Dm zusammen [99]. Die Evidenz, dass PUFAs vor präklinischem T1Dm schützen, wurde als „gering“ eingestuft, wenn Interventionen sowohl während der Schwangerschaft als auch im frühen Lebensalter der Kinder zusammengefasst wurden. Eine Subanalyse, basierend auf einer Studie, zeigte jedoch, dass eine Supplementation mit n-3-PUFAs im Kleinkindalter das Risiko eines präklinischen T1Dm reduzieren könnte. Eine Supplementation mit PUFAs war nicht mit einer Risikoreduktion für klinischen T1Dm in Kindern assoziiert [154].

Eine Kohortenstudie basierend auf 59 Kindern mit neu manifestiertem T1Dm, die die Effekte einer 12-monatigen Co-Supplementation von n-3-PUFAs und Vitamin D untersucht, ergab eine Verbesserung von Surrogatparametern der endogenen Insulinsekretion in der Gruppe der co-supplementierten Kinder vs. der nur mit Vitamin D supplementierten Kinder bei einer Reduktion der nutritiven Zufuhr von Arachidonsäure vor dem Hintergrund einer mediterranen Ernährung [155].

Bei Personen mit T1Dm ist Vitamin D das am häufigsten untersuchte Nahrungsergänzungsmittel. Die Serumkonzentrationen von Vitamin D sind bei Patienten mit T1Dm niedriger als bei Kontrollen, jedoch ist noch unklar, ob der Vitamin-D-Mangel ein Auslöser oder Folge der Autoimmunkrankheit ist [156, 157]. Die Effekte einer Vitamin-D-Supplementation auf das T1Dm-Risiko im Kleinkindalter wurden in 2 Metaanalysen und einem Review untersucht, die sich in den eingeschlossenen Studien z. T. überschneiden [157–159]. Die Studienlage zur Frage, ob eine pränatale Supplementation mit Vitamin D das Risiko für T1Dm im späteren Leben des Kindes beeinflusst, ist unzureichend [157, 158]. Beobachtungsstudien zufolge scheint eine Vitamin-D-Gabe im Säuglings-/Kleinkindalter mit einem reduzierten Risiko für T1Dm assoziiert zu sein [157–159]. Diesem Zusammenhang könnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung unterliegen – eine höhere Vitamin-D-Gabe ist mit einem niedrigeren Risiko für T1Dm assoziiert –, und der Zeitpunkt der Supplementation – ein niedrigeres T1Dm-Risiko lag bei einer Supplementation mit 7–12 Monaten vs. 0 und 6 Monaten vor – könnte zusätzlich entscheidend sein [159]. Zwei Beobachtungsstudien weisen zudem darauf hin, dass auch bei jungen Erwachsenen eine Gabe von Vitamin D einen pro-



tektiven Effekt auf das Risiko für T1Dm haben könnte [157]. Die Evidenz aus Interventionsstudien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Effekt einer Supplementation mit Vitamin D zur Behandlung bei manifestem T1Dm wird in einem systematischen Review und zwei Reviews zusammengefasst. Auch danach sind die Ergebnisse widersprüchlich, und eine Vitamin-D-Supplementation zeigt nur in manchen Studien eine protektive Wirkung auf die  $\beta$ -Zellfunktion und die glykämische Kontrolle [157, 160, 161]. Bezogen auf Vitamin D könnte somit die aktuelle Empfehlung lauten, dass Personen mit einem hohen genetischen Risiko für T1Dm einen Vitamin-D-Mangel durch eine angemessene Supplementation vermeiden sollten die Evidenz für eine Verabreichung höherer Dosen an Vitamin D jedoch unzureichend ist [160].

In einer Fall-Kohorten-Studie mit 257 Kindern mit T1Dm wurde die Fragestellung untersucht, ob eine Eisensupplementation während der Schwangerschaft und in den ersten 18 Lebensmonaten mit einem erhöhten Risiko für T1Dm im Kindesalter assoziiert ist. Geschlussfolgert wurde, dass eine maternale Supplementation mit Eisen keine Assoziation, jedoch eine Supplementation im Säuglings-/Kleinkindalter eine inverse Assoziation mit dem Risiko für T1Dm zeigt [162].

Die Serumkonzentrationen der Spurenelemente Chrom, Zink und Magnesium sind bei Personen mit T1Dm im Vergleich zu Kontrollpersonen niedriger. Beobachtungsstudien zeigen Korrelationen zwischen niedrigeren Serumkonzentrationen dieser Spurenelemente und einer schlechteren glykämischen Kontrolle bei Personen mit T1Dm, sodass eine Supplementation die Verbesserung der metabolischen Kontrolle unterstützen könnte. Zur Formulierung einer klaren Empfehlung sind jedoch weitere Studien notwendig [163]. Für das Spurenelement Zink wurden ein weiteres systematisches Review, eine Metaanalyse sowie ein Review identifiziert. Ersteres umfasst 25 Studien, 3 davon mit Personen mit T1Dm. Die 2 Fallkontrollstudien zeigen eine erhöhte Zinkkonzentration der Erythrozyten sowie eine reduzierte Lipidperoxidation nach Zinksupplementation, und die randomisierte, doppelblinde Studie weist einen Effekt der Zinksupplementation auf den Lipidstoffwechsel nach [164]. In einem Review wird eine Supplementation mit Zink als mögliche Maßnahme zur Verbesserung der Blutglukosekontrolle und des Lipidstoffwechsels bei Personen mit T1Dm beschrieben, jedoch aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Humanstudien auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen [165].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Evidenz zur Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Personen mit T1Dm heterogen und unzureichend ist. Die amerikanische und die kanadische Fachgesellschaft sprechen keine allgemeine Empfehlung zur Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung aus. Einzig der Ausgleich eines nutritiven Vitamin-D-Mangels bei Personen mit einem hohen genetischen Risiko für T1Dm könnte risikominimierend wirken. Eine ausgewogene Ernährung bietet im Allgemeinen eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen.

## Probiotika

### Empfehlung

- Angesichts der aktuellen Studienlage kann keine Empfehlung zur Einnahme von Probiotika zur Prävention bzw. Therapie des T1Dm ausgesprochen werden.

### Kommentar

In Deutschland gelten als Probiotika „definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und hierbei positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“ [166].

Vorrangig werden die Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* für die Formulierung in Probiotika verwendet. Des Weiteren kommen spezifische Milchsäure produzierende Arten anderer Gattungen, z. B. *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus* oder auch probiotische Hefen (*Saccharomyces boulardii*) zum Einsatz. Die Dosis variiert dabei zwischen 10<sup>8</sup> und 10<sup>11</sup> koloniebildenden Einheiten, und der Einsatz o. g. Gattungen bzw. Arten gilt als sicher [167].

Probiotika werden in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel klassifiziert. Die Hersteller haben dabei rechtlich die Freiheit über Dosis, verwendete Stämme bzw. beliebige Kombinationen (Mehrstammpräparate) sowie eventuelle Zusätze (Vitamine, Präbiotika etc.). Gesundheitsbezogene Angaben bzw. Angaben zur Verringerung eines Krankheitsrisikos sind für Probiotika unzulässig, die Verbesserung einer Laktoseintoleranz und die Verringerung von Infektionen ausgenommen (EG 1924/2006).

Das Darmmikrobiom und das Immunsystem sind eng miteinander verflochten [168]. Die immunmodulierende Wirkung der Darmmikrobiota bzw. deren Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren, insbesondere Butyrat, zeigt sich unter anderem in ihrer Auswirkung auf regulatorische T-Zellen [169, 170], den Entzündungsstatus [169] und die Funktion der Darmbarriere [171]. Bei Untersuchungen von Probanden mit diagnostiziertem T1Dm wurde in mehreren Studien eine geringere Diversität des Mikrobioms, verglichen mit gesunden Probanden, festgestellt [172–174]. In der Zeit unmittelbar vor bzw. bei Einsetzen der Beta-Zell-Autoimmunität wurde bei den Probanden, im Vergleich zur Kontrollgruppe, wiederholt ein höherer Anteil von *Bacteroides* beobachtet [175–178]. Das von *Bacteroides* produzierte Lipopolysaccharid (LPS) zeigte bei zu Autoimmunerkrankung neigenden Kindern eine immuninhibierende Wirkung (gemessen an der Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4)- und NF- $\kappa$ B-Aktivität) [179]. Die aktuelle Studienlage legt außerdem nahe, dass eine Assoziation zwischen verringerter Produktion an kurzkettigen Fettsäuren, insbesondere Butyrat, durch das Mikrobiom und einem erhöhten Risiko, an T1Dm zu erkranken, besteht [172, 179, 181]. Dies führt zu der Hypothese, dass Störungen des Darmmikrobioms mit der Pathogenese der Beta-Zell-Autoimmunität und des T1Dm assoziiert sind [181, 182].

Um zu überprüfen, inwiefern sich eine Probiotikazufuhr präventiv auf die Entwicklung einer Beta-Zell-Autoimmunität auswirkt, wurden Studien mit genetisch prädisponierten Kindern vor dem Ausbruch der Autoimmunität, vorrangig im Säuglings- und Kleinkindalter, durchgeführt [183, 184]. In der prospektiven, lon-

itudinalen, multizentrischen Kohorte „Environmental Determinants of Diabetes in the Young“ (TEDDY) wurde die Probiotikaeinnahme prä- und postnatal bei 7473 Säuglingen/Kindern mit genetischer Prädisposition zu T1Dm erhoben. Eine frühe Probiotikazufuhr im Säuglingsalter (0–27 Tage postnatal) könnte demnach das Erkrankungsrisiko bzgl. Beta-Zell-Autoimmunität bei Kindern mit hohem Risikogenotyp (HLA-DR3/4) senken [183]. Andererseits konnte im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie die Probiotikagabe im Säuglingsalter nicht mit der Entwicklung einer Beta-Zell-Autoimmunität assoziiert werden [184].

Ergänzend zur präventiven Forschung zur Beta-Zell-Autoimmunität gibt es auch Untersuchungen, inwiefern sich eine Probiotikaeinnahme bei bereits manifestem T1Dm auswirkt. Eine achtwöchige Synbiotikagabe (*Lactobacillus sporogenes* GBI-30 mit Maltodextrin und Fruktooligosacchariden) bei 50 Probanden (4–18 Jahre alt) mit diagnostiziertem T1Dm führte zu einer Verbesserung der Nüchternblutglukose, des HbA<sub>1c</sub>-Werts, von hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) und der totalen antioxidativen Kapazität (TAC) [185].

Bei einer weiteren Interventionsstudie wurde überprüft, ob es bei einer dreimonatigen Supplementation mit *Lactobacillus rhamnosus* GG bei an T1Dm-Erkrankten zu einer verstärkten Immunfunktion infolge einer Influenzaimpfung kommt. Es konnte keine Verbesserung der humoralen Immunantwort festgestellt werden, allerdings wurde durch die Supplementation eine antiinflammatorische Wirkung induziert [186].

Bei einer Probiotikasupplementation gibt es außerdem folgende Punkte zu bedenken: Zum einen können Probiotika Antibiotikaresistenzen in mobilen Genen aufweisen, die durch interbakteriellen Austausch auf andere, möglicherweise pathogene Bakterien übertragen werden können [187]. Die Untersuchung diverser handelsüblicher Probiotika ergab, dass die getesteten probiotischen Bakterien gegen mehrere verschiedene Breitbandantibiotika resistent waren [188]. Zum anderen kann es in seltenen Fällen bei einer geschwächten Darmbarrierefunktion bei kritisch Kranken zu einer Translokation der supplementierten Mikroorganismen kommen [189]. Hinzu kommt, dass in vielen Studien, in denen die Einnahme von Probiotika getestet wird, mögliche Nebenwirkungen nicht erfasst werden.

Einen kausalen Zusammenhang zwischen der Darmmikrobiota und der Pathogenese von Beta-Zell-Autoimmunität zu finden erweist sich als schwierig. Das liegt einerseits an der hohen Heterogenität der Gattungen bzw. Arten eingesetzter Probiotika, der Studienpopulationen sowie der Untersuchungsparameter, andererseits an der Individualität und Komplexität des Mikrobioms. Neue Erkenntnisse zeigen außerdem bei einer Probiotikagabe eine vom indigenen Mikrobiom abhängige personen-, stamm- und regionsspezifische Kolonisationsresistenz, die einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit eines Probiotikums nehmen kann [190]. Insgesamt gibt es Indizien, die darauf hinweisen, dass eine Probiotikazufuhr bei der Prävention bzw. Therapie von Insel-Autoimmunität und T1Dm hilfreich sein könnte. Allerdings kann bei der aktuellen Studienlage noch keine Empfehlung zur Einnahme von Probiotika zur Prävention bzw. Therapie des T1Dm ausgesprochen werden.

## Interessenkonflikt

Diana Rubin: Honorar Vortragstätigkeit: DGVS und Kaiserin-Friedrich-Stiftung  
 Anja Bovy-Westphal: keine  
 Stefan Kabisch: Honorare und Reisekosten durch Sanofi, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim und Lilly; Reisekosten und Forschungsförderung durch J. Rettenmaier & Söhne, Holzmühle; weitere Forschungsförderung durch Beneo Südzucker und California Walnut Commission  
 Peter Kronsbein: keine  
 Karsten Müssig: keine  
 Marie-Christine Simon: keine  
 Astrid Tombek: keine  
 Katharina Weber: keine  
 Thomas Skurk: Honorar Vortragstätigkeit: Novo Nordisk

## Literatur

- [1] Beck J, Greenwood DA, Blanton L et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Educ* 2020; 46: 46–61
- [2] Beck J, Greenwood DA, Blanton L et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2017; 40: 1409–1419
- [3] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [4] Ausschuss Ernährung der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Stellungnahme des Ausschuss Ernährung der DDG zum Consensus Report: Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes. Im Internet (Stand: 12.06.2023): [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/06\\_Gesundheitspolitik/01\\_Stellungnahmen/2019/20190927\\_Ausschuss\\_Ernaehrung\\_DDG\\_Stellungnahme\\_zu\\_den\\_ADA\\_Ernaehrungsempfehlungen.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/01_Stellungnahmen/2019/20190927_Ausschuss_Ernaehrung_DDG_Stellungnahme_zu_den_ADA_Ernaehrungsempfehlungen.pdf)
- [5] American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S48–S65
- [6] Dyson PA, Twenefour D, Breen C et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2018; 35: 541–547
- [7] Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1): S45–S55
- [8] Kröger J, Siegmund T, Schubert-Olesen O et al. AGP-Fibel Ernährung. Mit CGM postprandiale Glukoseverläufe analysieren. Mainz: Kirchheim + Co; 2020
- [9] Scavone G, Manto A, Pitocco D et al. Effect of Carbohydrate Counting and Medical Nutritional Therapy on Glycaemic Control in Type 1 Diabetic Subjects: A Pilot Study. *Diabet Med* 2010; 27: 477–479
- [10] Smart CE, King BR, McElduff P et al. In children using intensive insulin therapy, a 20g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med* 2012; 29: e21–e24
- [11] Bell KJ, King BR, Shafat A et al. The Relationship Between Carbohydrate and the Mealtime Insulin Dose in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complicat* 2015; 29: 1323–1329
- [12] Smart CE, Ross K et al. Can children with Type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks. *Diabet Med* 2010; 27: 348–353
- [13] Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: 2281–2283

- [14] Chantelau EA. Quantifizierung des Blutglukoseeffekts der Nahrungsmittel: der glykämische Index. In: Berger M, Hrsg. Diabetes mellitus. 2. Aufl. München Jena: Urban & Fischer; 2000: 158–163
- [15] Strohm D. Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept? Wissenschaftliche Stellungnahme der DGE. Ernährungs Umschau 2013; 60: M26–M38
- [16] Chantelau E, Kronsbein P, Kempf U et al. Untersuchung zum Mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf von Linsen und Kartoffeln bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus. Aktuelle Ernährungsmedizin 1989; 14: 175–178
- [17] Lafrance L, Rabasa-Lhoret R, Poisson D et al. Effects of different glycaemic index foods and dietary fibre intake on glycaemic control in type 1 diabetic patients on intensive insulin therapy. Diabet Med 1998; 15: 972–978
- [18] Parillo M, Annuzzi G, Rivelles AA et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med 2011; 28: 227–229
- [19] Chantelau E, Spraul M, Kunze K et al. Effects of the glycaemic index of dietary carbohydrates on prandial glycaemia and insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1986; 2: 35–41
- [20] Fontvieille AM, Acosta M, Rizkalla SW et al. A moderate switch from high to low glycaemic-index foods for 3 weeks improves the metabolic control of Type 1 (IDDM) diabetic subjects. Diabetes Nutr Metab 1988; 1: 139–143
- [21] Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. Br J Nutr 2010; 104: 797–802
- [22] Giacco R, Parillo M, Rivelles AA et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2000; 23: 1461–1466
- [23] Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penforis A et al. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. Diabet Med 1992; 9: 444–450
- [24] Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. Nutrients 2018; 10: 1361
- [25] Nansel TR, Gellar L, McGill A. Effect of varying glycemic index meals on blood glucose control assessed with continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes on basal-bolus insulin regimens. Diabetes Care 2008; 31: 695–697
- [26] Ryan RL, King BR, Anderson DG et al. Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. Diabetes Care 2008; 31: 1485–1490
- [27] Collier GR, Giudici S, Kalmusky J et al. Low glycaemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. Diabetes Nutr Metab 1988; 1: 11–19
- [28] Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW et al. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1137–1143
- [29] Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. Diabetes Technol Ther 2012; 14: 16–22
- [30] Winiger G, Keller U, Laager R et al. Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type-I diabetic subjects. Horm Res 1995; 44: 101–104
- [31] Smart CEM, Evans M, O'Connell SM et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. Diabetes Care 2013; 36: 3897–3902
- [32] Pańkowska E, Błazik M. Bolus calculator with nutrition database software, a new concept of prandial insulin programming for pump users. J Diabetes Sci Technol 2010; 4: 571–576
- [33] Hermann K et al. Untersuchungen zur Effektivität und Sicherheit einer zusätzlichen Insulingabe für Mahlzeiten mit hohem Fett- und Eiweißgehalt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. Im Rahmen einer Promotionsarbeit 2019
- [34] Eschenburger S, Tombek A et al. Untersuchung einer Nussmahlzeit als Spätmahlzeit unter Berücksichtigung einer kontinuierlichen Glucosemessung. Im Rahmen einer Masterarbeit, nicht veröffentlicht, 2020
- [35] Krems C, Walter C, Heuer T et al. Nationale Verzehrsstudie II – Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr auf Basis von 24h-Recalls. Max Rubner-Institut 2013. Im Internet (Stand: 12.06.2023): [https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/Lebensmittelverzehr\\_N%C3%A4hrstoffzufuhr\\_24h-recalls-neu.pdf](https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/Lebensmittelverzehr_N%C3%A4hrstoffzufuhr_24h-recalls-neu.pdf)
- [36] Hakola L, Miettinen ME, Syrjälä E et al. Association of Cereal, Gluten, and Dietary Fiber Intake With Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. JAMA Pediatr 2019; 173: 953–960
- [37] de Carvalho CM, Gross LA, de Azevedo MJ et al. Dietary Fiber Intake (Supplemental or Dietary Pattern Rich in Fiber) and Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. Nutrients 2019; 11: 347
- [38] Beretta MV, Bernaud FR, Nascimento C et al. Higher fiber intake is associated with lower blood pressure levels in patients with type 1 diabetes. Arch Endocrinol Metab 2018; 62: 47–54
- [39] Bernaud FSR, Beretta MV, do Nascimento C et al. Fiber intake and inflammation in type 1 diabetes. Diabetol Metab Syndr 2014; 6: 66
- [40] Mottalib A, Kasetty M, Mar JY et al. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. Curr Diab Rep 2017; 17: 92
- [41] Basu A, Alman AC, Snell-Bergeon JK. Dietary fiber intake and glycemic control: coronary artery calcification in type 1 diabetes (CACTI) study. Nutr J 2019; 18: 23
- [42] Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H et al. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 4427–4440
- [43] European Commission. Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway. Sugars and Sweeteners (01.02.2020). Im Internet (Stand: 12.06.2023): <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotionprevention/nutrition/sugars-sweeteners>
- [44] Franz MJ, Powers MA, Leontos C et al. The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults. J Am Diet Assoc 2010; 110: 1852–1889
- [45] Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. Eur J Nutr 2016; 55: 45–53
- [46] Souto DL, Zajdenverg L, Rodacki M et al. Does sucrose intake affect anthropometric variables, glycemia, lipemia and C-reactive protein in subjects with type 1 diabetes?: a controlled-trial. Diabetol Metab Syndr 2013; 5: 67
- [47] Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. Eur J Nutr 2016; 55: 45–53
- [48] Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of Fructose on Glycemic Control in Diabetes: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. Diabetes Care 2012; 35: 1611–1620
- [49] Evans RA, Frese M, Romero J et al. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2017; 106: 506–518
- [50] Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S et al. Heterogeneous Effects of Fructose on Blood Lipids in Individuals With Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. Diabetes Care 2009; 32: 1930–1937
- [51] Souto DL, Lima ES, Dantas JR et al. Postprandial metabolic effects of fructose and glucose in type 1 diabetes patients: a pilot randomized crossover clinical trial. Arch Endocrinol Metab 2019; 63: 376–384
- [52] European Commission. Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway: Sugars and Sweeteners. Im Internet (Stand:

- 12.06.2023): <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotionprevention/nutrition/sugars-sweeteners>
- [53] American Diabetes Association (ADA). 4. Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization. *Diabetes Care* 2014; 38: 20–31
- [54] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [55] Sjöblad S. Could the high consumption of high glycaemic index carbohydrates and sugars, associated with the nutritional transition to the Western type of diet, be the common cause of the obesity epidemic and the worldwide increasing incidences of Type 1 and Type 2 diabetes? *Med Hypotheses* 2019; 125: 41–50
- [56] Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA et al. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2015; 58: 2027–2034
- [57] Couch SC, Crandell JL, Shah AS et al. Fructose intake and cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 265–271
- [58] Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 81–87
- [59] European Food Safety Authority (EFSA) schließt vollständige Risikobewertung zu Aspartam ab und kommt zu dem Schluss, dass es in den derzeitigen Expositionsmengen sicher ist, 10.12.2013. Im Internet (Stand: 02.08.2020): <https://www.efsa.europa.eu/de/press/news/131210>
- [60] Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D et al. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2019; 364: k4718
- [61] Sylvetsky AC, Rother KI. Nonnutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: A Review. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 635–640
- [62] Ashwell M, Gibson S, Bellisle F et al. Expert consensus on low-calorie sweeteners: facts, research gaps and suggested actions. *Nutr Res Rev* 2020; 33: 1–10
- [63] Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX et al. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0161264
- [64] Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 381–394
- [65] Fantino M, Fantino A, Matray M et al. Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite* 2018; 125: 557–565
- [66] Bellisle F. Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 106–110
- [67] Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol* 2019; 124: 385–399
- [68] Ahmad SY, Azad MB, Friel J et al. Recent evidence for the effects of non-nutritive sweeteners on glycaemic control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 278–283
- [69] Hunter SR, Reister EJ, Cheon E et al. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. *Nutrients* 2019; 11: 2717
- [70] S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. Im Internet (Stand: 12.06.2023): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf)
- [71] Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 81–87
- [72] Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2013; 3: e002934
- [73] Dussol B, Iovanna C, Raccach D et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* 2005; 15: 398–406
- [74] Seckold R, Fisher E, de Bock M et al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med* 2019; 36: 326–334
- [75] Donaghue KC, Pena MM, Chan AKF et al. Beneficial effects of increasing monounsaturated fat intake in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 193–199
- [76] Gingras V, Leroux C, Desjardins K et al. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1965–1974
- [77] Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Lemieux S et al. Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 1275–1284
- [78] Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 160–168
- [79] Zhong VW, Lamichhane AP, Crandell JL et al. Association of adherence to a Mediterranean diet with glycemic control and cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 802–807
- [80] Günther ALB, Liese AD, Bell RA et al. Association between the dietary approaches to hypertension diet and hypertension in youth with diabetes mellitus. *Hypertension* 2009; 53: 6–12
- [81] Liese AD, Bortsov A, Günther ALB et al. Association of DASH diet with cardiovascular risk factors in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Circulation* 2011; 123: 1410–1417
- [82] Peairs AD, Shah AS, Summer S et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on glucose variability in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Manag (Lond)* 2017; 7: 383–391
- [83] Nansel TR, Haynie DL, Lipsky LM et al. Multiple indicators of poor diet quality in children and adolescents with type 1 diabetes are associated with higher body mass index percentile but not glycemic control. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 1728–1735
- [84] Powers MA, Gal RL, Connor CG et al. Eating patterns and food intake of persons with type 1 diabetes within the T1D exchange. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141: 217–228
- [85] Sanjeevi N, Lipsky LM, Nansel TR. Cardiovascular Biomarkers in Association with Dietary Intake in a Longitudinal Study of Youth with Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2018; 10: 1552
- [86] Petersen KS, Keogh JB, Lister NB et al. Dietary quality and carotid intima media thickness in type 1 and type 2 diabetes: Follow-up of a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 830–838
- [87] Costacou T, Crandell J, Kahkoska AR et al. Dietary Patterns Over Time and Microalbuminuria in Youth and Young Adults With Type 1 Diabetes: The SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1615–1622
- [88] Liese AD, Ma X, Ma X et al. Dietary quality and markers of inflammation: No association in youth with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2018; 32: 179–184
- [89] Ahola AJ, Freese R, Mäkimattila S et al. Dietary patterns are associated with various vascular health markers and complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 1144–1150

- [90] Ahola AJ, Gordin D, Forsblom C et al. Association between diet and measures of arterial stiffness in type 1 diabetes – Focus on dietary patterns and macronutrient substitutions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 1166–1172
- [91] Jaacks LM, Crandell J, Mendez MA et al. Dietary patterns associated with HbA1c and LDL cholesterol among individuals with type 1 diabetes in China. *J Diabetes Complicat* 2015; 29: 343–349
- [92] Lamichhane AP, Liese AD, Urbina EM et al. Associations of dietary intake patterns identified using reduced rank regression with markers of arterial stiffness among youth with type 1 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1327–1333
- [93] van Bussel BCT, Soedamah-Muthu SS, Henry RMA et al. Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 diabetes: the EURODIAB study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 758–764
- [94] Ahola AJ, Forsblom C, Groop PH. Adherence to special diets and its association with meeting the nutrient recommendations in individuals with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2018; 55: 843–851
- [95] Scarpello JH. Treatment of a diabetic vegetarian with human insulin (recombinant DNA): a case report. *Diabetes Care* 1982; 5 (Suppl 2): 180
- [96] Whorton JC. Historical development of vegetarianism. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (Suppl 5): 1103S–1109S
- [97] Santos ML, Booth DA. Influences on meat avoidance among British students. *Appetite* 1996; 27: 197–205
- [98] Rudkin CL. Vegetarian diet planning for adolescents with diabetes. *Pediatr Nurs* 1999; 25: 262–266
- [99] Tromba V, Silvestri F. Vegetarianism and type 1 diabetes in children. *Metabol Open* 2021; 11: 100099
- [100] Agnoli C, Baroni L, Bertini I et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 1037–1052
- [101] Barberi S, Bergamini M, Banani RB et al. Position paper: Diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017 (Suppl 3): 1–77
- [102] Kontessis PA, Bossinakou I, Sarika L et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 1233
- [103] Jibani MM, Bloodworth LL, Foden E et al. Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: effects on albumin excretion rate and nutritional status. *Diabet Med* 1991; 8: 949–953
- [104] Zurowski KL, Witte TK, Smith AR et al. Increased prevalence of vegetarianism among women with eating pathology. *Eat Behav* 2015; 19: 24–27
- [105] Siepmann T, Roofeh J, Kiefer FW et al. Hypogonadism and erectile dysfunction associated with soy product consumption. *Nutrition* 2011; 27: 859–862
- [106] Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab* 2015; 22: 789–798
- [107] Kahleova H, Lloren JJ, Mashchak A et al. Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. *J Nutr* 2017; 147: 1722–1728
- [108] McCrory MA, Howarth NC, Roberts SB et al. Eating frequency and energy regulation in free-living adults consuming self-selected diets. *J Nutr* 2011; 141: 148–153
- [109] Ohkawara K, Cornier MA, Kohrt WM et al. Effects of increased meal frequency on fat oxidation and perceived hunger. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 336–343
- [110] Kahleova H, Belinova L, Malinska H et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2014; 57: 1552–1560
- [111] Koopman KE, Caan MWA, Nederveen AJ et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2014; 60: 545–553
- [112] St-Onge MP, Ard J, Baskin ML et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e96–e121
- [113] Stote KS, Baer DJ, Spears K et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 981–988
- [114] Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci* 2017; 17: 200–207
- [115] Moro T, Tinsley G, Bianco A et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016; 14: 290
- [116] Nas A, Mirza N, Hägele F et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1351–1361
- [117] Sutton EF, Beyl R, Early KS et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab* 2018; 27: 1212–1221.e3
- [118] Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E et al. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27: 1244–1254
- [119] Mattson MP, Allison DB, Fontana L et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16647–16653
- [120] Bo S, Fadda M, Castiglione A et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 1689–1695
- [121] Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes* 2020; 10: 6
- [122] Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2020; 31: 92–104.e5
- [123] Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 930–938
- [124] Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 698–706
- [125] Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 933–945
- [126] Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e180756
- [127] Corley BT, Carroll RW, Hall RM et al. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018; 35: 588–594
- [128] Horne BD, Grajower MM, Anderson JL. Limited Evidence for the Health Effects and Safety of Intermittent Fasting Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2020; 324: 341–342

- [129] Lawrence JM, Liese AD, Liu L et al. Weight-loss practices and weight-related issues among youth with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2251–2257
- [130] Kahkoska AR, Watts ME, Driscoll KA et al. Understanding antagonism and synergism: A qualitative assessment of weight management in youth with Type 1 diabetes mellitus. *Obes Med* 2018; 9: 21–31
- [131] Strychar I, Cohn JS, Renier G et al. Effects of a diet higher in carbohydrate/lower in fat versus lower in carbohydrate/higher in monounsaturated fat on postmeal triglyceride concentrations and other cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1597–1599
- [132] Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complicat* 2006; 20: 361–366
- [133] Donaghue KC, Pena MM, Chan AK et al. Beneficial effects of increasing monounsaturated fat intake in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 193–199
- [134] Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M et al. Extra-virgin olive oil reduces glycemic response to a high-glycemic index meal in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 518–524
- [135] Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L et al. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 384–392
- [136] Nielsen JV, Jönsson E, Ivarsson A. A low carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience – a brief report. *Ups J Med Sci* 2005; 110: 267–273
- [137] Burge MR, Castillo KR, Schade DS. Meal composition is a determinant of lispro-induced hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 152–155
- [138] Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C et al. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: A randomized open-label crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1479–1484
- [139] Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C et al. Low-Carbohydrate Diet Impairs the Effect of Glucagon in the Treatment of Insulin-Induced Mild Hypoglycemia: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 132–135
- [140] Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H et al. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999; 22: 667–673
- [141] Anderson JW, Zeigler JA, Deakins DA et al. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 936–943
- [142] McKewen MW, Rehrer NJ, Cox C et al. Glycaemic control, muscle glycogen and exercise performance in IDDM athletes on diets of varying carbohydrate content. *Int J Sports Med* 1999; 20: 349–353
- [143] Zavitsanou S, Massa J, Deshpande S et al. The Effect of Two Types of Pasta Versus White Rice on Postprandial Blood Glucose Levels in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 485–492
- [144] Rilstone S, Reddy M, Oliver N. Glycemic Index, Extended Bolusing, and Diabetes Education in Insulin Pump Therapy (GLIDE: A Pilot Study). *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 452–455
- [145] Bruttomesso D, Tessari P. A High-Fiber Diet Decreases Postabsorptive Protein Turnover but Does Not Alter Insulin Sensitivity in Men with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Nutr* 2019; 149: 596–604
- [146] Thinggaard M, Jacobsen R, Jeune B et al. Is the relationship between BMI and mortality increasingly U-shaped with advancing age? A 10-year follow-up of persons aged 70–95 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 526–531
- [147] Guigoz Y, Vellas BJ. Malnutrition im Alter: Das Mini Nutritional Assessment (MNA). *Ther Umsch* 1997; 54: 345–350
- [148] Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366–M372
- [149] European Commission. Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway: Sugars and Sweeteners. Im Internet (Stand: 12.06.2023): <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/sugars-sweeteners>
- [150] Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA et al. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2015; 58: 2027–2034
- [151] Bortsov AV, Liese AD, Bell RA et al. Sugar-sweetened and diet beverage consumption is associated with cardiovascular risk factor profile in youth with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2011; 48: 275–282
- [152] Liese AD, Crandell JL, Tooze JA et al. Sugar-sweetened beverage intake and cardiovascular risk factor profile in youth with type 1 diabetes: application of measurement error methodology in the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Br J Nutr* 2015; 114: 430–438
- [153] Tetzschner R, Nørgaard K, Ranjan A. Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with GRADE. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: e2965
- [154] Liu X, Zhang Y, Wu H et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in children—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 1–8
- [155] Cadario F, Pozzi E, Rizzollo S et al. Vitamin D and ω-3 Supplementations in Mediterranean Diet During the 1st Year of Overt Type 1 Diabetes: A Cohort Study. *Nutrients* 2019; 11: 2158
- [156] Antonucci R, Locci C, Clemente MG et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 247–260
- [157] Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules* 2018; 24: 53
- [158] Dong JY, Zhang WG, Chen JJ et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5: 3551–3562
- [159] Zipitit CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512–517
- [160] Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 335–346
- [161] Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev Diabet Stud* 2017; 14: 260–268
- [162] Thorsen SU, Halldorsson TI, Bjerregaard AA et al. Maternal and Early Life Iron Intake and Risk of Childhood Type 1 Diabetes: A Danish Case-Cohort Study. *Nutrients* 2019; 11: 734
- [163] Lin CC, Huang YL. Chromium, zinc and magnesium status in type 1 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 588–592
- [164] Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 13
- [165] Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr Res Rev* 2013; 26: 1–11
- [166] Berufsverband für gesundheitlichen Verbraucherschutz & Vorsorge (BgVV). Abschlussbericht der Arbeitsgruppe „Probiotische Mikroorga-

- nismenkulturen in Lebensmitteln“ am BgVV. Im Internet (Stand: 12.06.2023): <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/probiot.pdf>
- [167] de Vrese M. Mikrobiologie, Wirkung und Sicherheit von Probiotika. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008; 156: 1063–1069
- [168] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 2020; 30: 492–506
- [169] Arpaia N, Campbell C, Fan X et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451–455
- [170] Smith PM, Howitt MR, Panikov N et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573
- [171] Bosi E, Molteni L, Radaelli MG et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2824–2827
- [172] Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e25792
- [173] de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M et al. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes* 2013; 62: 1238–1244
- [174] Kostic AD, Gevers D, Siljander H et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 260–273
- [175] Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R et al. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol* 2014; 5: 678
- [176] de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014; 57: 1569–1577
- [177] Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 3510–3520
- [178] Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562: 589–594
- [179] Vatanen T, Kostic AD, d’Hennezel E et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell* 2016; 165: 842–853
- [180] Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562: 589–594
- [181] Gavin PG, Hamilton-Williams EE. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26: 207–212
- [182] Mishra SP, Wang S, Nagpal R et al. Probiotics and Prebiotics for the Amelioration of Type 1 Diabetes: Present and Future Perspectives. *Microorganisms* 2019; 7: 67
- [183] Uusitalo U, Liu X, Yang J et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 20–28
- [184] Savilahti E, Härkönen T, Savilahti EM et al. Probiotic intervention in infancy is not associated with development of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2668–2670
- [185] Zare Javid A, Aminzadeh M, Haghighi-Zadeh MH et al. The Effects of Synbiotic Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile, and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 1 Diabetic Patients. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 607–617
- [186] Bianchini S, Orabona C, Camilloni B et al. Effects of probiotic administration on immune responses of children and adolescents with type 1 diabetes to a quadrivalent inactivated influenza vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16: 86–94
- [187] Zheng M, Zhang R, Tian X et al. Assessing the Risk of Probiotic Dietary Supplements in the Context of Antibiotic Resistance. *Front Microbiol* 2017; 8: 908
- [188] Wong A, Ngu DYS, Dan LA et al. Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. *Nutr J* 2015; 14: 95
- [189] Singhi SC, Kumar S. Probiotics in critically ill children. *F1000Res* 2016; 5: 407
- [190] Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 2018; 174: 1388–1405.e21

# Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus

## Autorinnen/Autoren

Thomas Skurk<sup>1</sup>, Anja Bosy-Westphal<sup>2</sup>, Arthur Grünerbel<sup>3</sup>, Stefan Kabisch<sup>4, 5</sup>, Winfried Keuthage<sup>6</sup>, Peter Kronsbein<sup>7</sup>, Karsten Müssig<sup>8</sup>, Helmut Nussbaumer<sup>9</sup>, Andreas F. H. Pfeiffer<sup>10</sup>, Marie-Christine Simon<sup>11</sup>, Astrid Tombek<sup>12</sup>, Katharina S. Weber<sup>13</sup>, Diana Rubin<sup>14, 15</sup>, für den Ausschuss Ernährung der DDG

## Institute

- 1 ZIEL- Institute for Food & Health, Technische Universität München, Freising, Deutschland
- 2 Institut für Humanernährung, Agrar- und Ernährungswissenschaftliche Fakultät, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland
- 3 Diabeteszentrum München Süd, München, Deutschland
- 4 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Potsdam, Deutschland
- 5 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München, Deutschland
- 6 Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin, Münster, Deutschland
- 7 Fachbereich Oecotrophologie, Hochschule Niederrhein, Campus Mönchengladbach, Mönchengladbach, Deutschland
- 8 Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Niels-Stensen-Kliniken, Franziskus-Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte, Deutschland
- 9 Diabeteszentrum Burghausen, Burghausen, Deutschland
- 10 Abt. Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 11 Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland
- 12 Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

- 13 Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland
- 14 Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Deutschland
- 15 Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S270–S304

DOI 10.1055/a-1997-7924

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S256–S290. doi:10.1055/a-1997-7924

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Skurk T, Bosy-Westphal A, Grünerbel A et al. Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S256–S290 doi: 10.1055/a-1886-3959

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Skurk

Technische Universität München, ZIEL – Institute for Food & Health, Gregor-Mendel-Str. 2, 85354 Freising, Deutschland  
Tel.: +49/81 61/71 20 07

skurk@tum.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Hinweis auf die noch unzureichende Datenlage bezüglich der Neueinteilung der Diabetestypen hinsichtlich der Ernährung in der „Präambel“

**Begründung:** aktualisierte Neueinteilung der Diabetestypen notwendig

**Neuerung 2:** Optionales Angebot verschiedener Gewichtsreduktionsmethoden als möglich Strategie zur Steigerung der Compliance

**Ggf. stützende Quellenangabe:** [395]

**Begründung:** neue Studie

**Neuerung 3:** „Empfehlungen zum Körpergewicht“. Eine einjährige Lebensstilintervention mit Kombination aus initialer Mahlzeitenersatzmethode (VLCD) und anschließender Mischkost führt zu einer nachhaltigen Remission

**Begründung:** publizierte Daten

**Ggf. stützende Quellenangabe:** [13]



**Neuerung 4:** Hinweis auf Vorteile bei Körpergewicht, Körperfettanteil, Gesamtsterblichkeit u. a. durch den Ersatz von zuckergesüßten Getränken durch nicht-nutritiv gesüßte Alternativen bzw. Wasser

**Begründung:** neue Daten

**Ggf. stützende Quellenangabe:** [210, 217]

**Neuerung 5:** Fermentierte Lebensmittel zur unterstützenden Therapie der Glykämie

**Begründung:** aktuelle Studien

**Ggf. stützende Quellenangabe:** [316]

## Präambel

Diese Praxisempfehlung richtet sich an alle Berufsgruppen, die Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2Dm) betreuen. Neben den vielgestaltigen Aspekten der Ernährung bei Diabetes wird insbesondere eine Individualisierung von Therapie, Beratung, Empowerment und Diabetes-Selbstmanagement [1–3] gefordert. Daher hat sich der Ausschuss Ernährung der DDG das Ziel gesetzt, Praxisempfehlungen zur Ernährung möglichst zielgruppenspezifisch mit der höchsten verfügbaren Evidenz zusammenzutragen. Dabei wird eine nach Behandlungsformen getrennte Darstellung für erforderlich erachtet, da sich die therapeutische Bedeutung der Ernährung jeweils deutlich unterscheidet und vor dem Hintergrund unterschiedlicher medikamentöser Therapiekomponenten gesehen werden muss.

Charakteristisch für den T2Dm ist sein progressiver Verlauf im Sinne einer individuell unterschiedlich schnell voranschreitenden  $\beta$ -Zell-Insuffizienz [4–7]. Vor diesem Hintergrund weisen Patienten mit T2Dm ganz unterschiedliche Charakteristika und Behandlungsformen auf [8]. Im Rahmen der Praxisempfehlungen wird versucht – wo immer möglich – auf die neue Diabetesklassifikation in einen milden altersbedingten Diabetes (MARD), milden adipositasbedingten Diabetes (MOD), schweren autoimmunen Diabetes (SAID), schweren insulinresistenten Diabetes (SIRD) und schweren Insulindefizitären Diabetes (SIDD) einzugehen.

Unter besonderen Lebensumständen, z. B. Sarkopenie und Pflegebedürftigkeit, ist die Ernährung unter starker Berücksichtigung persönlicher Vorlieben und unter Betonung der Deckung des Proteinbedarfs zu gestalten.

Insgesamt muss demzufolge die Ernährungstherapie stark individualisiert werden, um ihr Potenzial voll auszuschöpfen.

Die Möglichkeit der individualisierten Ernährungsberatung, auch per Telemedizin, sollte daher bei Menschen mit T2Dm stärker und intensiver genutzt werden. Allgemeine Ziele sind die Förderung ausgewogener Essgewohnheiten, Schulungen zu angemessenen Portionsgrößen und das Eingehen auf individuelle Ernährungsbedürfnisse, wobei die Freude am Essen erhalten bleibt und praktische Hilfsmittel für die Planung von Mahlzeiten bereitgestellt werden. Individualisierte Ernährungsberatungen haben evidenzbasierte Themen zum Inhalt, die durch qualifizierte und entsprechend zertifizierte Ernährungsfachkräfte durchgeführt werden sollen.

Der Ernährungstherapieplan muss auch mit der gesamten Managementstrategie einschließlich der Verwendung von Medi-

kamenten, körperlicher Aktivität usw. koordiniert und laufend abgestimmt werden.

Darüber hinaus sollten Menschen mit Prädiabetes und Übergewicht/Adipositas an ein intensives Lebensstil-Interventionsprogramm überwiesen werden, das individuelle Zielsetzungskomponenten umfasst, wie z. B. durch die S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas definiert. Da diese Leistung bisher noch keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist, sollte zumindest eine individualisierte Ernährungsberatung mit teilweiser Kostenübernahme nach § 43 Sozialgesetzbuch (SGB) erfolgen.

Eine weitere wichtige Empfehlung ist die Überweisung von Erwachsenen mit Diabetes zu einer umfassenden Diabetes-Selbstmanagementschulung und -unterstützung (DSMES) gemäß den nationalen Standards.

Die vorliegende Praxisempfehlung stellt die Zusammenfassung und Bewertung der Literatur durch den Ausschuss Ernährung der DDG zu ausgewählten ernährungstherapeutischen Aspekten in der Behandlung des T2Dm dar. Diese werden regelmäßig aktualisiert und ggf. ergänzt. Dabei wurde die Evidenz – soweit verfügbar – im Rahmen einer Literaturrecherche basierend auf systematischen Reviews oder Metaanalysen bewertet. Zu Themen ohne die Verfügbarkeit solcher Übersichten wurden auch Originalarbeiten verwendet.

## Empfehlungen für das Körpergewicht

### Allgemeine Empfehlungen

#### EMPFEHLUNG

- Bei Übergewicht soll im Allgemeinen eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.
- Weight cycling sollte vermieden werden.

#### Kommentar

Abhängig vom Alter ist eine Gewichtszunahme, die zu einem jeweils 5 Punkte höheren Body-Mass-Index (BMI) führt, mit einem 3-fach (Gewichtszunahme zwischen 18 und 24 Jahren) oder 2-fach (Gewichtszunahme  $\geq$  25 Jahren) höheren Risiko für T2Dm assoziiert [9]. Bereits Adipositas allein ist ein eigenständiger Risikofaktor auch für koronare Herzerkrankung (KHK). Eine moderate Gewichtsreduktion hingegen (5–10 % vom aktuellen Gewicht) vermindert Risiken wie Insulinresistenz, Hyperglykämie und Dyslipidämie [10]. Dadurch lassen sich Folgekomplikationen vermindern. Eine very-low-calorie diet (VLCD; 624 kcal/d) über 8 Wochen kann zudem zu einer vorübergehenden Diabetesremission von mindestens 6 Monaten führen [11]. Die Effektivität einer VLCD-Diät ist größer bei einer kürzeren Diabetesdauer sowie bei höheren Nüchtern-Insulin- und C-Peptidwerten [12]. Ein intensives Gewichtsmanagement führt bei einer einjährigen Lebensstilintervention mit Kombination aus initialer Mahlzeitenersatzmethode (VLCD) und anschließender Mischkost zu einer nachhaltigen Remission [13]. Ein stabiles Körpergewicht scheint dabei mit einem besseren kardiovaskulären Outcome verbunden zu sein als eine

hohe Gewichtsvariabilität [14–16]. Gewichtszunahmen oder Gewichtsschwankungen bei T2Dm sind mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert [15, 17].

Jedoch gehen gerade bei älteren Patienten größere Gewichtsabnahmen (>25%) mit einem Verlust der Muskelmasse einher [18]. Studien zeigen außerdem, dass Normalgewichtige mit T2Dm eine höhere Sterblichkeit aufweisen als Personen mit einem höheren Körpergewicht [19, 20], was als Adipositas-Paradox mehrfach beschrieben wurde [21]. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt ist eine größere, metabolisch aktivere Muskelmasse bei übergewichtigen Patienten [22]; dies muss bei den Gewichtszielen mitbedacht werden und ggf. bei einem körperlichen Bewegungsprogramm zum Muskelerhalt mit berücksichtigt werden [23].

## Quantitative Aussagen zur angestrebten Gewichtsreduktion, Diabetesremission

### EMPFEHLUNG

- Das Ausmaß der Gewichtsreduktion orientiert sich an den individuellen Therapiezielen. Für eine Diabetesremission sollte eine Gewichtsreduktion von 15 kg bei Adipositas angestrebt werden.

### Kommentar

Die Assoziation der Adipositas mit allen Komponenten des metabolischen Syndroms macht die Gewichtsreduktion zu einem vorrangigen Therapieziel. Der übliche und realistische Konsens war eine mittlere Gewichtsreduktion um 3–5 kg im Kontext einer Umstellung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens. Das Erreichen dieser Ziele erlaubte eine Reduktion der T2Dm-Manifestation um etwa 60% bei Menschen mit Prädiabetes und ist in großen Studien belegt [24]. Eine größere Gewichtsabnahme von 10 kg war deutlich effektiver und verhinderte bei über 90% der Studienteilnehmer die Diabetesmanifestation [25] über 3 Jahre.

Die Remission des T2Dm nach 5 Jahren durchschnittlicher Diabetesdauer und einem Jahr intensiven Lebensstilmodifikationsprogramms mit 8,9% Gewichtsreduktion (Ausgangs-BMI 35 kg/m<sup>2</sup>) betrug 11,5% in der Look-Ahead-Studie. Nach 4 Jahren betrug die Gewichtsreduktion noch 4,7% des Ausgangsgewichts, und 7,3% zeigten eine Remission definiert als Nüchternblutzucker unter 126 mg/dl ohne Diabetesmedikamente [26].

In der DiRECT-Studie bedingte eine Gewichtsreduktion von 15 kg durch Formuladiät eine Remission des T2Dm um 86% nach maximal 6 Jahren vorheriger Diabetesdauer. Die Erfolgsrate sank erheblich bei geringerem Gewichtsverlust, allerdings gelang ein so großer Gewichtsverlust nach 1 Jahr nur 24% der Patienten. Die Daten zeigen eine quantitative Wirkung des Gewichtsverlusts auf die Diabetesremission [13]. Patienten sollte deshalb möglichst früh nach der Diagnose eines T2Dm eine entsprechende Therapie angeboten werden [21].

Welche Rolle spielt die Gewichtsreduktionsstrategie einer Formuladiät gegenüber einer langsamen moderaten Gewichtsreduktion? Langfristig liegt die Wahrscheinlichkeit einer Wiedernahme nach Beendigung des Ernährungsprogramms bei über 80%. Langfristig angelegt strukturierte Gewichtsmanagement-

konzepte, die einen speziellen Fokus auf Gewichtsstabilisierung personell, zeitlich und methodisch umsetzen würden, sind nicht verbreitet. Formuladiäten bedingen einen schnelleren und größeren Gewichtsverlust und zeigen auch langfristig noch eine größere Gewichtsabnahme [27].

Die Gewichtsreduktion führt zu einer schnellen Besserung der hepatischen Insulinresistenz, sodass die Blutzuckerspiegel bei erhaltener Insulinsekretionskapazität schnell sinken. Bei Insulintherapie und Insulinresistenz muss die Insulinmenge schnell (1–5 Tage) reduziert werden, oft um 2 Drittel der Ausgangsdosis. Der Patient muss darauf vorbereitet werden, oder die Therapie sollte stationär für die ersten Tage initiiert werden, ambulant nur bei täglichem Patientenkontakt.

## Einsatz von Telemedizin bei Typ-2-Diabetes mellitus

### EMPFEHLUNG

- Telemedizinische Anwendungen können die Umsetzung von Verhaltensmodifikationen unterstützen, die bei der Therapie des T2Dm empfohlen werden.
- Telemedizin kann die Adhärenz für Gewichtsreduktionsprogramme und die Erreichbarkeit erhöhen.

### Kommentar

Aufgrund der COVID-19-Pandemie ist der Bedarf an digitalen Beratungsmethoden in der Therapie von Diabetes mellitus angestiegen. Telemedizin bezeichnet den Einsatz audiovisueller Kommunikationstechnologien zum Zweck von Diagnostik, Konsultation und medizinischen Notfalldiensten [28]. Die telemedizinische Betreuung wurde bereits vor der COVID-19-Pandemie bei Diabetespatienten eingesetzt und hat sich als eine bewährte Therapieform etabliert.

Im Rahmen eines telemedizinischen Programms werden therapierelevante Daten (z. B. Blutglukosespiegel, Insulindosis, Körpergewicht) dem Fachpersonal übermittelt, woraufhin der Patient eine Rückmeldung erhält. Dabei wird zwischen einer telemedizinischen Therapie via Textnachrichten/E-Mail und per Telefon/Video-Konferenz unterschieden.

Eine Metaanalyse von Su et al. aus dem Jahr 2015 mit 92 inkludierten Studien zeigte eine signifikante Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1Dm) sowie T2Dm durch eine telemedizinische Ernährungstherapie [29]. Es wurde allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen telemedizinischen Programmen via Nachrichten (per Handy oder E-Mail) und einem persönlichen Beratungsgespräch (Telefonat oder Video-Konferenz) festgestellt.

Für Deutschland wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie von Kempf et al. beim 1-Jahres-Follow-up in der telemedizinisch betreuten Gruppe vs. Standardtherapie ein um 0,6% niedrigerer HbA<sub>1c</sub>-Wert und eine um 5 kg größere Gewichtsreduktion berichtet [30].

Telemedizinische Anwendungen können von Ärzten und Psychotherapeuten verordnet und von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden, wenn sie als sog. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) in das Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte-(BfArM-)-Verzeichnis aufgenommen sind. Geregelt ist dies im Digitalen Versorgungsgesetz (DVG), das im Dezember 2019 in Kraft getreten ist. DiGA werden in der Regel vom Patienten allein genutzt. Es ist aber auch möglich, dass Patienten und Leistungserbringer die DiGA, z. B. in Form von Telekonsilen oder Chats, gemeinsam nutzen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Praxisempfehlungen ist im BfArM-Verzeichnis eine „Diabetes“-DiGA mit der Indikation „Diabetes & Depression“ geführt. Die DiGA „Zanadio“ mit der Indikation „Adipositas“ ist dauerhaft in das BfArM-Verzeichnis aufgenommen. Zanadio arbeitet auf der Basis der Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Adipositas und unterstützt eine konservative Adipositas-therapie bestehend aus Bewegung, Ernährung und Verhaltensänderung. Zanadio enthält telemedizinische Elemente, indem die Nutzer mittels Chat-Funktion durch eine Ernährungsberaterin betreut werden.

Beispiel für eine telemedizinische Anwendung – allerdings nicht als DiGA zugelassen – ist das Telemedizinische Lebensstil-Interventions-Programm TeLiPro. Bei diesem Programm wird den Patienten eine App zur Verfügung gestellt, mit deren Hilfe Lebensstilaktivitäten gemonitort werden. Dazu werden bluetoothkompatible Blutglukosemessgeräte, Waagen, Blutdruckmessgeräte und Schrittzähler genutzt. Über eine Cloud ist es dem Diabetescoach (Diabetesberater) möglich, die Daten einzusehen und über eine Chatfunktion bzw. übers Telefon direkt mit den Patienten zu interagieren.

In der TeLiPro-Studie erhielten beide Gruppen die App, Waagen, Schrittzähler, Blutglukose- und Blutdruckmessgeräte. Jedoch unterschieden sich die Gruppen insofern, als ein Diabetescoach nur den Patienten der Interventionsgruppe zur Verfügung stand [29].

Als Ergebnis ist erkennbar, dass die Interventionsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine deutliche Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts aufwies (mean ± SD -1,1 ± 1,2% vs. -0,2 ± 0,8%; P < 0,0001). Außerdem konnte eine Reduktion des Gewichts verzeichnet werden (TeLiPro -6,2 ± 4,6 kg vs. control -1,0 ± 3,4 kg, BMI (-2,1 ± 1,5 kg/m<sup>2</sup> vs. -0,3 ± 1,1 kg/m<sup>2</sup>). Des Weiteren berichtete die Interventionsgruppe von einer grundsätzlich besseren Lebensqualität sowie einem besseren Ernährungszustand [30].

## Strategien zur Gewichtsreduktion und zum Gewichtserhalt

### EMPFEHLUNG

- Gewichtsreduktion muss klar indiziert sein, bevor sie empfohlen wird. Ein höheres Lebensalter ist ein Risikofaktor für Sarkopenie und kardiometabolische Nachteile durch hypokalorische Diäten.
- Die engmaschige Betreuung durch Ernährungsberatung ist notwendig, um eine langfristig gute Compliance zu ermöglichen.
- Die Strategie zur Gewichtsreduktion soll zu den Präferenzen der übergewichtigen Person passen (individuelle Ernährungstherapie).
- Die Strategie zur nachhaltigen Stabilisierung eines reduzierten Körpergewichts soll individuell mit der betroffenen Person abgestimmt sein.

- Bislang ist keine Ernährungsform anderen Diätmustern bei der Gewichtsreduktion klar überlegen.

### Kommentar

Verschiedene Formen der hypokalorischen Ernährungsumstellung – von langfristig nutzbaren bis auf kurze Interventionen beschränkte Verfahren – führen bei T2Dm-Patienten zu einer Reduktion des Körpergewichts und oftmals auch zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Allerdings gelingt eine nennenswerte, langfristige Gewichtsabnahme nur wenigen Patienten. Bislang existieren kaum Konzepte, die langfristig strukturiert und explizit auf die Stabilisierung eines verminderten Körpergewichts nach initialer Gewichtsreduktion fokussieren. Als nicht-diätetische Optionen zur Gewichtsreduktion beherrschen zunehmend bariatrische Verfahren [31] und die medikamentöse Therapie das Bild.

Für die Gewichtsreduktion haben sich zahlreiche Strategien entwickelt, die sich von ihrem Ansatz hinsichtlich der täglichen Energieaufnahme (low-calorie diet [LCD]/VLCD), der Nährstoffrelation (low-fat/low-carb), der Konsistenz (übliche Lebensmittel/Formula-Drinks), der Bevorzugung einer omnivoren bzw. einer vegetarischen/veganen Ernährungsweise, der Begrenzung von Fasten- und Esszeiten (Intermittierendes Fasten) unterscheiden.

Die Effekte dieser jeweiligen Ansätze werden fortwährend publiziert und verfochten. Allerdings gibt es keine Strategie, die einer anderen grundsätzlich überlegen wäre. Es kommt darauf an, welche Methode (bzw. Kombination von Methoden) die abnehmwillige Person präferiert und in ihrer Motivation einer nachhaltigen Umsetzung im Alltag befördert [2, 3]. Verschiedene Gewichtsreduktionsmethoden optional anzubieten, von denen der Patient fakultativ die für ihn beste auswählt, könnte eine zielführende Strategie sein [400].

In welchem Umfang die in den meisten Studien angestrebte und letztlich erzielte Gewichtsreduktion tatsächlich effektentscheidend, also notwendig ist, ist nicht abschließend geklärt [32]. Auch Ernährungsmodifikationen *ohne* Gewichtsreduktion erzielen mitunter deutliche Verbesserungen. Ein systematischer Head-to-Head-Vergleich von hypo- und isokalorischen Diäten mit *gleicher* Makronährstoffrelation ist in der Literatur kaum beschrieben. Metaanalysen sehen kaum einen langfristigen metabolischen Vorteil für eine primär auf Gewichtsreduktion ausgerichtete Intervention im Vergleich zur Standardtherapie, allerdings bei erheblicher Heterogenität der Studien [33].

### Interaktion zwischen Ernährung und körperlicher Aktivität

#### EMPFEHLUNG

- Ein hohes Maß an körperlicher Aktivität mit geringer Intensität (z. B. zügiges Gehen) nach den Mahlzeiten verbessert die Körpergewichtsregulation und wirkt sich günstig auf die Regulation der Glykämie aus.

## Kommentar

Während Inaktivität oder eine überwiegend sitzende Lebensweise ein Risiko für eine zu hohe Kalorienzufuhr und damit für die Entstehung von Übergewicht darstellen [34–36], sorgt ein hohes Maß an körperlicher Aktivität auch bei einer niedrigen Intensität (z. B. schnelles Gehen) für eine bessere Anpassung des Appetits an den Energiebedarf [37, 38] und verbessert damit die Regulation des Körpergewichts sogar unabhängig von einem höheren Kalorienverbrauch [39].

Zusätzlich haben Trainingsart, Intensität und Timing (nüchtern oder postprandial) einen Einfluss auf die Regulation der Glykämie [39]. Die Intensität der körperlichen Aktivität korreliert dabei positiv mit der Verbesserung der Insulinsensitivität, und die besten Resultate werden durch eine Kombination von Kraft- und Ausdauertraining erzielt [39]. Es gibt Hinweise, dass Sport mit hoher Intensität (z. B. High-Intensity-Intervall-Training – HIIT) die Blutzuckerregulation am besten nüchtern (d. h. bei einer geringen Substratverfügbarkeit) verbessert [39]. Effektivität und Sicherheit dieser Methode bei Patienten mit T2Dm müssen jedoch noch weiter untersucht werden. Sicher und effektiv im Hinblick auf die Verbesserung der Glykämie bei Patienten mit T2Dm ist dagegen körperliche Aktivität mit niedriger Intensität, vor allem dann, wenn die Substratverfügbarkeit hoch ist. Dementsprechend wirkt sich schnelles Spazierengehen nach dem Essen durch eine Verbesserung der insulinunabhängigen Glukoseaufnahme günstig auf die postprandiale Glykämie aus [40–45].

## Reduktion von Kohlenhydraten (low-carb)

### EMPFEHLUNG

- Für die Gewichtsreduktion ist eine moderate Reduktion der Kohlenhydrate vor allem kurzfristig als eine mögliche Methode empfehlenswert (z. B. traditionell mediterran, pflanzenbetont).
- Kohlenhydrate sollten bevorzugt in Form von Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten und Nüssen verzehrt werden.
- Für den Gewichtserhalt sind Low-carb- und Low-fat-Ernährungsformen wahrscheinlich ebenbürtig und sollten nach individueller Präferenz gewählt werden.
- Insbesondere Low-carb-Diäten können bei Personen mit Insulintherapie nur unter engmaschiger Therapiekontrolle durchgeführt werden.

## Kommentar

Kohlenhydrate machen in der Ernährung der Deutschen durchschnittlich ca. 45 % der Energieaufnahme aus, darunter etwa 90 Gramm Zucker (= 18 Energieprozent [E%]) und oftmals hauptsächlich schnell verwertbare Polysaccharide. Epidemiologisch besteht eine erhöhte Mortalität bei einer Kohlenhydratzufuhr von mehr und weniger als 50 % (Letzteres nur bei tierisch betonten Eiweißquellen) [46]. Eine Reduktion von Kohlenhydraten im Rahmen einer Ernährungsintervention führt fast unweigerlich zur Gewichtsreduktion und zu metabolischen Veränderungen. Die wissenschaftliche Literatur betrachtet kohlenhydratarme Ernährungsformen zumeist in Gegenüberstellung zu „low-fat“. Kohlen-

hydratreduktion kann je nach Intensität als moderate-carb, low-carb oder very-low-carb (Keto-Diät) eingeteilt werden; auch die traditionell mediterrane Diät ist danach eine kohlenhydratreduzierte Ernährungsweise [41].

American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) stufen low-carb als diätetische Therapieoption ein, stellen die mediterrane Ernährung aber als überlegen voran [47]. Dieser Konsensus spiegelt den Wissensstand aus aktuellen Metaanalysen wider: Unter allen in randomisierten klinischen Studien (RCTs) untersuchten nahrungsqualitativ definierten Ernährungsmodellen schneidet die traditionell mediterrane Diät bei Nüchternglukose und Lipidprofil am besten ab, bei HbA<sub>1c</sub>-Wert, Blutdruck und Gewichtsreduktion liegt sie jeweils unter den besten drei Diäten. Low-carb ist die wirksamste Methode zur Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des Körpergewichts; bei der Reduktion der Nüchternglukose, des Blutdrucks und der Blutfette ist diese Ernährungsweise ebenfalls sehr erfolgreich und wirksamer als low-fat [48–50]. Mit längerer Anwendung gleichen sich low-carb und low-fat jedoch in ihrem Effekt an; ob dafür die schwindende Compliance oder ein Versagen der metabolischen Response ursächlich ist, lässt sich derzeit nicht beantworten [51].

Eine aktuelle Metaanalyse hebt zudem hervor, dass low-carb (<26 E% oder <130 g Kohlenhydrate [KH]/Tag) gegenüber low-fat bei der Diabetesremission überlegen sein könnte. Nach 6 Monaten erreichen mit low-carb signifikant mehr Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 6,5 %; bei Anwendung des zusätzlichen Kriteriums der Medikationsfreiheit oder längerer Intervention sind die Unterschiede nicht signifikant [52]. Es sei noch einmal betont, dass Effekte einer Methode entscheidend von der individuellen Akzeptanz der abnehmenden Person abhängen. Eine wissenschaftliche Fragestellung „Was ist generell die beste Methode zur Gewichtsreduktion?“ ergibt kaum Sinn – angesichts der relevanten Fragestellung „Was ist für die betreffende Person die beste Methode?“ Betrachtet man den Effekt spezifischer Nahrungsgruppen auf das metabolische Gesamtbild aller kardiovaskulären Risikoparameter, so schneiden unter 66 Lebensmittelkategorien Nüsse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte – allesamt eiweiß- und ballaststoffreiche Kohlenhydratträger – am besten ab [49]. Ein alleiniger isokalorischer Austausch von verschiedenen verdaulichen Kohlenhydraten gegeneinander bewirkt nur relative geringe Effekte auf Nüchternglukose und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (Zucker durch Stärke ersetzt) sowie Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) und Harnsäure (Fructose durch Glukose ersetzt). Die Evidenz dieser Resultate wird aber als gering eingeschätzt [53]. Effekte auf inflammatorische Parameter sind nicht zu beobachten [54].

In der Gesamtschau ist die traditionell mediterrane Diät als ein spezifischer Vertreter von „low-carb“ als optimale Ernährungsform anzusehen. In allgemeinerer Lesart sind „low-carb“ und „low-fat“ spätestens nach einigen Monaten Intervention metabolisch ebenbürtig [54]. Es gibt nach aktuellem Wissensstand kein eindeutiges langfristiges Optimum für den Energieanteil der Kohlenhydrate. Patienten, deren persönliche Vorliebe stark zu einer dieser Diätvarianten tendiert, können diese anwenden. Je nach Intensität und Dynamik sind aber zusätzliche zwischenzeitliche Stoffwechselkontrollen empfehlenswert, um eine individuell nicht vorhersagbare Entgleisung von Glykämie und Insulinresistenz,

Lipidmetabolismus oder Harnsäurespiegel frühzeitig zu erkennen [49].

## Reduktion von Fetten (low-fat)

### EMPFEHLUNG

- Personen mit T2Dm kann nicht generell eine fettarme Ernährung empfohlen werden.

### Kommentar

Die alleinige Reduktion der Nahrungsfette ist – wie im Kapitel zur Kohlenhydratreduktion bereits beschrieben – mit einem gegenüber allen kohlenhydratreduzierten Diäten unterlegenen Outcome zur Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung sowie Optimierung von Triglyzeriden und glykämischen Parametern verbunden [47, 50, 51, 55]. Während die Diabetesprävention durch komplexe Lebensstilintervention mit Low-fat-Ansatz konsistent gezeigt ist [24], ist die Chance zur Diabetesremission durch fettarme Ernährungsumstellung als alleinige Maßnahme vergleichsweise klein [26, 56]. Auch die Wirkung auf langfristige makro- und mikrovaskuläre Outcomes ist umstritten. Eine Wirksamkeit ist bei Prädiabetes beschrieben (DaQing, Diabetes Prevention Program (DPP)), bei Gesunden und Patienten mit Diabetes zweifelhaft (WHI) bzw. durch sogar erhöhte Risiken (LookAHEAD, Minnesota Coronary Experiment) abratenswert.

## Transfette

### EMPFEHLUNG

- Industrielle Transfette sollten weiterhin gemieden werden, natürliche Transfette sind wahrscheinlich unproblematisch.

### Kommentar

Einen relevanten Einfluss auf die glykämische Stoffwechsellage übt ferner die Fettqualität aus. Industriell hergestellte Transfette erweisen sich in Beobachtungsstudien als mortalitätssteigernd, insbesondere durch ein erhöhtes KHK-Risiko. Ein erhöhtes Diabetesrisiko wird nicht beschrieben [57].

Natürliche Transfette, wie sie in Rindfleisch und Milchprodukten vorkommen, stehen in epidemiologischen Studien mit einem erniedrigten Diabetesrisiko in Verbindung und beeinflussen nicht das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität [57].

## Gesättigte Fette

### EMPFEHLUNG

- Lebensmittel mit einem natürlichen Gehalt an gesättigten Fetten sind bei maßvollem Verzehr unbedenklich. Hochverarbeitete Produkte mit zugesetzten gesättigten Fetten sollten gemieden werden.

### Kommentar

Der Diskurs zu gesättigten Fetten ist auch im Jahr 2021 noch nicht zu einem schlüssigen Ergebnis gekommen. Die durch die Seven Countries Study und viele epidemiologische Folgerhebungen befeuerte Kritik an gesättigten Fetten (mitunter sogar fälschlicherweise allen Fetten) ist in neueren Metaanalysen zu Kohortenstudien nicht mehr berechtigt [57]. Die Evidenz bezüglich eines Schadenspotenzials von gesättigtem Fett ist nicht hinreichend [58]. Selbst Butter als typisches Lebensmittel mit sehr hohem Anteil an gesättigtem und Gesamt-Fett steigert epidemiologisch nur minimal die Mortalität, beeinflusst aber nicht das kardiovaskuläre Risiko und steht eher mit geringerem Diabetesrisiko in Verbindung [59]. Auch andere fettreiche oder fettarme Milchprodukte wirken sich kaum nachteilig auf Stoffwechseloutcomes aus [60].

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur fettreduzierten Ernährung zeigen zwar im Mittel eine leichte Reduktion von Körpergewicht, BMI, Körperfettanteil und Taillenumfang [61], jedoch keinen Effekt auf KHK, kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtsterblichkeit [62]. Eine Reduktion von gesättigtem Fett wirkt sich konsistent günstig auf den inflammatorischen Phänotyp aus [63, 64]. Zudem senkt sie nachweislich den LDL-Cholesterin-Spiegel, verschlechtert aber die HDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel [65].

## Ungesättigte Fette

### EMPFEHLUNG

- Ein hoher Anteil ungesättigter Fettsäuren sollte bei Patienten mit T2Dm unabhängig von der Gesamtfettmenge durch Zufuhr von natürlichen Lebensmitteln, aber nicht durch Supplemente angestrebt werden.

### Kommentar

Beobachtungsstudien beschreiben deutliche diabetes- und kardioprotektive Assoziationen zu einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere für Linolsäure und alpha-Linolensäure [66–68].

In Interventionsstudien fehlt der Nachweis der Kardioprotektion und Mortalitätsreduktion für mehrfach ungesättigte (engl. polyunsaturated fatty acids, PUFAs) Omega-6-Fettsäuren und nicht langkettige pflanzliche Omega-3-PUFAs [69, 70]. In Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien ist zudem kein glykämischer Benefit für ungesättigte Fettsäuren zu sehen, wenn ein Vergleich gegen gesättigte Fettsäuren vorgenommen wird [71]. Gegenüber Kohlenhydraten sind einfach ungesättigte Fettsäuren (engl. monounsaturated fatty acids, MUFAs) in allen metabolischen Achsen, jedoch nicht dem Blutdruck, von Vorteil [72, 73]. Im Vergleich zu gesättigten Fetten oder Placebo feststellbar ist ein Nutzen hinsichtlich Taillenumfang, Inflammation, Triglyzeridspiegel und Plättchenaggregation sowie wahrscheinlich Fettleber (Omega-3-Fettsäuren) [74–78]. Ein hohes Verhältnis von Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren kann bei Menschen mit Diabetes und bei längerer Intervention eine günstige Rolle spielen, insbesondere bei der Absenkung des Insulin-, aber nicht des Glukosespiegels

[79, 80]. Frauen profitieren davon offenbar deutlicher als Männer [81]. Für Alpha-Linolensäure gibt es keinen eindeutigen interventionellen Vorteil bezüglich der diabetischen Stoffwechsellage [82].

## Intermittierendes Fasten/Intervallfasten

### EMPFEHLUNG

- Intervallfasten kann unter ärztlicher Überwachung als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden.
- Es kann keine generelle Empfehlung für irgendeine Form des Intervallfastens ausgesprochen werden.

### Kommentar

Neben der qualitativen Anpassung der Ernährung durch ein verändertes Nährstoffprofil oder gezielte Umverteilung von Lebensmittelgruppen wird auch die Mahlzeitenfrequenz als Ansatzpunkt für Gewichtsreduktion und metabolische Verbesserung angesehen.

In randomisierten Studien zur täglichen Mahlzeitenanzahl zeigt sich ein kleiner Nutzen zugunsten seltenerer Mahlzeiten (1–2 vs. 6–8) bezüglich Körpergewicht, Fettmasse und Taillenumfang. Diese Effekte sind aber insgesamt von geringer Evidenz [82].

Seltenerer Zufuhr von Nahrung verlängert in einigen Tiermodellen die Lebensdauer. Beobachtungsstudien am Menschen (z. B. im Kontext des Ramadans) sehen bei Gesunden nur relativ geringe, zudem transitorische metabolische Änderungen [83–85]. Bei Diabetikern wird auch die Verschlechterung des Stoffwechsels beschrieben. Weitere Kohortenstudien beschreiben ein selteneres Auftreten von koronarer Herzerkrankung und T2Dm [86, 87].

Das gezielte, längerfristige, regelmäßige Auslassen von Mahlzeiten nach einem festen chronologischen Muster („Intervallfasten“) umfasst verschiedene Varianten: umtägiges Fasten („alternate day fasting“ (ADF)), 5:2-Fasten und time-restricted eating (z. B. 16:8-Fasten). Diese werden in der Literatur mitunter gebündelt mit einer kontinuierlichen Kalorienrestriktion oder auch unveränderter Kontrolldiät verglichen.

In sämtlichen Metaanalysen zum Intervallfasten (34 Metaanalysen zu über 90 RCTs; davon aber nur 10 RCTs bei T2Dm-Patienten) findet sich keine Überlegenheit des Intervallfastens gegenüber kontinuierlicher Kalorienreduktion. Gegenüber unveränderter Kontrolldiät besteht zwar eine signifikant stärkere Absenkung von Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck und Triglyzeriden, jedoch nicht von LDL-Cholesterin, Nüchtern glukose oder HbA<sub>1c</sub>-Wert [88–92]. RCTs mit T2Dm-Patienten zeigen das gleiche Muster an erwünschten Outcomes wie in den genannten Metaanalysen, jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien [93–97]. Mehrere RCTs beschreiben einen übermäßigen Verlust an Muskelmasse durch 16:8-Fasten bzw. ADF bereits bei gesunden Testpersonen (Templeman et al. 2021).

## Mahlzeitenersatz/Formuladiäten (mit/ohne multimodales Programm)

### EMPFEHLUNG

- Niedrigkalorische Formuladiäten erlauben einen klinisch relevanten Gewichtsverlust bei Menschen mit T2Dm, verbunden mit einer erheblichen Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels und einer Reduktion weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

### Kommentar

Der Ersatz von Mahlzeiten durch niedrigkalorische Formuladiäten stellt eine sichere und effektive Maßnahme zur Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Menschen mit T2Dm im Vergleich zu herkömmlichen kalorienreduzierten Diäten dar. Neben der günstigen Beeinflussung anthropometrischer Parameter wie Taillenumfang und Körperfettmasse verbessern Formuladiäten auch weitere kardiometabolische Risikoparameter wie Blutdruck, Nüchtern glukose, HbA<sub>1c</sub>-Wert und Lipidstoffwechsel [98–102]. Im Rahmen von Gewichtsreduktionsprogrammen führt der Einsatz von Formuladiäten zu einer ausgeprägten Gewichtsreduktion, die der nach bariatrischen Eingriffen ähnlich ist, verbunden mit einer anhaltenden Diabetesremission. Allerdings erreichen nur 25 % eine Gewichtsreduktion von > 15 %, bei der die Remission sehr wahrscheinlich eintritt [13, 103].

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Bereits für Menschen ohne Diabetes ist eine Gewichtsabnahme herausfordernd. Bei Menschen mit T2Dm ist dies häufig noch zusätzlich erschwert aufgrund genetischer und metabolischer Unterschiede, Angst vor Hypoglykämien, glukosesenkenden Therapien, die eine Gewichtszunahme fördern, verminderter körperlicher Aktivität und einer Diät-Müdigkeit. Niedrigkalorische Diäten haben das Potenzial, bei Menschen mit T2Dm zu einem ähnlich ausgeprägten Gewichtsverlust zu führen wie bariatrisch-chirurgische Maßnahmen. Eine Metaanalyse von 9 Studien, die die Auswirkungen von sehr niedrigkalorischen Diäten (VLED, engl. Very low-energy diet) an insgesamt 192 adipösen Menschen mit T2Dm untersuchten, ergab, dass die Teilnehmer nach 6 Wochen 9,6 % des Ausgangsgewichts verloren hatten und die Nüchtern glukose sich bereits nach 2 Wochen um 50 % reduziert hatte [104]. Allerdings fällt vielen Menschen mit T2Dm eine längerfristige Lebensstiländerung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion schwer, und die Motivation kann bei Ausbleiben eines kurzfristigen Interventionserfolgs rasch verloren gehen. Niedrigkalorische Formuladiäten erwiesen sich in inzwischen zahlreichen Untersuchungen als sichere und effiziente Therapieoption, um bei adipösen Patienten mit T2Dm kardiometabolische Endpunkte wie Taillenumfang, Körperfettmasse, Blutdruck und HbA<sub>1c</sub>-Wert zu verbessern [98–101]. Eine Metaanalyse, die 4 Studien mit insgesamt mehr als 500 Studienteilnehmern einschloss, ergab, dass der Gewichtsverlust infolge niedrigkalorischer Formuladiäten, bei denen zwischen 300 und 1000 kcal an Energie pro Tag zu Verfügung gestellt wurden, bei Menschen mit T2Dm ähnlich wie der bei Menschen ohne Diabetes war, mit einer mittleren Gewichtsabnahme zwischen 8 und 21 % des Ausgangsgewichts nach einer

Behandlungsdauer von 4–52 Wochen. Auch gab es keinen Unterschied in der Gewichtsreduktionsrate zwischen Menschen mit (–0,6 kg pro Woche) und ohne T2Dm (–0,5 kg pro Woche) [105]. In einer weiteren Untersuchung ergab sich ebenfalls kein Unterschied in der Gewichtsabnahme nach Beginn einer niedrigkalorischen Formuladiät zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Bei einem Fünftel der Teilnehmer konnte nach 12 Monaten ein Gewichtsverlust von mehr als 15 kg erreicht werden. Unter den Teilnehmern, die das Gewichtsmanagementprogramm über ein Jahr hinaus fortsetzten, wiesen nach 24 Monaten nahezu 40 % einen Gewichtsverlust von mindestens 15 kg auf [106]. Die Gewichtsreduktion infolge eines zeitlich begrenzten Einsatzes einer niedrigkalorischen Formuladiät geht mit einer längerfristigen Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels sowie des Blutdrucks einher [107]. Auch bei Patienten mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung kann der Mahlzeitenersatz durch eine Formuladiät zu einem klinisch relevanten Abfall des HbA<sub>1c</sub>-Werts und einer erheblichen Reduktion der Insulindosen bei Patienten mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie führen [108, 109]. Auch erscheint infolge einer strikten Kalorienrestriktion eine Diabetesremission möglich, wie die Ergebnisse der Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) nahelegen [110]. Nahezu die Hälfte der übergewichtigen und adipösen Patienten mit T2Dm, die zunächst über 3–5 Monate ausschließlich eine Formuladiät mit einem Kaloriengehalt von 825 bis 853 kcal pro Tag erhielten, erzielte eine Diabetesremission im Gegensatz zu nur 4 % der Patienten, die lediglich eine Standardtherapie durch den Hausarzt erhielten [13]. Nach 12 Monaten hatte ein Viertel der Interventionsgruppe das erklärte Ziel, 15 kg oder mehr abzunehmen, erreicht und kein Teilnehmer der Kontrollgruppe. Die Diabetesremission ging sehr eng mit der Gewichtsabnahme einher. Während eine Remission bei keinem der Patienten, die Gewicht zunahm, auftrat, lag die Remissionsrate bei 86 % der Teilnehmer, die mindestens 15 kg abnahmen. Zwei Jahre nach der Intervention war noch mehr als ein Drittel der Patienten mit T2Dm in Remission. Bei den Teilnehmern, die mehr als 10 % abgenommen hatten, lag die Remissionsrate sogar bei 64 % [103]. Auch bei Menschen mit einem erhöhten Diabetesrisiko infolge von Übergewicht oder Adipositas und mindestens einer weiteren Komorbidität des metabolischen Syndroms war der zusätzliche Mahlzeitenersatz durch eine Formuladiät mit abnehmender Frequenz über den Studienzeitraum einer alleinigen Lebensstilintervention hinsichtlich der Gewichtsabnahme und der Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren überlegen [111]. Zudem gelang bei der Hälfte der Teilnehmer, die zusätzlich eine Formuladiät erhielten, die Konversion von einem Prädiabetes in eine Normoglykämie, während dies bei weniger als einem Drittel der ausschließlich mit einer Lebensstilintervention behandelten Teilnehmer der Fall war [112]. Aus den genannten Gründen sehen Fachgesellschaften eine Remission sogar als primäres Behandlungsziel an [113].

## Zusätzliche Aspekte der Gewichtsreduktion bei insulinbehandeltem T2Dm

### EMPFEHLUNG

- Die Insulintherapie sollte aufgrund der anabolen Wirkung des Hormons auf das nötigste Maß beschränkt werden. Eine Gewichtsabnahme unter Insulintherapie ist erschwert.

### Kommentar

Unter einer Insulintherapie kommt es bei den ohnehin größtenteils übergewichtigen Patienten mit Diabetes zudem häufig zu einer Gewichtszunahme: So ergab die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), in der mit Insulin behandelte T2Dm-Patienten randomisiert wurden, eine Gewichtszunahme im Schnitt von 6,5 Kilogramm [114]. Eine Lebensstilintervention bleibt trotz Insulintherapie ein sehr wichtiger Therapiebaustein [115].

Allerdings konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass die Gewichtszunahme umso geringer war, je höher der AusgangsbMI der Patienten war. Beim Rückgang des HbA<sub>1c</sub>-Werts um je einen Prozentpunkt stieg das Gewicht bei den Normalgewichtigen (BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup>) im Schnitt um 1,24 kg an, bei den stark Adipösen (BMI über 40 kg/m<sup>2</sup>) ging das Gewicht aber sogar um 0,32 kg zurück [116].

## Zusammenfassende Bewertung und Ausblick

Zur Gewichtsreduktion bzw. der Gewichtsstabilisierung steht eine Reihe von Verfahren zur Auswahl. Für jede dieser Methoden gibt es mehr oder weniger gute Evidenz. Der Fokus muss aus unserer Sicht auf die individuellen Präferenzen der Patienten gelegt werden, die unabhängig vom Outcome die Adhärenz zum jeweiligen Therapieverfahren stärken.

## Ernährungsmuster

### Allgemeine Betrachtungen

### EMPFEHLUNG

- Für das Diabetesmanagement und die Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Komplikationen bei Personen mit T2Dm ist eine Auswahl verschiedener Ernährungsmuster akzeptabel wie bspw. eine mediterrane, vegetarische oder vegane Ernährung.
- Für die DASH-Diät, das nordische Ernährungsmuster und die Paleo-Diät ist die Evidenz derzeit unzureichend, um sie speziell für die Therapie des T2Dm zu empfehlen.
- Bis zum Vorliegen zusätzlicher Evidenz zur Überlegenheit eines speziellen Ernährungsmusters bezogen auf die Zielparameter der Diabetestherapie sollten sich Personen mit T2Dm an den Gemeinsamkeiten der genannten Ernährungsmuster orientieren: nicht stärkehaltige Gemüsesorten und wenig verarbeitete Lebensmittel bevorzugen sowie raffinierte Zucker und hochverarbeitetes Getreide vermeiden.

## Kommentar

Für Personen mit T2Dm gibt es basierend auf der aktuellen Evidenz kein Ernährungsmuster, das allgemeingültig für alle Betroffenen empfohlen werden könnte. Stattdessen sind nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften verschiedene Ernährungsmuster wie die mediterrane Ernährung oder eine vegetarische oder vegane Ernährung geeignet, um die Zielparameter der Diabetestherapie zu erreichen [2, 117–119]. Während die Evidenz für die Effekte der mediterranen Ernährung bei Personen mit T2Dm primär auf RCTs basiert – darunter mehrere größere Studien und Langzeituntersuchungen – und deren systematischen Reviews und Metaanalysen [120], weisen die RCTs zur vegetarischen und veganen Ernährung meist eine kleine Fallzahl und kurze Studiendauer auf [120–123]. Die zurzeit vorliegende Evidenz zur DASH-Diät, dem nordischen Ernährungsmuster [124–126], der Paleo-Diät [2] und der makrobiotischen Ernährung [121, 125] bei Personen mit T2Dm ist gering und z. T. widersprüchlich, sodass weitere Studien notwendig sind, um beobachtete positive Effekte dieser Ernährungsmuster für das Diabetesmanagement bei T2Dm zu untermauern.

Bei Personen mit neu diagnostiziertem T2Dm erzielte die mediterrane Ernährung einen als klinisch relevant eingestuften Gewichtsverlust von  $\geq 5\%$  [127]. Ebenso ergaben weitere Metaanalysen aus RCTs in Personen mit T2Dm für die mediterrane Ernährung im Vergleich zu den jeweiligen Kontrolldiäten einen signifikant größeren Gewichtsverlust [128–130]. Auch die Adhärenz zu einer vegetarischen oder veganen Ernährung bzw. zu pflanzenbasierten Ernährungsmustern im Allgemeinen führte zu einem Gewichtsverlust bei Personen mit und ohne T2Dm [48, 131–133].

Basierend auf einer Netzwerk-Metaanalyse aus 56 RCTs und 9 Ernährungsmustern [134] sowie der Evidenz aus mehreren Metaanalysen aus RCTs [129, 130, 135] ist die mediterrane Ernährung den jeweiligen Kontrollernährungen in der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts überlegen und nach Low-carb-Ernährungsformen in der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts und der Nüchternblutglukose am effektivsten, gefolgt von der Paleo-Diät und der vegetarischen Ernährung [48, 129, 130, 135]. Weitere systematische Reviews und Metaanalysen bestätigen die positiven Effekte der vegetarischen und veganen Ernährung auf die glykämische Kontrolle bei Personen mit und ohne T2D [122]. Jedoch reduzierten auch alle anderen in der Netzwerk-Metaanalyse untersuchten Ernährungsformen im Vergleich zur Kontrolldiät den HbA<sub>1c</sub>-Wert und die Nüchternblutglukose bei Personen mit T2Dm signifikant, und die Ergebnisse wurden wegen signifikanter Inkonsistenzen insgesamt nur mit sehr geringer bis moderater Glaubwürdigkeit und Belastbarkeit der Evidenz bewertet [48]. Somit kann eine Überlegenheit einer Ernährungsform gegenüber den anderen in Bezug auf die Reduktion der Glukoseparameter derzeit nicht abgeleitet werden [136]. Außerdem sind weitere Studien notwendig, um die Effekte der Ernährungsmuster auf die glykämische Kontrolle bei Personen mit T2Dm unabhängig vom Gewichtsverlust zu bestätigen [119, 121, 136, 137], die die Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der vegetarischen und veganen Ernährung untersuchen [121, 122].

Neben positiven Effekten auf den Gewichtsverlust und die glykämische Kontrolle könnten Ernährungsmuster auch die Inzidenz und Mortalität verschiedener kardiovaskulärer Outcomes reduzie-

ren sowie einzelne kardiometabolische Risikofaktoren wie Dyslipidämie und arterielle Hypertonie bei Personen mit und ohne T2Dm verbessern [121, 122, 129, 130, 138]. Die dazu vorliegende Evidenz ist für die mediterrane Ernährung gering bis moderat und für die vegetarische/vegane Ernährung und die DASH-Diät sehr gering bis gering (Inzidenz und Mortalität) bzw. gering bis moderat (Risikofaktoren). Für das nordische Ernährungsmuster liegt bislang nur eine vorläufige Studienbewertung vor, die auf eine sehr geringe Evidenz für die Reduktion der Inzidenz und Mortalität durch koronare Herzerkrankungen hinweist [122, 138].

Eine Metaanalyse auf der Basis von 52 RCTs und 9 Ernährungsmustern schlussfolgerte, dass mit einer geringen bis moderaten Evidenz die mediterrane Ernährung im Vergleich zur Kontrollernährung das HDL-Cholesterin am effektivsten erhöht und Triglyzeride reduziert, während die vegetarische Ernährung im Vergleich zu Kontrolldiäten das LDL-Cholesterin am effektivsten reduziert [50]. Für Effekte der mediterranen, veganen und vegetarischen Ernährung auf mikrovaskuläre, mit T2Dm assoziierte Komplikationen ist die Evidenz limitiert auf wenige Studien mit geringer Probandenzahl. Basierend auf Surrogatparametern werden Verbesserungen für Nephropathie und Retinopathie unter Einhaltung der genannten Ernährungsmuster vorgeschlagen, während die Evidenz für das Risiko des Auftretens mikrovaskulärer Komplikationen unzureichend ist und die Ergebnisse für Neuropathie inkonsistent sind [121]. Insgesamt ist es basierend auf der vorhandenen Evidenz somit schwierig, solide Schlussfolgerungen für die Effekte von Ernährungsmustern auf mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen bei Personen mit T2Dm zu ziehen [121].

Da basierend auf der vorliegenden Evidenz keine Ernährungsform den anderen überlegen ist, wird eine individualisierte Mahlzeitenplanung mit dem Fokus auf Ernährungsmustern statt auf individuellen Nährstoffen oder einzelnen Lebensmitteln – beziehungsweise den Faktoren, die den Ernährungsmustern gemeinsam sind – empfohlen [2, 3, 117].

## Singuläre Effekte einzelner Nährstoffe

### Eiweiß

#### Effekt auf Glykämie

#### EMPFEHLUNGEN

- Wir empfehlen eine Eiweißzufuhr von 10–25 % der Nahrungsenergiemenge (%E) für Patienten mit T2Dm unter 60 Jahren und 15–25 % für Menschen über 60 Jahre bei intakter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $> 60$  ml/min/m<sup>2</sup>) und Gewichtskonstanz.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion jeglicher Stadien ist eine Eiweißreduktion auf weniger als 0,8 g/kg Körpergewicht (KG) wahrscheinlich nicht von Vorteil und sollte aufgrund des Risikos für eine Malnutrition insbesondere bei höhergradiger Niereninsuffizienz vermieden werden.



## Kommentar

Eine ausführliche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-S3-Leitlinie zur Eiweißzufuhr bei T2Dm findet sich unter folgender Internetadresse: [139]. Eine Metaanalyse wurde publiziert und ist frei zugänglich [140].

Eiweiß wird als Lieferant der Aminosäuren in einer Mindestmenge von etwa 0,8 g/kg Körpergewicht oder 10 E% benötigt, um eine Mangelernährung und Sarkopenie zu vermeiden. Die untere Grenze von 0,8 g/kg/Tag kann für ältere Menschen unzureichend sein wegen einer abnehmenden Effizienz der Proteinsynthese [141], weshalb eine höhere Eiweißzufuhr von mindestens 1 g/kg KG/Tag empfohlen wird [142].

Umstritten ist die Bedeutung einer höheren Eiweißaufnahme. Argumente für eine höhere Eiweißzufuhr sind eine bessere Sättigung und ein höherer Energieverbrauch durch postprandiale Thermogenese, was einer Gewichtszunahme entgegenwirken kann. Der Eiweißstoffwechsel benötigt erheblich weniger Insulin als Kohlenhydrate, was die Blutzuckerkontrolle erleichtert und die Insulindosierung vereinfachen kann. Eine gewisse Insulinmenge ist allerdings wegen der eiweißbedingten Freisetzung von Glukagon erforderlich [143]. Ältere Menschen erleiden häufig erhebliche Muskelverluste durch Erkrankungen, Glukokortikoidtherapie, Immobilität oder Inappetenz, weshalb Geriater ebenfalls eine höhere Eiweißzufuhr empfehlen [144].

Argumente gegen eine höhere Eiweißzufuhr ergeben sich aus epidemiologischen Beobachtungsstudien, die eine höhere Sterblichkeit [141, 145] und Diabetesinzidenz [146] bei höherer Eiweißzufuhr beschreiben. Da sie Lebensstile und andere Variablen nicht ausreichend berücksichtigen, wurden die Aussagen dieser Beobachtungsstudien in Cochrane-Metaanalysen in Zweifel gezogen [146, 147]. Interventionsstudien zeigen durchgehend positive Effekte einer höheren Proteinaufnahme bei Übergewichtigen ohne Diabetes [148, 149]. Eine hohe Proteinaufnahme von über 20 E% gegenüber unter 20 E%, also etwa 1,2–1,6 g/kg KG, erhöhte nicht das Risiko für Diabetes oder andere Erkrankungen bei Prädiabetespatienten in einer großen europäisch-australischen prospektiven, randomisierten Interventionsstudie über 3 Jahre [148].

## Empfehlung bei chronischer Niereninsuffizienz

Historisch gesehen wurden eiweißarme Ernährungspläne empfohlen, um die Albuminurie zu reduzieren und das Fortschreiten einer (diabetischen) Nephropathie zu verhindern.

Es liegen zur Frage der Eiweißzufuhr bei Personen mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz aktuelle Metaanalysen vor, die zeigen, dass eine Proteinrestriktion auf 0,6–0,8 g/kg KG keine nachweisbare Verbesserung der Nierenfunktion bringt [150]. Derzeit wird sie weiterhin von nephrologischen Fachgesellschaften empfohlen [151], im Konsensuspapier der AG Ernährung der ADA jedoch nicht [2].

Eine erhebliche Proteinrestriktion auf 0,3–0,4 g/kg KG zeigte in der Cochrane-Analyse eine signifikante, aber geringe Reduktion der terminalen Niereninsuffizienz, aber keinen Effekt auf die Sterblichkeit [152, 153]. Eine derartige Ernährungsform durchzuführen ist außerordentlich schwierig, führt zu einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität und birgt ein hohes Risiko

der Malnutrition und Sarkopenie, die in Stadien der terminalen Nierenfunktionsstörung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [154]. Zudem sind die für diese extreme Ernährungsform supplementierend einzusetzenden Aminosäurepräparate (Ketoanaloge) in Deutschland nicht verordnungsfähig.

Auch im Konsensuspapier der AG Ernährung der ADA wird eine Einschränkung der Eiweißzufuhr bei Niereninsuffizienz nicht empfohlen [2].

## Empfehlung zur Gewichtsreduktion

### EMPFEHLUNG

- Im Rahmen von Gewichtsreduktionsdiäten bis zu 12 Monaten Dauer kann der Eiweißanteil auf 23–32 % der Gesamtenergiezufuhr gesteigert werden.

## Kommentar

Hypokalorische Gewichtsreduktionsdiäten enthalten meist einen relativ erhöhten Eiweißanteil. Wegen der insgesamt Kalorienreduktion liegt er, bezogen auf das KG, zumeist im normalen Bereich von 0,9–1,2 g/kg KG, also im normalen bis leicht erhöhten Bereich. Zu diesen Diäten liegen zahlreiche Vergleichsstudien eines höheren mit einem niedrigeren Eiweißanteil vor. Insgesamt zeigen sich moderate Unterschiede kardiometabolischer Risikofaktoren durch einen höheren gegenüber einem niedrigeren Eiweißanteil in bisherigen Metaanalysen [128, 140, 155]. Obwohl Diäten mit höherem Eiweißanteil eine Gewichtsabnahme nur geringfügig verstärken, verbessern sich moderat die Nüchternblutzuckerwerte und der systolische Blutdruck. Insgesamt schneiden die proteinreicheren Diäten etwas besser ab und zeigen keine Nachteile [140].

## Qualität der Kohlenhydrate, Glykämischer Index, Zucker in hochverarbeiteten Lebensmitteln

### EMPFEHLUNG

- Die Auswahl von Kohlenhydraten mit niedrigem GI trägt bei Patienten mit T2Dm zu einer Verbesserung des gesundheitlichen Risikos bei.
- Der Einfluss des Glykämischen Index (GI) oder der Glykämischen Last (GL) ist dabei anteilig unabhängig von der Regulation der Glykämie und betrifft z. B. auch eine Verbesserung der Plasmalipide und eine höhere Aufnahme gesunder Inhaltsstoffe wie Ballaststoffe, Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe bei gleichzeitig geringerem Verzehr von abträglichen Inhaltsstoffen aus hochverarbeiteten Lebensmitteln mit hohem GI/GL.

## Kommentar

Der GI und die GL beschreiben den Einfluss von kohlenhydratreichen Lebensmitteln auf die Glykämie. Der GI gibt an, wie schnell die Kohlenhydrate eines Lebensmittels verdaut, resorbiert und damit blutzuckerwirksam werden, während die GL den GI für die verzehr-

te Kohlenhydratmenge adjustiert. Die Blutzuckerantwort eines Lebensmittels hängt damit vor allem von Charakteristika des Lebensmittels selbst ab (z. B. von dem Verarbeitungsgrad und dem Fettgehalt) [156]. Phänotyp-Charakteristika der Patienten wie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms spielen mutmaßlich eine untergeordnete Rolle [157, 158], obwohl auch individuelle Einflüsse beschrieben sind [159]. Ein GI der Diät  $\leq 40$  oder  $\leq 55$  gilt als niedrig und ein GI  $\geq 70$  als hoch [158]. Prospektive Beobachtungsstudien finden einen positiven Einfluss einer Diät mit niedrigem GI/GL auf die Prävention des T2Dm [160, 161]. Bei Patienten mit T2Dm kann ein starker Verzehr von Lebensmitteln mit einem niedrigen GI wie Hülsenfrüchten und Hafer die Blutzuckereinstellung verbessern, die Insulinsensitivität steigern und damit den Insulinbedarf senken [162]. Diese Effekte werden heute anteilig über einen positiven Einfluss von schwer verdaulichen Kohlenhydraten auf das Mikrobiom erklärt [163]. Bis heute bleibt strittig, inwieweit der Nutzen einer Low-GI-Diät durch deren höheren Ballaststoffgehalt erklärt ist. Eine 6-monatige Intervention mit einer Low-GI-Diät konnte den HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zu einer Ernährung reich an Getreideballaststoffen etwas besser senken (0,5 vs. 0,18%) [164]. Diese Studie hatte jedoch erhebliche Schwächen, da die Ballaststoffgruppe Lebensmittel mit hohem GI meiden sollte und die Low-GI-Gruppe letztlich einen höheren Ballaststoffverzehr aufwies als die Ballaststoffgruppe. Tatsächlich führte jedoch eine 12-wöchige Substitution von stark blutzuckerwirksamen Kohlenhydraten durch Isomaltulose (Low-GI) bei Patienten mit T2Dm zu einer Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des HOMA-Indexes [165], was auf einen Einfluss des GI unabhängig vom Ballaststoffgehalt der Diät hinweist.

Trotz überzeugender Evidenz zur Diabetesprävention aus Beobachtungsstudien und plausiblen mechanistischen Erklärungsansätzen kommen systematische Reviews auf der Basis von randomisierten, kontrollierten Studien zum Einfluss des GI/GL der Diät bei Patienten mit T2Dm zu widersprüchlichen Ergebnissen. Sie zeigen sowohl positive [166, 167] als auch keine Effekte [168, 169] auf relevante Outcomeparameter wie den HbA<sub>1c</sub>-Wert und den Nüchternblutzuckerspiegel.

Eindeutiger ist wiederum das Ergebnis von prospektiven Kohortenstudien, die den Einfluss des GI/GL auf Komplikationen des Diabetes untersuchen. Das Risiko für KHK zeigte eine deutliche und dosisabhängige Beziehung zum GL oder GI der Diät [161]. In der Gruppe der übergewichtigen Probanden ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität durch einen hohen GI dabei besonders hoch [170]. Diese Befunde passen zu früheren Ergebnissen, die ein höheres Risiko für tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse mit steigender postprandialer Glykämie zeigen [171, 172]. Charakteristisch für die mit T2Dm assoziierte Dyslipidämie sind hohe Triglyzeridspiegel, niedrige HDL-Cholesterinspiegel und ein hoher Anteil kleiner dichter LDL-Partikel. Dieses Lipidmuster kann nicht nur durch eine Reduktion des Kohlenhydratverzehrs, sondern auch durch eine Senkung des GI/GL positiv beeinflusst werden [173].

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus Beobachtungs- und Interventionsstudien wird anteilig dadurch erklärt, dass die gesundheitliche Bewertung von Lebensmitteln anhand des GI unzureichend ist. Die Qualität der Kohlenhydrate über den GI korreliert nicht nur mit dem Ballaststoffgehalt, sondern auch mit dem

Mikronährstoffgehalt und dem Gehalt an sekundären Pflanzenstoffen. Gleichzeitig geht eine hohe Kohlenhydratqualität mit einem geringeren Verzehr an hochverarbeiteten Lebensmitteln und damit z. B. mit einer geringeren Aufnahme von Zucker und gesättigten Fetten einher. Eine hohe Kohlenhydratqualität hat daher unabhängig von der Regulation der Glykämie langfristige Effekte auf die Prävention von Diabetes und dessen Komplikationen.

## Ballaststoffe

### Ballaststoffe allgemein

#### EMPFEHLUNG

- Verschiedene Ballaststoffe aus natürlichen Quellen sollen täglich verzehrt werden.
- Auch wenn es bislang nur eine geringe Evidenz für die Empfehlung von 30 g Ballaststoffen pro Tag (15 g/1000 kcal) gibt, stellt dies für die Beratung eine valide Zielgröße dar.

#### Kommentar

In Kohortenstudien ist eine hohe Zufuhr von unlöslichen Ballaststoffen, insbesondere cerealen Ursprungs, mit einem erniedrigten Risiko für T2Dm, KHK, Krebs und weitere Erkrankungen assoziiert [50, 174–176]. Auch bei Patienten mit T2Dm zeigt sich eine dosisabhängige Reduktion des Sterblichkeitsrisikos [177]. Somit stellen für den T2Dm vor allem Vollkornprodukte (Brot, Reis, Nudeln) eine protektive Lebensmittelgruppe dar. Metaanalysen zeigen für eine ballaststoffreichere Ernährung oder Ballaststoffsupplemente selbst unter isokalorischen Bedingungen signifikante Vorteile für Körpergewicht, Glykämie und Insulinresistenz, Lipidprofil und Entzündungsstatus [178], mitunter auch für den Blutdruck [179]. Auch wenn Ballaststoffe den glykämischen Index senken, so ist dieser offenbar ein zu ungenauer Indikator für empfehlenswerte Lebensmittel [178]. Die Betonung von „Vollkorn“, noch besser der tatsächlichen Ballaststoffzufuhr, hat die beste Aussagekraft. Ausgehend von einem durchschnittlichen Ernährungsmuster mit 20 Gramm Ballaststoffen wird eine Erhöhung um 15 Gramm auf 35 Gramm pro Tag angestrebt [178].

Aufgrund der Heterogenität der Studien, die u. a. aus der Vielzahl an Ballaststoffen, ballaststoffhaltigen Lebensmitteln, Kohorten und Interventionen (Vollkorn, nicht cereale Produkte, fortifizierte Lebensmittel, Supplemente ...) resultiert, ist aber eine weitere Differenzierung dieser Ergebnisse notwendig [50, 178].

### Unlösliche Ballaststoffe

#### EMPFEHLUNG

- Kohlenhydrate sollten bevorzugt aus ballaststoffreichen Lebensmitteln, insbesondere Vollkornprodukten, bezogen werden. Der Nutzen einer Supplementation ist bislang nicht belegt.

## Kommentar

Interventionsstudien mit Vollkornprodukten zeigen zumindest für Reis, jedoch nicht für Weizen- und Roggenprodukte einen glykämischen Vorteil [180]. Neben einem kleinen Effekt auf das Körpergewicht sind in Metaanalysen keine kardiometabolischen Benefits beschrieben, die eindeutig Vollkornprodukten zugeordnet werden können [181]. Studien, die explizit unlösliche Ballaststoffe im Interventionsdesign untersuchen, gibt es nur wenige [182–184], jedoch bislang keine an Patienten mit T2Dm. Die bisherigen Daten deuten jedoch an, dass die Wirksamkeit von Ballaststoffen bei einer stärkeren Einschränkung des Metabolismus umso ausgeprägter ist [184, 185].

## Lösliche Ballaststoffe

### EMPFEHLUNG

- Ballaststoffreiche Lebensmittel, insbesondere Vollkornprodukte, aber auch Gemüse, Hülsenfrüchte und zuckerarmes Obst sind bei T2Dm empfehlenswert und wahrscheinlich metabolisch von Vorteil. Der Langzeitnutzen einer Supplementation ist trotz konsistenter Kurzeiteffekte für Glykämie, Lipidstatus und ggf. Blutdruck nicht belegt.

## Kommentar

Für lösliche Ballaststoffe gibt es epidemiologisch nur unzureichende Hinweise für einen Langzeitnutzen, sowohl hinsichtlich Morbidität als auch Mortalität.

Im Gegensatz zu unlöslichen Ballaststoffen ist die Erforschung der löslichen Fasern besonders in Form von Supplementationstudien aber deutlich weiter fortgeschritten. Für Beta-Glukane und Psyllium (Flohhsamen) ist daher ein zumindest kurz- bis mittelfristiger (Wochen bis Monate) Benefit auf Blutglukose und Insulinresistenz belegt; Langzeitdaten fehlen aber [186]. Auch für Inulin (spezielle Fruktane) sind günstige Wirkungen auf Glykämie und Insulinämie systematisch beschrieben, vor allem für Frauen und adipöse Menschen mit T2Dm [187, 188]. Studien von mehr als 3 Monaten Interventionsdauer sind aber auch dafür rar.

Die glykämischen Vorteile von Inulin und Psyllium beruhen vermutlich auf der Fermentation zu kurzkettigen Fettsäuren, nicht auf einer Gewichtsreduktion [189]. Für Beta-Glukane liegt möglicherweise ein gemischter Effekt vor [190].

Psyllium, Konjak-Glucomannan, aber auch Beta-Glukane senken zudem den LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel moderat und können daher bei T2Dm einen Sekundärnutzen erbringen [191–194]. Für andere lösliche Fasern (Guar, Pektin) sind keine eindeutigen metabolischen Vorteile belegt [195].

Antihypertensive Effekte sind im Mittel für alle viskösen Fasern beschrieben, jedoch vor allem bei Psyllium zu erwarten. Der Effekt ist mit 2 mmHg systolisch und 0,5 mmHg diastolisch klinisch kaum relevant [196].

## Ernährungsaspekte spezieller Bevölkerungsgruppen

### Geriatrische Patienten

#### EMPFEHLUNG

- Die Ziele in der Ernährungstherapie von geriatrischen Patienten sollen sich auf den Erhalt der Selbstständigkeit und auf die Vermeidung einer Mangelernährung und von Hypoglykämien fokussieren.
- Übergewicht ist in dieser Personengruppe mit einer reduzierten Mortalität verbunden und sollte nicht reduziert werden.

## Kommentar

Grundsätzlich unterscheiden sich die Ernährungsempfehlungen für ältere Menschen mit T2Dm nicht von denen für ältere Stoffwechselgesunde oder jüngere Menschen mit T2Dm. Gleichzeitig gelten für geriatrische Patienten mit T2Dm die allgemeinen Ernährungsempfehlungen für diese Patientengruppe. Insbesondere bei funktionell abhängigen Patienten sind die Folgen einer Mangelernährung im Alter gravierend und sollten auch bei Patienten mit T2Dm fokussiert werden. So verstärkt der mit einer Gewichtsabnahme verbundene Verlust von Muskelmasse die altersbegleitende Sarkopenie und Gebrechlichkeit und begünstigt dadurch Behinderungen und Einbußen der Selbstständigkeit.

Die S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes im Alter“ enthält sehr ausführliche Empfehlungen auch zur Ernährungstherapie von älteren Personen mit DM im Allgemeinen. Darin wird verdeutlicht, dass sich Therapieziele – auch in Bezug auf die Ernährung – bei älteren und insbesondere geriatrischen Patienten häufig verändern können, aber nicht müssen. Funktionalität und der Erhalt der Selbstständigkeit stehen im Vordergrund.

Es konnte zwar auch bei älteren Menschen durch eine beabsichtigte Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Insulinsensitivität erreicht werden [197], allerdings soll bei älteren Menschen mit Übergewicht oder Adipositas aufgrund des Mangelernährungsrisikos auf strenge Diätvorschriften verzichtet werden. Diätvorschriften, die die Nahrungsaufnahme limitieren können, sind potenziell schädlich und sollten vermieden werden. Sollte eine Gewichtsabnahme erwogen werden, sollten die Diätmaßnahmen, wenn immer möglich, mit körperlicher Aktivität kombiniert werden und die bedarfsdeckende Eiweißaufnahme im Fokus haben. Ein signifikanter Anstieg der Mortalität fand sich bei über 65-Jährigen erst ab einem BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> [197]. Einschränkungen des Verzehrs gewohnter und liebgewonener Lebensmittel führen zu einer Verminderung der subjektiv empfundenen Lebensqualität. Insbesondere bei Personen im hohen Lebensalter ist dieser Aspekt von entscheidender Bedeutung.

Das Risiko für eine potenzielle Mangelernährung liegt vor bei anhaltender reduzierter Nahrungsaufnahme (ca. < 50 % des Bedarfs für mehr als 3 Tage) oder wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen, die entweder die Essmenge reduzieren

oder den Energie- und Nährstoffbedarf nennenswert erhöhen. Das Risiko der Mangelernährung kann z. B. mittels Mini Nutritional Assessment (MNA) oder der entsprechenden Kurzform (SF-MNA) erfasst werden; beide Screeningmethoden sind gut evaluiert [198, 199]. Bei untergewichtigen Patienten sollten die Ursachen geklärt und wenn möglich behoben werden.

Die Ernährungstherapie sollte sich auch auf die Vermeidung von Hypoglykämien fokussieren. Ggf. muss bei Nahrungsumstellungen kurzfristig im Sinne einer Therapie-Deeskalation eine Medikamentenanpassung vorgenommen werden.

Für weitere Ausführungen insbesondere für Personen mit Diabetes in Pflegeeinrichtungen und bei Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung wird auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes im Alter“ und die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ verwiesen [200–202].

Aufgrund der Komplexität der häufig multimorbiden geriatrischen Patienten sollten Planung und Umsetzung krankheitsspezifischer Ernährungsweisen im Bedarfsfall durch ein multiprofessionelles Team unter Einbeziehung von ernährungsspezifischem Sachverstand erfolgen.

## Migranten

### EMPFEHLUNG

- Behandler sollen sicherstellen, dass die Patienten die Ernährungshinweise verstanden haben und ihre Kernfamilien in die Therapie miteinbezogen werden.
- Behandler sollen das individuelle Ernährungskonzept des Patienten und seines Umfelds (beispielsweise religiöse Aspekte, kulturelle Überzeugungen, Fastenmonat Ramadan, Schwangerschaft) erheben und berücksichtigen.

### Kommentar

Bezüglich der spezifischen Therapie- und Ernährungsaspekte von Migranten wird auf die DDG-Praxisempfehlung *Diabetes und Migration* verwiesen [203].

Es bestehen teilweise sehr individuelle Essgewohnheiten im Rahmen unterschiedlicher Kulturen und Regionen. Esskultur wird von geografischen, historischen, soziologischen, ökonomischen und psychologischen Merkmalen einer Gesellschaft geformt und wird von den entsprechenden Mitgliedern einer bestimmten Gemeinschaft geteilt. Kultur stellt eine grundlegende Determinante zu „was wir essen“ dar [204]. Migranten haben häufig ein anderes Ernährungsverhalten als Einheimische. Sie bevorzugen teilweise andere Lebensmittel, ernähren sich häufig vermehrt von Kohlenhydraten, haben andere Mahlzeitenkonzepte, ein anderes Portionsverständnis sowie andere Essenszubereitungsformen und Lebensmittelkombinationen. Ihre Ernährungskonzepte beruhen in der Regel auf der eigenen traditionellen Küche, persönlichen Gewohnheiten, und sie übernehmen auch die Essgewohnheiten der einheimischen Bevölkerung, oft resultiert eine neue „Mischküche“ [205]. Nicht selten werden spezielle Lebensmittel aus den Heimatländern besorgt. Migranten aus einigen Kulturen können beim Kochen mit den Gewichtsangaben in hiesigen Rezepten wenig anfangen. Menschen haben eine hoch variable postprandiale

Glukoseantwort auf identische Nahrungsmittel. Eine individualisierte kultursensible Beratung verbessert die Compliance [206].

In diesem Kontext spielen das Fasten im Ramadan – religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften –, die Schwangerschaft und die Schichtarbeit eine besondere Rolle. Im Praxisalltag ist das Wissen um die Hauptlieferanten von Kohlenhydraten und in welcher Form und wann die Kohlenhydrate gegessen werden unentbehrlich. Das seitens der AG Diabetes und Migranten der DDG erstellte Praxis-Tool zur Ernährung [203, 207] von Migranten soll eine erste Information und Hilfestellung geben. Eine pragmatische regionale Aufteilung mit Angaben zur gängigen Küche stellt die Basis dar. Neben der Art (warm/kalt) und der Zahl der Mahlzeiten werden die Hauptlieferanten von Kohlenhydraten und weitere regionale Besonderheiten vorgestellt. Die Küchen sind weltweit ziemlich vielfältig, und regional ist ebenso eine große Verschiedenheit vorzufinden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass viele Getränke in der Zwischenzeit weltweit in viele Esskulturen vorgedrungen sind, beispielsweise Softdrinks, Energydrinks, mit Süßstoff angereicherte verschiedene Getränke und einige Biersorten.

Eine mögliche Sprachbarriere und kultursensible Kommunikation sollten bei der Ernährungsberatung berücksichtigt werden [201]. Daher verbessert eine individualisierte, kultursensible Beratung die Compliance und den Therapieerfolg.

## Ernährungsaspekte spezieller Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel

### Getränke

#### EMPFEHLUNG

- Personen mit T2Dm sollen die Zufuhr zuckergesüßter Getränke minimieren.
- Zuckergesüßte Getränke sollten durch Wasser ersetzt werden.
- Alternativ kann auf ungesüßten Tee, Kaffee oder kalorienfrei gesüßte Getränke zurückgegriffen werden.

### Kommentar

Die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien der amerikanischen und der britischen Diabetesgesellschaft empfehlen allgemein für Personen mit Diabetes eine Reduktion des Konsums zuckergesüßter Getränke, um den Blutglukosespiegel und das Körpergewicht zu kontrollieren und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Fettleber zu reduzieren (Evidenzgrad B bzw. 2) [2, 117, 118].

Die ADA empfiehlt in den ernährungsbezogenen Kapiteln der aktualisierten Leitlinien 2023 [208]) unverändert eine Aufteilung der Makronährstoffe entsprechend der individuellen Therapieziele und Ernährungsmuster. Hierfür wird eine Minimierung von verarbeiteten Lebensmitteln sowie der Ersatz von gesüßten Getränken durch Wasser (Evidenzgrad B der Leitlinie) genannt [209].

Auch der Ersatz von zuckergesüßten Getränken durch nicht-nutritiv gesüßte Alternativen hat leichte Verbesserungen bei Kör-

pergewicht, Körperfettanteil und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren aufgezeigt, wobei in der Regel primär Wasser empfohlen wird [210].

Eine Reduktion des Konsums zuckergesüßter Getränke ist zudem allgemein erstrebenswert, da sie zu einer erhöhten Mikronährstoffdichte, einer Reduktion der Zufuhr zugesetzter Zucker und somit insgesamt zu einer ausgewogeneren Ernährung beiträgt [211]. Die Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Konsum zuckergesüßter Getränke, der glykämischen Kontrolle und der Insulinsensitivität/-resistenz wird für Erwachsene (unabhängig vom Diabetesstatus) basierend auf Kohortenstudien und RCTs allerdings als ungenügend bewertet, sodass keine fundierten Schlussfolgerungen gezogen werden können [212]. Eine Metaanalyse aus 11 Kohortenstudien zeigt für Personen ohne Diabetes eine Assoziation zwischen einer höheren Zufuhr zuckergesüßter Getränke mit höheren Nüchternblutglukose- und Insulinkonzentrationen nach Adjustierung für mögliche Konfounder [213]. In Meta-Analysen mit prospektiven Kohortenstudien, erhöhte der Konsum einer Portion zuckergesüßter Getränke pro Tag das Risiko, an einem T2Dm zu erkranken, um 18 % (Imamura et al. 2015) [399] bzw. 26 % [214]. Mehrere aktuelle Publikationen, wie die Mexican Teacher's Cohort, die Northern Manhattan Study und die Women's Health Initiative, bestätigen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Aufnahme von zuckergesüßten Getränken und einem erhöhten T2Dm-Risiko [214].

Speziell für die Effekte fruktosehaltiger zuckergesüßter Getränke auf die glykämische Kontrolle und die Serumlipidkonzentrationen untersuchten 2 systematische Reviews und Metaanalysen die Effekte einer isokalorischen Substitution von Glukose oder Saccharose durch Fruktose in Getränken und festen Lebensmitteln. Sowohl eine kurzfristige als auch eine chronische (Studiendauer 2–10 Wochen) Substitution zeigte keine negativen Effekte von Fruktose auf die maximale postprandiale Blutglukose, Insulin- oder Triglyzerid-Konzentrationen bzw. die Nüchternblutglukose-, Insulin- oder Triglyzerid-Konzentrationen bei Personen mit Normoglykämie, Prädiabetes und T2Dm [215, 216]. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass nur für die kurzfristige Substitution bei normoglykämischen Personen eine Subgruppenanalyse für den Effekt von zuckergesüßten Getränken vs. zuckergesüßten festen Lebensmitteln durchgeführt wurde [216] und die Subgruppenanalysen für Personen mit T2Dm in beiden Untersuchungen nur auf einer sehr geringen Zahl von Studien basierten [215, 216].

Jetzt fand eine prospektive Kohortenstudie mit mehr als 15.000 Teilnehmern mit T2Dm aus dem Jahr 2023 [217] eine Korrelation zwischen dem Ersatz von zuckergesüßten Getränken durch Wasser, Tee, Kaffee oder nicht-nutritiv gesüßten Alternativen einerseits und einer geringeren Gesamtsterblichkeit und erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse andererseits. Systematische Reviews (und Metaanalysen) basierend auf 4–11 prospektiven Kohortenstudien weisen auf Assoziationen zwischen dem Konsum zuckergesüßter Getränke und vaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Hyperlipidämie), koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfall und Mitralklappeninsuffizienz hin [218–220]. Zu beachten ist jedoch, dass die Ergebnisse nicht spezifisch für Personen mit T2Dm sind [218–220]. Für den Zusammenhang zwischen zuckergesüßten Getränken und koronaren

Herzerkrankungen wurden in den 2 Studien mit Personen mit Diabetes keine signifikanten Effekte beobachtet [219], und Analysen für Diabetes als Mediator für den Zusammenhang zwischen zuckergesüßten Getränken und vaskulären Risikofaktoren ergaben inkonsistente Ergebnisse [218].

In Bezug auf diabetesassoziierte mikrovaskuläre Erkrankungen ergab eine weitere Metaanalyse basierend auf 5 Studienpopulationen (ebenfalls nicht ausschließlich Personen mit T2Dm) eine signifikante Assoziation zwischen dem chronischen Konsum zuckergesüßter Getränke und chronischer Nierenerkrankung. Allerdings waren die inkludierten Studien sehr heterogen, und es lag Evidenz für Publikationsbias vor [221].

Zwei systematische Reviews und Metaanalysen basierend auf 4 bzw. 12 Kohortenstudien (teilweise Personen mit T2Dm inkludiert) zum Zusammenhang zwischen dem Verzehr zuckergesüßter Getränke und nichtalkoholischer Fettleber zeigten ein signifikant höheres Risiko für eine nichtalkoholische Fettleber für die höchste vs. niedrigste Zufuhrkategorie zuckergesüßter Getränke [222, 223]. Bereits die niedrigste Zufuhr von < 1 Glas/Woche war mit einem Anstieg des relativen Risikos für eine nichtalkoholische Fettleber von 14 % assoziiert, und der Konsum zuckergesüßter Getränke zeigte einen dosisabhängigen Effekt auf das Risiko für eine nichtalkoholische Fettleber [222].

Zusammenfassend lässt sich für Personen mit T2Dm – entsprechend der Empfehlung für die Allgemeinbevölkerung – ableiten, dass eine Reduktion der Zufuhr zuckergesüßter Getränke im Rahmen einer ausgewogenen Ernährung angestrebt werden soll, um das Risiko für kardiometabolische Begleiterkrankungen zu reduzieren [2, 117, 118, 211, 212, 217].

### **Wissenschaftlicher Hintergrund**

Bei der Interpretation der Daten zu den Effekten zuckergesüßter Getränke auf die einzelnen diabetesrelevanten Zielparameter sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen: i. Die Mehrheit der Studien untersucht nicht ausschließlich Personen mit T2Dm, sodass weitere Studien in dieser Patientengruppe notwendig sind, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse bestätigen; ii. die meisten Assoziationen für zuckergesüßte Getränke sind nur für den Vergleich der extremen Zufuhrkategorien signifikant, nicht jedoch für moderate Zufuhrlevel, die jedoch etwa der mittleren geschätzten weltweiten Zufuhr zuckergesüßter Getränke entsprechen [224]; die Effekte der Zufuhr zusätzlicher Zucker auf die Zielparameter scheinen einerseits von der Energiebilanz und andererseits von der Zuckerquelle abzuhängen, da insbesondere zuckergesüßte Getränke, die überschüssige Energie liefern, einen negativen Effekt bspw. auf die Nüchternblutglukose- und Insulinkonzentrationen zu haben scheinen [225]. Weiterhin scheint die direkte Assoziation zwischen der Zufuhr fruktosehaltiger und allgemein zuckergesüßter Getränke mit dem erhöhten Risiko bspw. für die Inzidenz des metabolischen Syndroms und anderer kardiometabolischer Risikofaktoren und Ereignisse auf zuckergesüßte Getränke beschränkt und nicht auf die Zufuhr von Zucker aus anderen Quellen (bspw. Obst, Joghurt, Fruchtsäfte) übertragbar zu sein [224, 226]. Mögliche Erklärungen für diese Beobachtung sind, dass der Effekt zuckergesüßter Getränke stark durch die zusätzliche Energiezufuhr und die daraus resultierende Gewichtszunahme mediiert zu sein scheint, dass andere Fruktose- bzw. Zuckerquellen zusätzliche potenziell gesundheitsfördernde Inhalts-

stoffe enthalten, was auf zuckergesüßte Getränke nicht zutrifft, und dass zuckergesüßte Getränke einen Marker für einen insgesamt ungesünderen Lebensstil darstellen [224].

## Vollkorn

### EMPFEHLUNGEN

- Bei übergewichtigen Patienten mit T2Dm kann eine an Vollkornprodukten reiche Ernährung dazu beitragen, die Gesamt-Energieaufnahme zu senken und damit eine intendierte Gewichtsreduktion zu unterstützen.
- Der Verzehr wenig verarbeiteter Vollkornprodukte mit einem hohen Anteil ganzer Körner führt zu einer geringer ausgeprägten postprandialen Blutglukoseantwort, was insbesondere für Menschen mit T2Dm ohne Insulinresistenz eine nichtmedikamentöse Therapieoption sein kann.
- Insulinbehandelte Menschen mit T2Dm sollen den Verzehr von Vollkornprodukten primär mengenmäßig nach dem Gehalt an Kohlenhydrateinheiten (KE) und zusätzlich nach dem GI berücksichtigen und auf ihre Insulintherapie abstimmen.
- Hoch verarbeitete Vollkornprodukte zeigen keine zusätzlichen günstigen Effekte auf die postprandiale Blutglukoseantwort

### Kommentar

Für die Allgemeinbevölkerung wird empfohlen, Vollkornprodukte zu wählen [227]. Dies wird mit ihrem höheren Gehalt an Vitaminen, Mineralstoffen und sekundären Pflanzenstoffen begründet sowie mit günstigen Effekten auf Verdauung und Darmgesundheit durch die assoziierte höhere Ballaststoffaufnahme. Darüber hinaus zeigen langjährige Kohortenstudien [228, 229] und zahlreiche Metaanalysen/Reviews von Kohortenstudien Assoziationen eines deutlich erhöhten Vollkornverzehr mit einem um bis zu 20 % reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität [230–236]. Daraus ergeben sich Empfehlungen von Autoren, dass schon „moderate Steigerungen des Vollkornverzehr das Risiko vorzeitigen Todes reduzieren könnten“ [234]. Allerdings ist eine Kausalbeziehung noch nicht geklärt. In den Studien basieren die zugrunde gelegten Daten zur Ernährung oft nur auf einer Erhebung (3-Tage-Protokoll oder Food Frequency Questionnaire zu Beginn der Kohortenstudie), und die Klassifizierungen von Lebensmitteln als „Vollkornlebensmittel“ sind uneinheitlich.

Hinsichtlich der Diabetestherapie ist der Verarbeitungsgrad von Vollkornprodukten von Bedeutung. Bereits im Jahre 1988 publizierte Jenkins et al. Ergebnisse zur postprandialen Blutzuckerantwort nach dem Verzehr von Vollkornbrot mit unterschiedlichen Verhältnissen im Gehalt an Vollkornmehl und ganzen Getreidekörnern. Die Blutzuckerantwort wird weniger durch die allgemeine Vollkorneigenschaft eines gemahlenden Getreideprodukts (wholemeal) als vielmehr durch den Anteil darin enthaltener ganzer Körner (wholegrain) bestimmt [237]. Je höher der Anteil ganzer Körner, desto geringer die Blutglukoseantwort, da die Frucht- und Samenschalen eine physikalische Barriere für die Einwirkung der Amylase auf den Mehlkörper bilden.

30 Jahre später wurden diese Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Verarbeitungsgrades jüngst unter experimentellen [238] sowie unter Alltagsbedingungen [239] bestätigt. Für den bloßen Zusatz von Weizenkleie zu den üblichen Speisen mit dem Ziel der Erhöhung des Ballaststoffgehalts wurden keine positiven Effekte auf die Diabetesbehandlungssituation gezeigt [240].

Für Menschen mit T2Dm werden die Empfehlungen für die unterschiedlichen Behandlungssituationen und -formen differenziert:

Bei übergewichtigen Patienten mit T2Dm: Eine Metaanalyse zu Ballaststoff- und Vollkornverzehr im Diabetesmanagement bezog 42 Interventionsstudien ein. Danach wurde für gesteigerten Ballaststoff-/Vollkornverzehr – im Vergleich zu Kontrollgruppen – ein um ½ kg geringeres Körpergewicht und eine daraus resultierende Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 0,2 % (2 mmol/mol) dargestellt [175]. Manko dieser Analyse sind die heterogenen Designs der einbezogenen Studien, u. a. hinsichtlich Diabetesmedikation, Studiendauer, Diabetesdiagnose und Art der Vollkornzufuhr.

Bei nicht insulinbehandelten, normalgewichtigen Patienten mit T2Dm (ohne Insulinresistenz) kann der Verzehr wenig verarbeiteter Vollkornprodukte mit einem hohen Anteil ganzer Körner zu einer geringer ausgeprägten postprandialen Blutglukoseantwort führen. Positive Effekte einer solchen diätetischen Maßnahme auf das Erreichen des Therapieziels sind u. a. abhängig von der Akzeptanz dieser Ernährungsform durch den Patienten sowie mittelfristig vom Fortbestand der Restfunktion der β-Zellen.

Insulinbehandelte Menschen mit T2Dm sollen die blutglukosesteigernde Wirkung ihrer Ernährung einschätzen, um die Insulindosierung darauf abzustimmen. Entsprechend sollen sie den Verzehr von Vollkornprodukten primär mengenmäßig nach Kohlenhydrateinheit (KE)-Gehalt und zusätzlich nach Glykämischen Index berücksichtigen und auf ihre Insulintherapie abstimmen. Vollkornprodukte können gemäß den eigenen Präferenzen verzehrt werden.

Hochverarbeitete Vollkornprodukte zeigen keine zusätzlichen günstigen Effekte auf die postprandiale Blutglukoseantwort.

## Obst, Gemüse

### EMPFEHLUNG

- In der Ernährung des übergewichtigen Patienten mit T2Dm kann insbesondere ein gesteigerter Gemüseverzehr eine intendierte Gewichtsreduktion unterstützen.
- In der Ernährung des normalgewichtigen Patienten mit T2Dm soll die Aufnahme großer Portionen an Obst(produkten) und stärkereichem Gemüse (Kartoffeln, Mais, Reis, Getreide u. a.) vermieden werden.
- Insulinbehandelte Menschen mit T2Dm sollen den Verzehr von Obst mengenmäßig nach KE-Gehalt berücksichtigen und auf ihre Insulintherapie abstimmen.
- Eine Trennung in empfehlenswerte und nicht empfehlenswerte Obstsorten wird nicht als sinnvoll angesehen.

## Kommentar

Für die Allgemeinbevölkerung wird unter dem Slogan „5 am Tag“ ein täglicher Verzehr von mindestens 3 Portionen Gemüse (400 g) und 2 Portionen Obst (250 g) empfohlen [227]. Jüngere Ergebnisse der PURE-Studie [241] sowie von Metaanalysen/Reviews von Kohortenstudien [235, 242–244] zeigen Assoziationen eines erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs mit einem um 5–20 % reduzierten Risiko bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Gesamtmortalität. Allerdings ist eine Kausalbeziehung noch nicht geklärt und die Datenlage hinsichtlich der wirksamen Obst- und Gemüsesorten, der täglichen Mindestverzehrmenngen sowie des Ausmaßes der klinischen Relevanz hinsichtlich der spezifischen Erkrankungen und Mortalitäten uneinheitlich. Über die individuelle Gesundheit hinausgehend werden aus ökologischen und sozialen Gründen von der EAT-Lancet Commission im Rahmen einer Planetary Health Diet vergleichbare Empfehlungen zum Gemüse- und Obstverzehr ergänzt um täglich ca. 100 g Leguminosen/Sojaprodukte gegeben [245].

Für Menschen mit T2Dm werden die Empfehlung für die unterschiedlichen Behandlungssituationen und -formen differenziert:

Bei übergewichtigen Patienten mit T2Dm ist der Obst- und Gemüseverzehr als unterstützende Komponente zur Gewichtsreduktion zu sehen. Wenn energiedichte Lebensmittel durch den sinnvollen Verzehr von Obst und den erhöhten Verzehr von Gemüse ersetzt werden, kann dies eine Gewichtsreduktion nachhaltig unterstützen. Interventionsstudien zu den singulären Effekten einzelner Lebensmittel(gruppen) auf Körper- bzw. Blutparameter existieren nicht oder lassen wegen der vielfältigen zusätzlichen Einflussfaktoren keine kausalen Aussagen zu. Allerdings haben Interventionsstudien bei Menschen mit T2Dm zu den Effekten einer insgesamt pflanzenbetonten Ernährung – die reich an Obst und insbesondere Gemüse ist – eine deutliche Reduktion des Körpergewichts gezeigt, mit entsprechenden positiven Effekten auf die Glykämiesituation [121, 246, 247].

Bei nicht insulinbehandelten normalgewichtigen Patienten mit T2Dm sollen große KH-Mengen zu einzelnen Mahlzeiten vermieden werden, um starke postprandiale Blutzuckerantworten zu vermeiden. Daher sind große Mengen an Obst, Obstsaften und stärkereichem Gemüse nicht zu empfehlen (klinische Erfahrung). Für nicht stärkehaltige Gemüse gibt es keine einschränkende Mengeneempfehlung für den Verzehr.

Insulinbehandelte Menschen mit T2Dm sollen die blutglukosesteigernde Wirkung ihrer Ernährung einschätzen, um die Insulindosierung im Rahmen ihres Energiebedarfs darauf abzustimmen. Entsprechend soll der Verzehr von Obst und stärkereichem Gemüse (Kartoffeln, Süßkartoffeln) auf den Kohlenhydratgehalt nach KE abgeschätzt und die eigene Form der Insulintherapie abgestimmt werden. Obst und Gemüse können gemäß den eigenen Präferenzen verzehrt werden.

Allgemein ist zu beachten, dass sich durch Obstsaften, Smoothies und Trockenobst in kurzer Zeit große Mengen an Kohlenhydraten aufnehmen lassen – verglichen mit unverarbeitetem frischem Obst.

Aufgrund der Datenlage gibt es keine Evidenz für eine pauschale Trennung in empfehlenswerte und nicht empfehlenswerte Obstsorten, was wegen des unterschiedlichen Kohlenhydratgehalts in Laienpublikationen immer wieder propagiert wird.

## Fisch

### EMPFEHLUNG

- Fetter Fisch kann einen Beitrag zur Senkung der Blutfette und des inflammatorischen Phänotyps und damit möglicherweise des kardiovaskulären Risikos leisten.
- Die Evidenz zur Empfehlung von Fischölsupplementen bei T2Dm reicht nicht aus.
- Bei der Auswahl der Fischmahlzeiten soll auf eine nachhaltige Fischerei/Fischzucht geachtet werden [248].

### Kommentar

Ernährungsmuster, die Fisch einschließen, sind in Beobachtungsstudien mit einem geringeren Diabetesrisiko verknüpft [249]. Der Verzehr von Fisch an sich, aber auch Fischölen (langkettige Omega-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure [DHA] und Eicosapentaensäure [EPA]) ist epidemiologisch jedoch uneinheitlich mit dem Diabetesrisiko assoziiert. In westlichen Regionen (Nordamerika, Europa) besteht ein Trend zur Risikosteigerung, im Pazifikraum zur Risikosenkung [250–253]. Diese Assoziationen stehen in Diskrepanz zu Kohortenstudien, die Fischverzehr dosisabhängig mit einem deutlich geringeren Risiko für viszerale Adipositas verknüpfen [254] sowie ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko und eine geringere kardiovaskuläre und Gesamtmortalität angeben [243, 255, 256]. Zum Bluthochdruck besteht keine signifikante Beziehung [49].

Auch der Nutzen bezüglich des kardiovaskulären Risikos ist umstritten. Metaanalysen von RCTs sehen diskrete oder nicht signifikante Effekte [257, 258]. Eine Metaanalyse spezifisch für T2Dm-Patienten ist noch nicht publiziert.

In Interventionsstudien sind die spezifischen Effekte von Fischverzehr kaum untersucht. Fischöle scheinen bei Patienten mit metabolischem Syndrom – nicht aber bei Gesunden – die Insulinsensitivität zu verbessern [259]. Dieser Effekt ist geschlechterspezifisch bei Frauen nachgewiesen, für Männer fehlt es an Daten [81]. Daten zur Diabetesinzidenz gibt es keine. Glykämische Parameter bessern sich unter Supplementation nicht [260].

Ein metabolischer Nutzen durch Supplementation mit Fischöl ist am ehesten bezüglich der Triglyzeride und des C-reaktiven Proteins (CRP) zu erwarten [75, 260]. Für nicht inflammatorische Benefits von Vorteil ist dabei ein hohes EPA/DHA-Verhältnis [260].

## Fleisch

### EMPFEHLUNG

- Teilweise erweisen sich High-Protein-Diäten bezüglich der Glykämie als vorteilhaft bis möglicherweise überlegen (siehe oben). Der darin vorgenommene Austausch von Kohlenhydraten gegen Eiweißquellen kann auch anteilig aus tierischen Quellen inkl. Fleisch jeder Art gedeckt werden.
- Fleischkonsum soll auch unter Umweltaspekten (u. a. zur Reduzierung des Landverbrauchs oder der Treibhausgasemissionen) auf das empfohlene Maß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) reduziert werden [248, 261]

## Kommentar

Eine fleischbetonte und damit in der Regel kohlenhydratreduzierte Ernährung steht in Beobachtungsstudien mit einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität in Verbindung [262]. Epidemiologisch bestehen zudem moderate Beziehungen mit Krebserkrankungen, KHK sowie T2Dm. Besonders akzentuiert sind diese Assoziationen mit rotem Fleisch, vor allem verarbeitetem rotem Fleisch [147].

Interventionsstudien zeigen bei Reduktion der täglich aufgenommenen Fleischmenge eine Verbesserung zahlreicher metabolischer Parameter. Da in diesen Studien entweder ein isokalorischer Ausgleich mit anderen potenziell günstigen Lebensmitteln (z. B. Vollkorn, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse) erfolgt oder Fleischverzicht in einem hypokalorischen Setting umgesetzt wird, ist auch in RCTs die Kausalität für den Nutzen der fleischarmen Ernährung unklar.

RCTs zum Austausch von Fleischsorten (rotes gegen weißes Fleisch) stehen zumeist unter dem gleichen Confounding (z. B. rotes Fleisch = Standardernährung vs. weißes Fleisch = mediterrane Ernährung). Ein relevanter Interventionseffekt auf Mortalität und Morbidität (inclusive T2Dm-Inzidenz) ist fraglich [262]. Lediglich 6 RCTs haben explizit rotes und weißes Fleisch miteinander verglichen und zeigen bei den untersuchten nichtdiabetischen Probanden keinen metabolischen Unterschied [263–268].

Das NutriRECS-Konsortium kam 2019 auf dieser Datengrundlage zu dem Schluss, aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlung zur Fleischreduktion auszusprechen [269]. Die Beurteilung der vorliegenden ernährungswissenschaftlichen Evidenz durch das NutriRECS-Konsortium offenbart jedoch die häufige, aber fehlerhafte Annahme, dass medizinische und ernährungswissenschaftliche Forschung nach den gleichen Kriterien zu evaluieren seien. So werden Beobachtungsstudien systematisch ab- und randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sehr hoch gewertet. Langfristige RCTs mit Lebensmitteln, insbesondere mit Verblindung und Placebokontrolle, sind jedoch im Ernährungsbereich sehr schwer durchführbar. Insgesamt ist die Empfehlung, auf (rotes) Fleisch zu verzichten, derzeit aus ökologischer und tierethischer Sicht noch deutlich besser begründet als durch die Stoffwechselforschung.

## Zimt

### EMPFEHLUNG

- Der Verzehr von Zimt kann Menschen mit T2Dm als Komponente einer erfolgreichen Diabetestherapie nicht empfohlen werden.

## Kommentar

In den letzten 15 Jahren sind zahlreiche Interventionsstudien zu den Effekten von Zimtverzehr auf Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Menschen mit T2Dm publiziert worden. Trotz uneinheitlicher Studienergebnisse wurden immer wieder vorteilhafte Effekte von Zimtverzehr auf den Behandlungserfolg bei T2Dm verbreitet. Zwei Metaanalysen aus den Jahren 2011 und 2012 postulierten in ihren Abstracts für Zimt positive Effekte auf den Nüchternblutzucker [270, 271] sowie das HbA<sub>1c</sub> [271], wobei in dieser

Arbeit gleichzeitig geschlussfolgert wird, dass die Mehrzahl der untersuchten Studien keinen relevanten therapeutischen Effekt auf die Glykämie von Menschen mit T2Dm zeigten. Zwei Metaanalysen in den darauffolgenden Jahren haben die verfügbaren Studien bis Anfang 2012 in ihre Untersuchungen einbezogen, wobei die Cochrane-Arbeit [272] Studien mit fragwürdiger Qualität von der Analyse ausgeschlossen hatte. Beide Studien konstatieren keinen signifikanten Effekt von Zimtverzehr auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert. Allen et al. [273] zeigten positive Therapieeffekte auf den Nüchternblutzucker, relativierten dies aber aufgrund deutlicher methodischer Defizite der untersuchten Studien. Zwei weitere jüngere Reviews [274, 275] kommen zu dem Schluss, dass die Einnahme von Zimt (als Adjuvans) in der Therapie des T2Dm angesichts der aktuellen Studienlage nicht empfohlen werden kann. Methodische Probleme schränken Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Studien außerordentlich ein: So werden zwar immer die eingesetzten Zimttagesdosen in den Interventionsgruppen der Studien angegeben (0,1 bis 6,0 g/Tag), aber es existieren entweder keine, unvollständige oder uneinheitliche Angaben zur untersuchten Zimtsorte (*C. cassia*, *C. aromaticum*, *C. zeylanium*), zur Applikationsform (Zimtpulver, Zimtextrakt, Kapseln, Tabletten), zur Menge des getesteten aktiven Zimt-Wirkstoffs, zur Drop-out-Rate des Probandenkollektivs bzw. zur Intention-to-treat-Analyse und zu weiteren Einflussfaktoren (Körpergewicht, Diabetesmedikation), die im Studienzeitraum (4–18 Wochen) die untersuchten Zielparameter der Glykämiesituation (insbesondere Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub>-Wert) beeinflusst haben könnten.

## Süßstoffe

### EMPFEHLUNG

- Der Verzehr von Süßstoffen ist bei T2Dm mellitus bei Einhaltung der jeweiligen Höchstmengen gesundheitlich unbedenklich und kann bei einem gelegentlichen Einsatz im Rahmen einer Diabetestherapie sinnvoll sein.
- Bei an T2Dm-Erkrankten im Kindes- und Jugendalter ist die niedrigere tolerierbare Tagesdosis (acceptable daily intake; ADI-Wert) aufgrund des geringeren Körpergewichts zu beachten.

## Kommentar

Süßstoffe werden in der Fachliteratur immer wieder kontrovers diskutiert. Einer Hypothese nach könnten Süßstoffe aufgrund ihrer intensiven Süßkraft eine appetitsteigernde Wirkung hervorrufen (z. B. [276]). Bei einer Süßstoffgabe (in Form eines Getränks) konnte, verglichen mit Wasser, allerdings weder bei gesunden, normalgewichtigen Probanden [277–279] noch bei stoffwechselgesunden, übergewichtigen Probanden ein appetitsteigernder Effekt festgestellt werden. Süßstoffen wird eine mit Wasser vergleichbare orexigene Wirkung zugesprochen [277].

Inwiefern sich der Verzehr von Süßstoffen auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit diagnostiziertem T2Dm mellitus auswirkt, wurde in mehreren klinischen Studien geprüft. Es konnte kein Effekt des Süßstoffkonsums auf die Konzentration der Parameter Glukose, Insulin bzw. C-Peptid, Glucagon-like Peptide-



1 (GLP1), Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP), Peptid YY (PYY), Glukagon sowie HbA<sub>1c</sub> festgestellt werden [280–285]. Demnach scheint sich der Verzehr von Süßstoffen nicht negativ auf die Glukose- und Insulinregulierung bei T2Dm auszuwirken.

Unumstritten ist die geringe kariogene Wirkung von Süßstoffen im Gegensatz zu herkömmlichem Zucker. Im Fall von Saccharin, Sucralose, Aspartam sowie Stevia kommt es zusätzlich zu einem bakterio-statischen Effekt auf die orale Flora [286, 287]. Inwiefern Süßstoffe auf die Darmmikrobiota Einfluss nehmen, wurde noch nicht ausreichend geklärt. In einer Interventionsstudie wurde infolge einer Saccharingabe bei rund der Hälfte der Probanden (4/7) eine Veränderung der Darmmikrobiota festgestellt [288]. Diese Ergebnisse konnten allerdings bislang nicht bestätigt werden.

Der frühere Vorbehalt, Süßstoffe seien krebserregend, ist heutzutage entkräftet. Nach derzeitigem Wissensstand gibt es bei Einhaltung des akzeptablen täglichen Aufnahmemengen-(ADI-)Werts keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Süßstoffen [289].

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Süßstoffe sind synthetisch hergestellte oder natürlich vorkommende Verbindungen mit hoher Süßintensität, die insulinunabhängig metabolisiert werden und nicht kariogen sind. Süßstoffe haben im Vergleich zu Zucker (Saccharose) eine um ein Vielfaches höhere Süßkraft (30- bis 20 000-fach) und werden daher nur in kleinsten Mengen (Milligrammbereich) verwendet, die bezüglich der Kalorienzufuhr vernachlässigbar sind. Als Zusatzstoffe unterliegen Süßstoffe vor der Zulassung einer gesundheitlichen Bewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), die ADI ableitet. Der ADI-Wert gibt die Menge eines Zusatzstoffs an, die täglich während des gesamten Lebens pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen werden kann, ohne dass es zu gesundheitlichen Risiken kommt. Nach der Zulassung werden Süßstoffe bei Bedarf nochmals geprüft und in regelmäßigen Abständen neu bewertet [290].

## Probiotika

### EMPFEHLUNG

- Eine Probiotika- bzw. Synbiotika-Einnahme kann sich vorteilhaft auf die Glukoseregulation und das Lipidprofil von T2Dm auswirken.
- Ein Mehrstammpräparat erzielt in der Regel einen stärkeren Effekt als ein Einzelstammpräparat.
- Für eine Empfehlung einer Probiotika- bzw. Synbiotika-Supplementation reicht die Evidenz bisher nicht aus.

### Kommentar

Die Auswirkung einer Probiotika-Supplementation auf den T2Dm mellitus ist bereits umfassend untersucht worden. Diverse Metaanalysen zeigen eine signifikante Reduktion der Nüchternblutglukose bei T2Dm durch eine Probiotika-Supplementation, verglichen mit einer Placebogabe [291–296]. Auch eine signifikante Senkung der Insulinresistenz (Homeostasis Model Assessment [HOMA]-Index) wurde bei Probanden mit T2Dm infolge ei-

ner Probiotikagabe, verglichen mit der Kontrollgruppe, in mehreren Metaanalysen beobachtet [293, 297]. Eine langfristige Veränderung, gemessen mittels des HbA<sub>1c</sub>-Werts, konnte durch eine Probiotika- bzw. Synbiotika-Therapie (mind. 12 Wochen) allerdings nicht festgestellt werden [291, 292].

Die Ergebnisse von Metaanalysen hinsichtlich des Effekts einer Probiotika-Supplementation auf den Lipidstatus von Patienten mit T2Dm sind heterogen. Zwei aktuelle Metaanalysen zeigen, verglichen mit einer Placebogabe, eine signifikante Senkung des Gesamtcholesterins sowie der Triglyzerid-(TG-)Konzentration bei T2Dm infolge einer 1- bis 6-monatigen Pro- bzw. Synbiotika-Supplementation [291, 298]. Bei Mahboobi et al. (2018) [295] wurde eine signifikante Verbesserung der Triglyzerid-, Low-Density-Lipoprotein (LDL)- und High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterinkonzentration infolge einer Synbiotika-, nicht aber bei einer Probiotikagabe verzeichnet. Eine weitere Metaanalyse konnte diesbezüglich keinen Zusammenhang feststellen [299].

Eine kürzlich publizierte randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie im Cross-over-Design von Palacios et al. (2020) [300] untersuchte, inwiefern sich eine Probiotikagabe ergänzend zu einer Metformin-Therapie auswirkt. Nach einer 12-wöchigen Gabe eines Mehrstamm-Probiotikums wurden eine Verbesserung der Glukoseregulation (gemessen an der Nüchternblutglukose-Konzentration, dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und dem HOMA-Index) und der Barrierefunktion des Darms (gemessen an Zonulin) sowie eine erhöhte Plasma-Butyrat-Konzentration, verglichen mit einer Placebogabe, festgestellt.

Bei einer Probiotika-Supplementation gibt es Folgendes zu bedenken: Probiotika können Antibiotikaresistenzen in mobilen Genen aufweisen, die durch interbakteriellen Austausch auf andere, möglicherweise pathogene Bakterien übertragen werden können [301]. Die Untersuchung diverser handelsüblicher Probiotika ergab, dass die getesteten probiotischen Bakterien gegen verschiedene Breitbandantibiotika resistent waren [302].

### Wissenschaftlicher Hintergrund

In Deutschland gelten als Probiotika „definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und hierbei positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“ [303]. Vorrangig werden die Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* für die Formulierung in Probiotika verwendet. Des Weiteren kommen spezifische Milchsäure produzierende Arten anderer Gattungen, z. B. *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus* oder auch probiotische Hefen (*Saccharomyces boulardii*) zum Einsatz. Die Dosis variiert dabei zwischen 10<sup>8</sup> und 10<sup>11</sup> koloniebildenden Einheiten, und der Einsatz o. g. Gattungen bzw. Arten gilt als sicher [304].

Die Darmmikrobiota können einen starken Einfluss auf den Glukosemetabolismus vor allem durch die Modulation der Insulinsensitivität [305] und der Insulinsynthese [306] nehmen. Nach einem auf dem Mausmodell beruhenden postulierten Mechanismus binden mikrobiell synthetisierte, kurzkettige Fettsäuren (Acetat, Propionat und Butyrat) an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GRP43), wodurch die Sekretion des Peptidhormons GLP-1 induziert wird [307]. GLP-1 stimuliert sowohl bei glukosetoleranten Individuen als auch bei T2Dm-Patienten die Insulinsynthese [308].

Großangelegte Studien zeigen, dass ein verändertes Darmmikrobiom (auch Dysbiose genannt) bei T2Dm-Erkrankten vorliegt

[309–311]. Da allerdings eine T2Dm-Medikation, beispielsweise Metformin, nachweislich zu einer Modulation der Darmmikrobiota führt [312–314], ist oft unklar, ob die Veränderung auf die Erkrankung oder die Therapie zurückzuführen ist. Daher ist es bisher nicht gelungen, ein charakteristisches T2Dm-Mikrobiom zu identifizieren. Einige Studien deuten allerdings darauf hin, dass sich das Mikrobiom bei T2Dm durch einen geringeren Anteil an Butyrat produzierenden Bakterien auszeichnet [309, 310, 314]. Ein Verlust an Butyratproduzenten wird als Prädiktor für den Übergang eines Prädiabetes hin zum T2Dm diskutiert [315], warum eine Supplementation mittels Pro- oder Synbiotika ein relevanter Aspekt sein kann.

## Fermentierte Lebensmittel

### EMPFEHLUNG

- Die Verwendung bestimmter fermentierter Lebensmittel kann die Blutzuckerkontrolle unterstützen

### Kommentar

Fermentierte Lebensmittel werden seit Jahrhunderten unter anderem zur Haltbarmachung und der geschmacklichen Verbesserung in weiten Teilen der Welt eingesetzt. Die Effekte beruhen auf der Verwendung unterschiedlicher Mikroorganismen als probiotisch wirksame Faktoren für die Darmgesundheit und deren Fermentationsprodukte. Als Ausgangslebensmittel werden neben Milchprodukten auch unterschiedliche Getreide, Früchte, Gemüse, Fleisch und Leguminosen wie Soya eingesetzt.

Hinsichtlich der unterstützenden Therapie eines T2Dm gibt es eine Vielzahl von Studien, die einen positiven Effekt auf die Glykämie zu belegen scheinen. Als Beispiel sei hier Kefir aufgeführt, das unter anderem aus Kuhmilch unter Verwendung von Milchsäurebakterien und Hefen fermentiert wird. Kleinere Studien zeigen einen signifikanten Effekt auf den Nüchternblutzucker ( $-10,3$  mg/dl), jedoch nicht auf das HbA<sub>1c</sub>. Als tägliche Dosis wurden in den Studien meist 200 ml Kefir (180–1200 ml) verwendet [316].

## Saccharose/Fruktose

### EMPFEHLUNG

- Fruktose kann im Rahmen einer balancierten Ernährung in natürlichen Lebensmitteln (z. B. Obst) verzehrt werden.
- Mit Fruktose gesüßte Getränke sollen insbesondere beim Überschreiten der täglichen empfohlenen Energiezufuhr gemieden werden.

### Kommentar

Entsprechend den Empfehlungen der amerikanischen und kanadischen Diabetesgesellschaften sollte die Aufnahme von Mono- und Disacchariden nicht mehr als 10 bzw. 12 % der täglichen Energiezufuhr ausmachen [317, 318]. Der isokalorische Austausch von Kohlenhydraten wie Stärke und Saccharose gegen Fruktose hat

keine ungünstigen Auswirkungen auf Körpergewicht [319], Blutdruck [320], Nüchterntriglyzeride [321], postprandiale Triglyzeride [322], Fettlebermarker [323] oder Harnsäure [324]. Bei Menschen mit Diabetes könnte der isokalorische Austausch gegen Fruktose Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub>-Wert senken [325], insbesondere, wenn sie in kleinen Mengen und in Form von Obst konsumiert wird [326]. Hingegen führt Fruktose, vor allem in Dosen von mehr als 60 g pro Tag oder 10 % des täglichen Energiebedarfs, möglicherweise zu leichten Triglyzeridanstiegen bei Menschen mit T2Dm [321, 327]. Eine hyperkalorische Zufuhr von Fruktose führt weiterhin zu Gewichtszunahme [319], Harnsäureanstieg [324], hepatischer Insulinresistenz, Leberverfettung und Erhöhung der Transaminasen [323, 328] mit der übermäßigen Kalorienzufuhr als vermutlicher Ursache. Aus diesem Grund sollten Menschen mit Diabetes den Konsum von mit Zucker gesüßten Getränken minimieren zur Vermeidung einer Gewichtszunahme und zur Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils [2].

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Seit den 1970er-Jahren wird in den USA und zunehmend auch in anderen Ländern High Fructose Corn Syrup (HFCS) zum Süßen von Getränken eingesetzt. Länder mit einem höheren HFCS-Verbrauch weisen im Vergleich zu Ländern mit einem geringeren HFCS-Verbrauch eine um 20 % höhere Diabetesprävalenz auf, unabhängig von dem Gesamtzuckerverzehr und der Adipositasprävalenz [329].

Entgegen diesem epidemiologischen Zusammenhang kamen prospektive Kohortenstudien zur Wirkung von Fruktose auf den Stoffwechsel zu inkonsistenten Ergebnissen. So wies eine Metaanalyse von 15 prospektiven Kohortenstudien nicht auf einen von der Nahrungsmittelform unabhängigen Zusammenhang zwischen Fruktoseaufnahme und erhöhtem T2Dm-Risiko hin [330].

In einer Metaanalyse von 51 isokalorischen Studien und 8 hyperkalorischen Studien hatte Fruktose nur dann ungünstige Effekte auf den Lipidstoffwechsel im Sinne eines Apolipoprotein-B- und Triglyzerid-Anstiegs, wenn sie als zusätzliche Kalorien zu einer bestehenden Ernährung angeboten wurde, während der isokalorische Austausch mit Fruktose den Lipidstoffwechsel nicht negativ beeinflusste [321]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis erhöhte gemäß einer Metaanalyse von 14 isokalorischen und zwei hyperkalorischen Studien Fruktose, die mit einer gesteigerten Energieaufnahme einherging, nicht aber ein isokalorischer Fruktoseaustausch die postprandialen Triglyzeride [331]. Ebenso führte in einer Metaanalyse von 24 kontrollierten Interventionsstudien die Aufnahme von mehr als 100 g Fruktose pro Tag zu einer Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden, ohne dass ein Effekt auf die Serumlipide bei einer Fruktoseaufnahme von weniger als 100 Gramm pro Tag zu beobachten war [332]. Eine Metaanalyse von 16 Studien, die den isokalorischen Kohlenhydrataustausch mit Fruktose bei Patienten mit T2Dm untersuchten, ergab heterogene Effekte auf den Lipidstoffwechsel mit einem Triglyzeridanstieg und einem Gesamtcholesterinabfall ohne Beeinflussung des LDL-Cholesterins [327].

Zudem führte ein hyperkalorischer Fruktoseverzehr, wie in einer Metaanalyse von 21 Studien gezeigt, nur bei stoffwechselgesunden Teilnehmern zu einem Harnsäureanstieg, während der Harnsäurespiegel nach isokalorischer Fruktoseaufnahme bei Menschen sowohl mit als auch ohne Diabetes unverändert blieb [324].

Hingegen wies eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse darauf hin, dass der Ersatz von Fruktose durch Stärke zu vermindertem LDL-Cholesterin führte und der Ersatz von Fruktose durch Glukose Insulinsensitivität und Harnsäurespiegel günstig beeinflusste [333]. Hingegen führte in einer Metaanalyse von 18 Studien an Patienten mit T1Dm und T2Dm ein isokalorischer Austausch mit Fruktose zu einer klinisch relevanten Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Werts von 0,53 % [325]. Zu einem ähnlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert-Abfall kam es in einer Metaanalyse von 6 kontrollierten Ernährungsinterventionsstudien nach Aufnahme von bis zu 36 Gramm Fruktose pro Tag in Form von Obst, ohne Beeinträchtigung von Körpergewicht sowie Triglyzerid-, Insulin- und Harnsäurespiegeln [326]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis wirkte sich bei Patienten mit einem kürzlich diagnostizierten T2Dm der Konsum von Fruktose aus zuckerhaltigen Getränken, nicht aber aus Früchten, ungünstig auf periphere und hepatische Insulinsensitivität aus [334].

In einer Metaanalyse von 29 Arbeiten führte ein kurzzeitiger Fruktoseverzehr, sowohl als isokalorischer Austausch gegen andere Kohlenhydrate als auch als hyperkalorische Ergänzung, bei normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Teilnehmern zur Entwicklung einer hepatischen Insulinresistenz, ohne dass die periphere oder muskuläre Insulinsensitivität beeinflusst wurde [335]. In einer Metaanalyse von 13 Studien begünstigte der isokalorische Austausch mit Fruktose nicht die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Hingegen kam es infolge eines vermehrten Fruktoseverzehrs zum Anstieg der intrahepatozellulären Lipide sowie der Glutamat-Pyruvat-Transaminase [323]. Im Einklang mit diesem Ergebnis ergab eine weitere Metaanalyse von 6 Beobachtungsstudien und 21 Interventionsstudien ebenfalls einen Anstieg von Leberfett und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase infolge einer hyperkalorischen Fruktoseaufnahme [328].

In einer Metaanalyse von 31 isokalorischen und 10 hyperkalorischen prospektiven Kohortenstudien hatte die Gabe von Fruktose in den isokalorischen Studien keinen Einfluss auf das Körpergewicht, während hingegen die Zufuhr großer Fruktosemengen zu einer Gewichtszunahme führte [319].

Zusammenfassend ist es bei der Beurteilung von Studien zur Wirkung von Fruktose auf den Stoffwechsel von großer Bedeutung zu unterscheiden, ob Fruktose isokalorisch im Austausch für andere Kohlenhydrate oder hyperkalorisch als zusätzliche Energie aufgenommen wurde. Hyperkalorische Studien weisen auf die ungünstigen Effekte von Fruktose auf den Stoffwechsel hin, die vermutlich auf die Aufnahme zusätzlicher Energie zurückgeführt werden können. Ungünstige Effekte einer isokalorischen Fruktoseaufnahme können mit den vorliegenden Studien nicht belegt werden. Möglicherweise hat Fruktose, in kleinen Mengen und in Form von Obst konsumiert, günstige Effekte auf den Glukosestoffwechsel.

## Alkohol

### EMPFEHLUNG

- Menschen mit T2Dm sollten die Menge des Alkoholgenusses auf die für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mengen begrenzen. Ein mäßiger, risikoarmer Alkoholge-

nuss ist mit einer guten Stoffwechseleinstellung und Diabetesprognose vereinbar.

- Menschen mit Diabetes mit einem riskanten Alkoholkonsum bzw. einer Alkoholabhängigkeit müssen über die Gefahren des Alkohols, speziell auch in Bezug auf eine verschlechterte Stoffwechseleinstellung, sowie die Gefahr von Folgeerkrankungen aufgeklärt werden.
- Es muss allgemein darauf hingewiesen werden, dass bei Genuss größerer Alkoholmengen das Risiko für schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien unter einer Insulintherapie ansteigt und dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholgenusses und Anheben des Zielblutzuckers zur Nacht reduziert wird.

### Kommentar

Differenzierte Inhalte zum Umgang mit Alkohol für Personen mit Diabetes mellitus finden sich in der S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes [336].

Menschen mit T2Dm sollten über die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf den Blutzuckerspiegel beraten werden und, wenn Alkohol konsumiert wird, zu einem risikoarmen Konsum angehalten werden. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e. V. gibt als Grenzwerte für einen risikoarmen Konsum 12 g Alkohol pro Tag bei Frauen und 24 g Alkohol pro Tag bei Männern an. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert einen Konsum von 10 g Alkohol pro Tag bei Frauen und 20 g Alkohol pro Tag bei Männern als risikoarm. Diese Mengen gelten auch für Menschen mit T2Dm.

### Alkohol und Glukosestoffwechsel

Bei Menschen mit Diabetes zeigt sich ein linearer und inverser Zusammenhang zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und dem HbA<sub>1c</sub>-Wert [337] (EK IIb). Der Konsum von einem Glas Wein am Tag (150 ml oder 13 g Alkohol) über einen Zeitraum von 3 Monaten führte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die ein Glas alkoholfreies Bier pro Tag konsumierte, zu einer signifikanten Reduktion der Nüchternglukose, ohne die postprandialen Glukosewerte zu erhöhen. Ein positiver Effekt auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert war am größten in der Gruppe mit dem höheren Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert. In einer anderen kontrollierten Studie zeigte sich beim Konsum von 1–2 Gläsern Wein pro Tag (120–240 ml oder 18 g Alkohol) über einen Zeitraum von 4 Wochen kein negativer Einfluss auf metabolische Parameter (Nüchternglukose, Lipide), jedoch ein signifikant positiver Effekt auf den Nüchternseruminsulinspiegel [338].

Der Genuss von Alkohol kann die Blutglukosegegenregulation beeinträchtigen und somit das Risiko für Unterzuckerungen unter Insulintherapie oder insulinotropen oralen Antidiabetika erhöhen [339–341].

Bei etwa jeder 5. schweren Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, ist die Ursache Alkoholkonsum [342]. Der Haupteffekt von Alkohol dürfte jedoch in der Bewusstseins-einschränkung liegen, die zu einer eingeschränkten Wahrnehmung von Unterzuckerungen führt und Betroffene daran hindert, angemessen zu reagieren [343].

Der übermäßige Konsum von Alkohol beeinträchtigt die Diabetestherapie. Patienten mit übermäßigem oder riskantem Alkoholkonsum setzen weniger häufig Therapieempfehlungen zu Bewegungsverhalten, Ernährung, Medikamenteneinnahme, Blutzuckerselbstkontrolle oder regelmäßiger HbA<sub>1c</sub>-Wert-Kontrolle um. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang: Je höher die Trinkmenge, desto seltener werden Therapieempfehlungen umgesetzt [344].

Laut der S2k-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes soll bei Menschen mit Diabetes regelmäßig – mindestens 1 × im Jahr – der Alkoholkonsum erhoben werden, und bei einem riskanten Alkoholkonsum sollen Hilfsangebote gegeben werden.

## Nahrungsergänzungsmittel

### EMPFEHLUNG

- Personen mit T2Dm sollten ihren Nährstoffbedarf durch eine ausgewogene Ernährung decken. Eine Routine-Supplementation mit Mikronährstoffen wird nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit T2Dm und nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel kann eine Vitamin-D-Supplementierung eine Insulinresistenz bessern.

### Kommentar

Die amerikanische, die kanadische und die britische Diabetesgesellschaft fassen die Evidenz zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln allgemein für Personen mit Diabetes wie folgt zusammen: Es besteht keine klare Evidenz, dass eine Supplementation mit Vitaminen, Mineralstoffen (bspw. Chrom oder Vitamin D), Kräutern oder Gewürzen (bspw. Zimt oder Aloe vera) die Stoffwechseleinstellung bei Personen ohne zugrunde liegende Ernährungsdefizite verbessert, und sie werden nicht allgemein zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle empfohlen [2, 117–119]. Eine Routine-Supplementation mit Antioxidantien (bspw. Vitamin E, C oder Carotin) wird aufgrund eines mangelnden Wirksamkeitsnachweises sowie von Bedenken bezüglich der langfristigen Sicherheit nicht empfohlen. Eine Multivitamin-Supplementation könnte allerdings bei speziellen Gruppen, z. B. schwangeren oder stillenden Frauen, älteren Personen, Vegetariern oder Personen mit einer sehr niedrigkalorischen oder kohlenhydratarmen Ernährung, notwendig sein [2, 117]. Bei der Einnahme von Metformin kann es zu einem Mangel an Vitamin B12 kommen, sodass eine regelmäßige Testung der Vitamin-B12-Konzentration bei Personen mit T2Dm und Metformin-Einnahme, insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen einer Anämie oder einer peripheren Neuropathie, bedacht werden sollte und eine mögliche Vitamin-B12-Defizienz mittels Supplementation ausgeglichen werden könnte [2, 117]. Im Falle der Verwendung von Supplementen müssen mögliche unerwünschte Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen bedacht werden [2, 117, 345]. Statt der generellen Empfehlung einer Routinegabe von Nahrungsergänzungsmitteln sollen Personen mit Diabetes ermutigt werden, ihren Nährstoffbedarf durch eine ausgewogene Ernährung zu decken [119]. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Personen mit Diabetes, die ihre Stoffwechseleinstellungsziele nicht erreichen, ein erhöhtes

Risiko für einen Mikronährstoffmangel haben könnten, sodass die Einhaltung einer ausgewogenen Ernährung, die mindestens die täglich empfohlene Tagesdosis an Nährstoffen und insbesondere Mikronährstoffen liefert, essenziell ist [2].

Aufgrund der Vielzahl an verfügbaren Nahrungsergänzungsmitteln wird im folgenden *Wissenschaftlichen Hintergrund* eine Auswahl an Inhaltsstoffen – nämlich n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs), Vitamin D, Magnesium, Chrom, Zink, Antioxidantien (Vitamin C, E) und Polyphenole – in Bezug auf ihre mögliche Wirksamkeit bei Personen mit T2Dm genauer beleuchtet. Kriterien für die Auswahl dieser Nahrungsergänzungsmittel waren die Relevanz der möglichen Effekte einer Supplementation auf das Diabetesmanagement und eine im Verhältnis betrachtete „gute“ Datenlage, primär basierend auf systematischen Reviews und Metaanalysen.

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Der Verzehr von **n-3 PUFAs** wird im Zusammenhang mit positiven Effekten auf die glykämische Kontrolle und die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Personen mit T2Dm diskutiert [117]. Ein systematisches Review aus der *Cochrane Library* (23 RCTs, n = 1075 T2Dm) zeigte eine signifikante Reduktion der Triglyzerid-(moderater Effekt) und Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin-Konzentrationen (in Subgruppenanalysen nur signifikant für Personen mit Hypertriglyzeridämie) und einen signifikanten Anstieg der LDL-Cholesterinkonzentrationen nach Supplementation mit n-3 PUFAs vs. pflanzliche Öle oder Placebo. Die Supplementation hatte im Vergleich zur Kontrolle keine Effekte auf die Gesamt- oder HDL-Cholesterinkonzentration, den HbA<sub>1c</sub>-Wert, die Nüchternblutglukose- oder Nüchterninsulinkonzentration und das Körpergewicht [346]. Eine Steigerung der LDL-Cholesterinkonzentration nach Supplementation mit n-3 PUFAs vs. Kontrolle wurde auch in einem weiteren systematischen Review und einer Metaanalyse (24 RCTs, n = 1533 T2Dm) von Hartweg et al. bestätigt [347]. Allerdings zeigte sich durch die Supplementation keine Veränderung der LDL-Partikelgröße, die neben Änderungen in den Triglyzerid- und HDL-Cholesterinkonzentrationen die diabetische Dyslipoproteinämie charakterisiert [347]. Weiterhin war in beiden Arbeiten die Erhöhung der LDL-Cholesterinkonzentrationen durch die n-3-PUFA-Supplementation in der Subgruppe von Personen mit Hypertriglyzeridämie nicht signifikant [346, 347]. Ein neueres systematisches Review mit Metaanalyse (45 RCTs, n = 2674 T2Dm) bestätigt die protektiven Effekte einer n-3-PUFA-Supplementation vs. Placebo auf den Lipidstoffwechsel und berichtet eine signifikante Reduktion der LDL-Cholesterin-, VLDL-Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen durch Supplementation mit n-3 PUFAs vs. Placebo [348]. Weiterhin zeigten sich bei O'Mahoney et al. eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts und keine Effekte auf die Nüchternblutglukose-, Nüchterninsulinkonzentration sowie den HOMA-IR durch Supplementation mit n-3 PUFAs vs. Placebo [348]. Brown et al. (83 RCTs, n = 121 070 mit und ohne T2Dm) untersuchten neben Effekten einer höheren vs. einer niedrigeren Zufuhr an n-3-, n-6- und Gesamt-PUFA auf das Diabetesrisiko auch deren Wirkung auf die glykämische Kontrolle und die Insulinresistenz und fanden keine Effekte einer höheren vs. einer niedrigeren n-3-PUFA-Einnahme auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert, die Nüchternblutglukose-, Nüchterninsulinkonzentration und den HOMA-

IR [71]. Weiterhin gibt es Hinweise, dass eine hochdosierte Supplementation mit langkettigen n-3 PUFAs (>4,4 g/d) den Glukosestoffwechsel verschlechtern könnte [71]. Insgesamt fasst die amerikanische Diabetesgesellschaft die Evidenz zu n-3 PUFAs für Personen mit T2Dm mit einer Empfehlung des Verzehr von Lebensmitteln mit einem hohen Gehalt an langkettigen n-3-Fettsäuren aus bspw. Fisch, Nüssen und Samen zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen zusammen (Evidenzgrad B) [117]. Vorteile einer Routine-Supplementation mit n-3 PUFA werden basierend auf der aktuellen Evidenz jedoch nicht unterstützt (Evidenzgrad A), da Supplemente nicht die gleichen positiven Effekte wie die entsprechenden vollwertigen Lebensmittel auf die glykämische Kontrolle und die Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu haben scheinen [115]. Weiterhin fehlen Studien zur n-3-PUFA-Supplementation mit vaskulären Events, kardiovaskulären Erkrankungen oder Mortalität als Endpunkt bei Personen mit T2Dm [346, 347].

Ein **Vitamin-D**-Mangel ist mit Veränderungen im Glukosemetabolismus und der Insulinsekretion assoziiert [349]. Die Evidenz zu Effekten einer Supplementation mit Vitamin D auf die glykämische Kontrolle ist jedoch basierend auf den systematischen Reviews und Metaanalysen von Li et al. (20 RCTs, n = 2703 T2Dm) und Mirhosseini et al. (24 RCTs, n = 1528 T2Dm) widersprüchlich [349, 350]. Während beide Übersichtsarbeiten einen signifikanten Anstieg der Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel und eine Reduktion des HOMA-IR nach Supplementation mit Vitamin D im Vergleich zu Placebo bestätigen [349, 350], war eine Reduktion der Nüchternblutglukosekonzentration und des HbA<sub>1c</sub>-Werts nach Supplementation mit Vitamin D im Vergleich zu Placebo nur bei Mirhosseini et al. signifikant [349, 350]. Diese positiven Effekte auf Parameter der glykämischen Kontrolle und der Insulinresistenz waren insbesondere bei einer hohen täglichen Vitamin-D-Dosierung ( $\geq 4000$  IU/d) und einer langen Interventionsdauer (durchschnittlich 7 Monate) messbar [349]. Laut Li et al. reduziert eine Supplementation mit Vitamin D im Vergleich zu Placebo die Nüchterninsulinkonzentration nur in nicht adipösen Personen mit T2Dm und die Nüchternblutglukosekonzentration nur bei kurzzeitiger Supplementation, Dosierungen  $> 2000$  IU/d und bei Personen mit Vitamin-D-Mangel und guter HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle zur Baseline [350]. Weitere systematische Reviews und Metaanalysen untersuchten die Effekte einer Supplementation mit Vitamin D im Vergleich zu Placebo auf den Blutdruck, die Serumlipidkonzentrationen und die chronische subklinische Inflammation [351–354]. Für den Blutdruck (15 RCTs, n = 1134 T2Dm) zeigte eine Vitamin D-Supplementation vs. Placebo eine signifikante, jedoch geringe Reduktion des diastolischen Blutdrucks und keine Veränderung des systolischen Blutdrucks [353]. Auch in Bezug auf die Serumlipidkonzentration (17 RCTs, n = 1365 T2Dm) wies eine Supplementation mit Vitamin D vs. Placebo zwar eine signifikante Reduktion der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinkonzentration im Serum auf, jedoch waren diese Effekte gering [351]. Weiterhin führte eine Supplementation mit Vitamin D vs. Placebo zur Reduktion einzelner Biomarker der chronischen subklinischen Inflammation wie CRP (20 RCTs, n = 1270 T2Dm und 13 RCTs, n = 875 T2Dm) [352, 354]. Während die Empfehlungen zur Frakturprävention für Personen mit T2Dm identisch zu denjenigen für Personen der Allgemeinbevölkerung sind und eine Supplementation mit Vitamin

D einschließen [117], ist die Qualität der Evidenz für die weiteren betrachteten Outcomes und die Qualität der dafür in die Übersichtsarbeiten inkludierten Studien von den Autoren als sehr heterogen eingestuft worden. Weitere qualitative hochwertige und langfristige RCTs sind somit notwendig, um eine Empfehlung zur Supplementation mit Vitamin D für Personen mit T2Dm – über die Frakturprävention hinausgehend – zu geben [349, 350, 352–354].

**Magnesium**, ein essenzieller Mineralstoff, ist u. a. am intrazellulären Kohlenhydratstoffwechsel, der Insulinsekretion und -signalkaskade, dem Lipidstoffwechsel und der Regulation des Blutdrucks beteiligt [355]. Die Evidenz zur Wirkung einer Magnesium-Supplementation auf die glykämische Kontrolle und den Blutdruck bei Personen mit T2Dm ist widersprüchlich [355–357]. Nach Supplementation mit Magnesium vs. Placebo (28 RCTs, n = 1694 T2Dm) zeigten sich signifikante Verbesserungen der Nüchternblutglukosekonzentration und des systolischen Blutdrucks, mit stärker ausgeprägten Effekten bei Personen mit Hypomagnesiämie zu Baseline, jedoch keine Veränderungen der Nüchterninsulinkonzentration, des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des diastolischen Blutdrucks [355]. In einem weiteren systematischen Review mit Metaanalyse (18 RCTs, n = 1079 Personen mit T2Dm) zeigte eine Supplementation mit Magnesium im Vergleich eine moderate Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> und eine geringe bis moderate Verbesserung der Nüchternblutglukosekonzentration, jedoch keinen Effekt auf die Insulinkonzentration und den HOMA-IR. Die Nüchternblutglukosekonzentration wurde nur bei einer Magnesium-Supplementation  $\geq 4$  Monaten signifikant reduziert. In der stratifizierten Analyse nach Diabetesstatus ergab eine Magnesium-Supplementation im Vergleich zur Kontrolle keine signifikanten Effekte bei Personen mit Diabetes auf die Nüchternblutglukose-, die Insulinkonzentration und den HbA<sub>1c</sub>-Wert [356]. Asbaghi et al. untersuchten die Effekte einer Magnesium-Supplementation (11 RCTs, n = 673 T2Dm) auf den Blutdruck und anthropometrische Parameter [357]. Eine Magnesium-Supplementation im Vergleich zu Placebo ergab eine signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, insbesondere bei einer Supplementation  $> 12$  Wochen mit  $\geq 300$  mg/Tag (d) anorganischem Magnesium. Auf anthropometrische Parameter zeigten sich jedoch keine Effekte einer Magnesium-Supplementation vs. Placebo [357]: Verma und Garg untersuchten neben den Effekten einer Magnesium-Supplementation auf die glykämische Kontrolle und den Blutdruck auch deren Wirkung auf die Serumlipide und konnten eine signifikante Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentration und eine Reduktion der LDL-Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration im Vergleich zur Kontrolle zeigen [355]. Weitere langfristige RCTs mit guter Studienqualität bei Personen mit T2Dm sind notwendig, um evidenzbasierte Empfehlungen zur Magnesium-Supplementation aussprechen zu können.

Das essenzielle Spurenelement **Chrom** spielt eine wichtige Rolle im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel [358]. Eine Supplementation mit Chrom im Vergleich zu Placebo (23 RCTs, n = 1350 T2Dm und T1Dm [T1Dm nur in 1 RCT zusätzlich zu T2Dm inkludiert]) führte zu einer signifikanten Reduktion der Nüchternblutglukose- und Insulinkonzentration, des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des HOMA-IR. Diese Effekte waren basierend auf einer Subgruppenanalyse bei einer längerfristigen Supplementation von mindes-

tens 12 Wochen stärker ausgeprägt, zeigten jedoch keine Abhängigkeit von der verwendeten Chrom-Dosierung. Alle inkludierten Studien wurden in ihrer Qualität als gut bewertet, jedoch wurde in der Metaanalyse keine Stratifizierung der Ergebnisse nach der verwendeten Chrom-Formulierung vorgenommen (Chrompicolinat, Chromchlorid, Chrom aus Bierhefe) [359]. Basierend auf 2 vorangegangenen systematischen Reviews und Metaanalysen (22 RCTs,  $n = 1332$  T2Dm und 14 RCTs,  $n = 875$  T2Dm) waren die Effekte einer Chrom-Supplementation im Vergleich zu Placebo auf die Nüchternblutglukosekonzentration bei Verwendung von Chrompicolinat am stärksten ausgeprägt bzw. nur signifikant bei Verwendung von Chrom aus Bierhefe [360, 361]. Auch eine Erhöhung des HDL-Cholesterin- und eine Reduktion der Triglyzeridwerte wurden insbesondere bei einer Supplementation mit Chrompicolinat oder Chrom aus Bierhefe im Vergleich zu Placebo erreicht [362], sodass weitere Untersuchungen zur optimalen Formulierung von Chrom-Supplementen für Personen mit T2Dm notwendig sind.

Das essenzielle Spurenelement **Zink** spielt eine wichtige Rolle in der Synthese, Speicherung und Sekretion von Insulin [362]. Der bei Personen mit T2Dm beobachtete Zinkmangel und die Hyperglykämie könnten sich wechselseitig bedingen [363]. Basierend auf 11 Beobachtungsstudien nahm bei Personen mit T2Dm im Vergleich zu metabolisch gesunden Kontrollpersonen die Zinkkonzentration im Vollblut mit jedem weiteren Jahr der Diabeteserkrankung ab. Dieser inverse Zusammenhang war im Allgemeinen nicht durch eine niedrigere nutritive Zinkaufnahme erklärbar, da nur Personen mit T2Dm und Komplikationen, die auf eine Ernährungstherapie angewiesen waren (bspw. Nephropathie), eine signifikant niedrigere Zinkaufnahme aufwiesen [364]. Eine Subgruppenanalyse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse (32 RCTs und  $n = 1700$  insgesamt, 19 RCTs mit Personen mit T2Dm) zeigte für Personen mit T2Dm eine signifikante Reduktion der Nüchternblutglukosekonzentration bei Supplementation mit Zink vs. Kontrolle. In der Gesamtstudienpopulation, die zusätzlich Personen mit erhöhtem Risiko für T2Dm inkludierte, führte eine Supplementation mit Zink im Vergleich zur Kontrolle zusätzlich zu einer signifikanten Reduktion der 2-h-postprandialen Blutglukosekonzentration, der Nüchterninsulinkonzentration, von HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>-Wert und hochsensitiven (hs) C-reaktives Protein (CRP) [365]. Weiterhin reduzierte eine Supplementation mit Zink vs. Placebo (9 RCTs,  $n = 424$  T2Dm) die Serumkonzentrationen von Triglyzeriden und Gesamtcholesterin. Für LDL-Cholesterinkonzentrationen zeigten sich nur positive Effekte einer Zink-Supplementation im Vergleich zu Placebo für stratifizierte Analysen nach LDL-Cholesterinkonzentration und HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und für eine Interventionsdauer < 12 Wochen mit Dosierung < 100 mg/d. Eine Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentration konnte nur für Personen mit HDL-Cholesterinkonzentrationen im Normbereich und erhöhtem HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline sowie stratifiziert nach Interventionsdauer und Zink-Dosierung gezeigt werden [366]. Aufgrund signifikanter Heterogenität zwischen den inkludierten Studien sowie variierender Qualität der Studien sind weitere Untersuchungen notwendig, bevor eine Supplementation mit Zink als ergänzende Therapie des T2Dm empfohlen werden kann [365, 366].

Oxidativer Stress spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Diabetes und seiner Komplikationen, sodass durch eine Supplementation mit **Antioxidantien** positive Effekte auf das Diabetesmanagement erwartet werden könnten [367]. Für den Vergleich einer Supplementation Vitamin C vs. Kontrolle ergab ein systematisches Review mit Meta-Analyse ( $n = 1574$  T2Dm, primär basierend auf Interventionsstudien mit kurzer Studiendauer (< 6 Monate) und geringer Probandenzahl ( $n < 100$ )) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> (Evidenzgrad: sehr gering), eine statistisch signifikante, aber klinisch nicht relevante Reduktion der Nüchternblutglukosekonzentration, der Triglyzerid- und Gesamtcholesterinkonzentration (Evidenzgrad: sehr gering), keine statistisch signifikanten Effekte auf die HDL- oder LDL-Cholesterinkonzentration (Evidenzgrad: sehr gering) und eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Evidenzgrad: moderat bzw. sehr gering) [368]. Eine Subgruppenanalyse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse basierend auf 14 RCTs bei Personen mit T2Dm ( $n = 714$ ) zeigte unter Supplementation mit Vitamin E im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts und der Nüchternblutglukosekonzentration für Personen mit niedrigem Vitamin-E-Status zur Baseline und schlechter glykämischer Kontrolle [369]. Weder eine alleinige Supplementation mit Vitamin C oder Vitamin E noch eine Kombination beider Antioxidantien zeigte signifikante Effekte auf den HOMA-IR (14 RCTs,  $n = 735$  T2Dm) [370]. Eine Supplementation mit den Antioxidantien Vitamin C und Vitamin E im Vergleich zu Placebo ergab in einer weiteren Studie (10 RCTs,  $n = 296$  T2Dm) insgesamt keine Effekte auf die Endothelfunktion, jedoch in einer Subgruppenanalyse eine signifikante Verbesserung der Endothelfunktion nach Intervention für nicht adipöse Personen mit T2Dm ( $\text{BMI} \leq 29,45 \text{ kg/m}^2$ ) [371]. Personen mit T2Dm und diabetischer Retinopathie im Vergleich zu Personen mit T2Dm ohne Retinopathie hatten basierend auf 14 Beobachtungsstudien und 7 RCTs ( $n = 256$  259) niedrigere Serumkonzentrationen an Antioxidantien und höhere Konzentrationen an Biomarkern für oxidativen Stress. Aufgrund einer starken methodischen Heterogenität wurde nur eine qualitative Synthese der inkludierten RCTs vorgenommen, die auf positive Effekte einer Supplementation mit Antioxidantien bei diabetischer Retinopathie hinweist [372]. Insgesamt basieren die berichteten Effekte der Supplementation mit Antioxidantien bei Personen mit T2Dm primär auf Studien mit niedriger bis moderater Qualität, sodass die Evidenz für eine Supplementation zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung und der Endothelfunktion zurzeit unzureichend ist [368–371].

**Resveratrol** bzw. **Polyphenole** im Allgemeinen sind ebenfalls Antioxidantien und könnten somit positive Effekte auf das Diabetesmanagement haben [373]. Eine Supplementation mit Polyphenolen (36 RCTs,  $n = 1954$  insgesamt,  $n = 1426$  T2Dm) führte im Vergleich zur Kontrolle zu einer signifikanten Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Baseline: 7,03%). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass diese Reduktion für Personen mit T2Dm signifikant war (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Baseline: 7,44%), während bei Personen ohne Diabetes und mit Prädiabetes keine Effekte einer Supplementation im Vergleich zur Kontrolle erkennbar waren [374]. Ein systematisches Review aus der *Cochrane Library* (3 RCTs,  $n = 50$  T2Dm) zeigte hingegen keine Effekte einer Supplementation

mit Resveratrol auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert, die Nüchternblutglukosekonzentration oder die Insulinresistenz. Die vorliegende Evidenz aus den inkludierten RCTs wurde insgesamt als sehr gering eingestuft, sodass auch die derzeit vorliegende Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Supplementation mit Resveratrol als zu unzureichend bewertet wurde, um diese zur Behandlung des T2Dm zu empfehlen [373]. Auf den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie den mittleren arteriellen Druck oder den Pulsdruck zeigte eine Supplementation mit Resveratrol im Vergleich zur Kontrolle in der Gesamtstudienpopulation (17 RCTs, n = 681 insgesamt, n = 262 T2Dm) keine Effekte. In Subgruppenanalysen reduzierte die Supplementation mit Resveratrol im Vergleich zur Kontrolle signifikant den systolischen Blutdruck, den mittleren arteriellen Druck und den Pulsdruck bei Personen mit T2Dm [375].

Insgesamt besteht zu allen betrachteten Nahrungsergänzungsmitteln aufgrund bspw. mangelnder Qualität inkludierter Studien, Heterogenität in der Methode und der Ergebnisse der Untersuchungen, einer zu geringen Zahl durchgeführter Studien oder fehlender Daten zu ausgewählten Endpunkten, Langzeiteffekten und langfristiger Sicherheit noch weiterer Forschungsbedarf, bevor sie als Ergänzung zur Therapie des T2Dm empfohlen werden können. Auch wenn für Einzelfälle oder spezielle Gruppen von Personen mit T2Dm der Ausgleich eines Nährstoffmangels durch die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels auf individueller Basis und unter Berücksichtigung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen in Erwägung gezogen werden kann, gilt für Personen mit T2Dm im Allgemeinen, dass sie ihren Nährstoffbedarf durch eine ausgewogene Ernährung decken sollen und eine Routine-Supplementation mit Mikronährstoffen nicht empfohlen wird.

## Besonderheiten in der stationären Therapie bzw. spezielle Ernährungsformen zur Reduktion des Insulinbedarfs

### EMPFEHLUNG

- Im stationären Setting sind zur Durchbrechung starker Insulinresistenz 2-tägige Hafer- bzw. Ballaststofftage sehr zu empfehlen. Diese müssen hypokalorisch sein und einen hohen Ballaststoffanteil enthalten. Die Hafertage sind dabei sehr effektiv. Alternativ können aber auch andere Ballaststoffkostformen gewählt werden.
- Die Blutglukosespiegel steigen nach dem Verzehr ballaststoffreicher Haferprodukte im Vergleich zu anderen Mahlzeiten nicht so stark an, und es wird eine geringere Insulinsekretion induziert

### Kommentar

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Insulinresistenz bei Menschen mit T2Dm durch eine bestimmte Kostform über einige Tage signifikant gesenkt werden konnte. Diese Kostformen waren in der Summe immer hypokalorisch und ballaststoffreich. Am bes-

ten, bezogen auf den HOMA-Index, haben die Hafertage abge-schnitten. Der Anteil an löslichen Ballaststoffen ist in Hafer besonders groß [376]. Die besondere Wirkung des Hafers wird in seiner Zusammensetzung vermutet. Hafer enthält insbesondere  $\beta$ -Glucan. Die Menge ist mit ca. 7,8% besonders hoch [377]. Zudem wurde *in vitro* eine hemmende Wirkung von Hafer- $\beta$ -Glucan auf die Expression der SGLT1-Rezeptoren sowie des Glukosetransporters 2 (GLUT-2) in den Darmzellen gezeigt [378]. Des Weiteren konnte *in vitro* für bestimmte Haferproteine eine hemmende Wirkung auf die Dipeptidylpeptidase 4 (DDP4) gezeigt werden. Diese war etwas stärker als die Wirkung von Buchweizen und Gerste [379]. So konnte außerdem gesehen werden, dass Hafer- $\beta$ -Glucan die Alpha-Glukosidase hemmt [380].

Unter stationären Bedingungen wurden in einer Pilotstudie insgesamt 14 Patienten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils ca. 1100 Kalorien pro Tag Haferbrei gereicht. Vorher sowie 2 Tage und 4 Wochen nach der Intervention wurden der mittlere Blutzucker, Adiponektin sowie die mittlere Insulindosis erfasst. Die mittlere Insulindosis konnte um 47% reduziert werden. Dieser Effekt konnte aber auch noch 4 Wochen nach der Intervention nachgewiesen werden. Die Autoren vermuten infolge der Hafertage Auswirkungen auf das Mikrobiom [381].

In der Cross-over-Studie „OatMeal And Insulin Resistance (OMA-IR)“ bei Menschen mit einem unzureichend kontrollierten T2Dm sank infolge von 2 Hafertagen der Insulinbedarf am 3. und 4. Tag hochsignifikant im Vergleich zu einer lediglich diabetesadaptierten Ernährung. Zugleich sank im Verlauf von 4 Wochen nach den Hafertagen der HbA<sub>1c</sub>-Wert [382]. Die Studie zeigt, dass Hafer- $\beta$ -Glucan in der Lage ist, Gallensäuren zu binden und die Cholesterinspiegel im Blut zu senken. Darüber hinaus wurde nach den Hafertagen eine enge Korrelation zwischen dem Rückgang der Gesamtgallensäuremenge sowie dem Rückgang der Proinsulinspiegel beobachtet [383–389].

Das EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) sieht es aufgrund der Studienlage als erwiesen an, dass der „Konsum von Beta-Glucan aus Hafer [...] zu einer Reduktion des Glukoseanstiegs nach einer Mahlzeit führt“ [390]. In der Folge hat die Europäische Kommission der EU den Health Claim veröffentlicht: „Der Verzehr von Beta-Glucanen aus Hafer [...] als Teil einer Mahlzeit trägt zur Reduktion des Blutzuckerspiegels nach dem Essen bei“ [391].

In einer Metaanalyse von 103 Vergleichsstudien mit 538 Studienteilnehmern war der Zusatz von Hafer- $\beta$ -Glucan zu kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten nachweislich mit einer reduzierten Glukose- und Insulinantwort assoziiert [392].

$\beta$ -Glucan erhöht die Viskosität im Dünndarm, verzögert die Magenentleerung sowie die Freisetzung und Resorption von Nahrungsbestandteilen, vor allem von Kohlenhydraten, lässt den Blutzucker dadurch langsamer ansteigen und resultiert in einer niedrigeren Insulinantwort [393, 394].

### Interessenkonflikt

Thomas Skurk: Honorar Vortragstätigkeit: Novo Nordisk  
Diana Rubin: Honorar Vortragstätigkeit: DGVS und Kaiserin-Friedrich-Stiftung  
Anja Bosy-Westphal: keine

Arthur Grünerbel: Honorare KV Bayern, Forschungsförderung durch BMG, Honorare Lilly  
 Stefan Kabisch: Honorare und Reisekosten durch Sanofi, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim und Lilly; Reisekosten und Forschungsförderung durch J. Rettenmaier & Söhne, Holzmühle; weitere Forschungsförderung durch Beneo Südzucker und California Walnut Commission  
 Peter Kronsbein: keine  
 Karsten Müssig: keine  
 Marie-Christine Simon: keine  
 Astrid Tombek: keine  
 Helmut Nussbaumer: keine

## Literatur

- [1] Beck J, Greenwood DA, Blanton L et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2017; 40: 1409–1419
- [2] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [3] Ausschuss Ernährung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Stellungnahme zu Evert AB et al. Consensus Report: Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754 Im Internet (Stand): <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen/stellungnahmedes-ausschuss-ernaehrung-der-ddg-zum-consensusreport-nutrition-the-rapy-for-adults-with-diabetes-or-prediabetes>
- [4] DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318–368
- [5] DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): S127–S138
- [6] Lencioni C, Lupi R, Del Prato S. Beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 179–184
- [7] [Anonymous]. 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: 1249–1258
- [8] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [9] Kodama S, Horikawa C, Fujihara K et al. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev* 2014; 15: 202–214
- [10] Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1481–1486
- [11] Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care* 2016; 39: 808–815
- [12] Jazet IM, Pijl H, Frölich M et al. Factors predicting the blood glucose lowering effect of a 30-day very low calorie diet in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 52–55
- [13] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–551
- [14] Bangalore S, Fayyad R, DeMicco DA et al. Body Weight Variability and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004724
- [15] Yeboah P, Hsu FC, Bertoni AG et al. Body Mass Index, Change in Weight, Body Weight Variability and Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus (from the ACCORD Trial). *Am J Cardiol* 2019; 123: 576–581
- [16] Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J* 2020; 219: 47–57
- [17] Bodegard J, Sundström J, Svennblad B et al. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab* 2013; 39: 306–313
- [18] Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fatfree mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev* 2010; 68: 375–388
- [19] Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D et al. Nonlinear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414587 participants in prospective studies. *Diabetologia* 2017; 60: 240–248
- [20] Salehidoost R, Mansouri A, Amini M et al. Body mass index and the all-cause mortality rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2018; 55: 569–577
- [21] Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): S276–S281
- [22] Murphy RA, Reinders I, Garcia ME et al. Adipose tissue, muscle, and function: potential mediators of associations between body weight and mortality in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 3213–3219
- [23] Bales CW, Porter Starr KN. Obesity Interventions for Older Adults: Diet as a Determinant of Physical Function. *Adv Nutr* 2018; 9: 151–159
- [24] Uusitupa M, Khan TA, Vigiliouk E et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11: 2611
- [25] Raben A, Vestentoft PS, Brand-Miller J et al. The PREVIEW intervention study: Results from a 3-year randomized 2 × 2 factorial multinational trial investigating the role of protein, glycaemic index and physical activity for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 324–337
- [26] Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012; 308: 2489–2496
- [27] Anderson JW, Konz EC, Frederich RC et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 579–584
- [28] Bundesgesundheitsministerium 2015. Telemedizin. Im Internet (Stand: 09.04.2021): <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/t/telemedizin.html>
- [29] Su D, McBride C, Zhou J et al. Does nutritional counseling in telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A systematic review and meta-analysis of results from 92 studies. *J Telemed Telecare* 2016; 22: 333–347
- [30] Kempf K, Altpeter B, Berger J et al. Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeliPro in Advanced Stages of Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 863–871
- [31] Colquitt JL, Pickett K, Loveman E et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD003641
- [32] Patel KV, Bahnsen JL, Gaussoin SA et al. Association of Baseline and Longitudinal Changes in Body Composition Measures With Risk of Heart Failure and Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes: Findings From the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020; 142: 2420–2430
- [33] Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1447–1463
- [34] Murgatroyd PR, Goldberg GR, Leahy FE et al. Effects of inactivity and diet composition on human energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1269–1275



- [35] Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA et al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 866–869
- [36] Granados K, Stephens BR, Malin SK et al. Appetite regulation in response to sitting and energy imbalance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37: 323–333
- [37] Hägele FA, Büsing F, Nas A et al. Appetite Control Is Improved by Acute Increases in Energy Turnover at Different Levels of Energy Balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4481–4491
- [38] Douglas JA, King JA, Clayton DJ et al. Acute effects of exercise on appetite, ad libitum energy intake and appetite-regulatory hormones in lean and overweight/obese men and women. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1737–1744
- [39] Savikj M, Zierath JR. Train like an athlete: applying exercise interventions to manage type 2 diabetes. *Diabetologia* 2020; 63: 1491–1499
- [40] Büsing F, Hägele FA, Nas A et al. Impact of energy turnover on the regulation of glucose homeostasis in healthy subjects. *Nutr Diabetes* 2019; 9: 22
- [41] Larsen JJ, Dela F, Kjaer M et al. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 447–453
- [42] Heden TD, Winn NC, Mari A et al. Postdinner resistance exercise improves postprandial risk factors more effectively than predinner resistance exercise in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 624–634
- [43] Reynolds AN, Mann JJ, Williams S et al. Advice to walk after meals is more effective for lowering postprandial glycaemia in type 2 diabetes mellitus than advice that does not specify timing: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2016; 59: 2572–2578
- [44] Gaudet-Savard T, Ferland A, Broderick TL et al. Safety and magnitude of changes in blood glucose levels following exercise performed in the fasted and the postprandial state in men with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 831–836
- [45] DiPietro L, Gribok A, Stevens MS et al. Three 15-min bouts of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2013; 36: 3262–3268
- [46] Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419–e428
- [47] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701
- [48] Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 157–170
- [49] Schwingshackl L, Hoffmann G, Iqbal K et al. Food groups and intermediate disease markers: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 576–586
- [50] Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ* 2019; 366: l2368
- [51] Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020; 369: m696
- [52] Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021; 372: m4743
- [53] Schwingshackl L, Nitschke K, Zähringer J et al. Impact of Meal Frequency on Anthropometric Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2020; 11: 1108–1122
- [54] Della Corte KW, Perrar I, Penczynski KJ et al. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients* 2018; 10: 606
- [55] Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C et al. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 2674–2687
- [56] Thom G, Messow CM, Leslie WS et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med* 2020; 38: e14395
- [57] de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015; 351: h3978
- [58] Astrup A, Magkos F, Bier DM et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 844–857
- [59] Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H et al. Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality. *PLoS One* 2016; 11: e0158118
- [60] Benatar JR, Sidhu K, Stewart RAH. Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One* 2013; 8: e76480
- [61] Hooper L, Abdelhamid AS, Jimoh OF et al. Effects of total fat intake on body fatness in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6: CD013636
- [62] Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8: CD011737
- [63] Belalcazar LM, Haffner SM, Lang W et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 944–950
- [64] Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM et al. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2297–2303
- [65] Lu M, Wan Y, Yang B et al. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2018; 119: 96–108
- [66] Wu JHY, Marklund M, Imamura F et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 965–974
- [67] Li J, Guasch-Ferré M, Li Y et al. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 150–167
- [68] Pan A, Chen M, Chowdhury R et al.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1262–1273
- [69] Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012345
- [70] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD003177
- [71] Brown TJ, Brainard J, Song F et al. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019; 366: l4697

- [72] Qian F, Korat AA, Malik V et al. Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid-Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2016; 39: 1448–1457
- [73] Jovanovski E, de Castro Ruiz Marques A, Li D et al. Effect of high-carbohydrate or high-monounsaturated fatty acid diets on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2019; 77: 19–31
- [74] Zhang YY, Liu W, Zhao TY et al. Efficacy of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in Managing Overweight and Obesity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 187–192
- [75] Lin N, Shi JJ, Li YM et al. What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 133
- [76] Reis CEG, Landim KC, Nunes ACS et al. Safety in the hypertriglyceridemia treatment with N-3 polyunsaturated fatty acids on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2014; 31: 570–576
- [77] Gao L, Cao J, Mao Q et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2013; 226: 328–334
- [78] He XX, Wu XL, Chen RP et al. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0162368
- [79] Li N, Yue H, Jia M et al. Effect of low-ratio n-6/n-3 PUFA on blood glucose: a meta-analysis. *Food Funct* 2019; 10: 4557–4565
- [80] Wanders AJ, Blom WAM, Zock PL et al. Plant-derived polyunsaturated fatty acids and markers of glucose metabolism and insulin resistance: a meta-analysis of randomized controlled feeding trials. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7: e000585
- [81] Abbott KA, Burrows TL, Thota RN et al. Do  $\omega$ -3 PUFAs affect insulin resistance in a sex-specific manner? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1470–1484
- [82] Jovanovski E, Li D, Thanh Ho HV et al. The effect of alpha-linolenic acid on glycemic control in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6531
- [83] Faris MAI, Jahrami H, BaHammam A et al. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on glucometabolic markers in healthy subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165: 108226
- [84] Mirmiran P, Bahadoran Z, Gaeini Z et al. Effects of Ramadan intermittent fasting on lipid and lipoprotein parameters: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 906–915
- [85] Fernando HA, Zibellini J, Harris RA et al. Effect of Ramadan Fasting on Weight and Body Composition in Healthy Non-Athlete Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11: 478
- [86] Horne BD, May HT, Anderson JL et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 814–819
- [87] Horne BD, Muhlestein JB, May HT et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1558–1562
- [88] Schwingshackl L, Zähringer J, Nitschke K et al. Impact of intermittent energy restriction on anthropometric outcomes and intermediate disease markers in patients with overweight and obesity: systematic review and meta-analyses. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61: 1293–1304
- [89] Park J, Seo YG, Paek YJ et al. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020; 111: 154336
- [90] Harris L, Hamilton S, Azevedo LB et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIM Database System Rev Implement Rep* 2018; 16: 507–547
- [91] Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418: 153–172
- [92] Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 464–470
- [93] Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 902–911
- [94] Parr EB, Devlin BL, Lim KHC et al. Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2 Diabetes: A Feasibility Study. *Nutrients* 2020; 12: 3228
- [95] Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122: 106–112
- [96] Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 151: 11–19
- [97] Corley BT, Carroll RW, Hall RM et al. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018; 35: 588–594
- [98] Henry RR, Wiest-Kent TA, Scheaffer L et al. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35: 155–164
- [99] Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL et al. The safety and efficacy of a controlled low-energy (“very-low-calorie”) diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 1988; 148: 873–877
- [100] Rotella CM, Cresci B, Mannucci E et al. Short cycles of very low calorie diet in the therapy of obese type II diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 171–179
- [101] Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with Type 2 diabetes in secondary failure: outcomes after 1 year. *Diabet Med* 2003; 20: 319–324
- [102] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2022. *Clin Diabetes* 2022; 40: 10–38
- [103] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 344–355
- [104] Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–486
- [105] Leslie WS, Taylor R, Harris L et al. Weight losses with low-energy formula diets in obese patients with and without type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 96–101
- [106] McCombie L, Brosnahan N, Ross H et al. Filling the intervention gap: service evaluation of an intensive nonsurgical weight management programme for severe and complex obesity. *J Hum Nutr Diet* 2019; 32: 329–337
- [107] Jazet IM, de Craen AJ, van Schie EM et al. Sustained beneficial metabolic effects 18 months after a 30-day very low calorie diet in severely obese, insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 70–76

- [108] Kempf K, Schloot NC, Gärtner B et al. Meal replacement reduces insulin requirement, HbA1c and weight long-term in type 2 diabetes patients with 100 U insulin per day. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27 (Suppl 2): 21–27
- [109] Kempf K, Röhling M, Niedermeier K et al. Individualized Meal Replacement Therapy Improves Clinically Relevant Long-Term Glycemic Control in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients* 2018; 10: 1022
- [110] Taylor R, Leslie WS, Barnes AC et al. Clinical and metabolic features of the randomised controlled Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) cohort. *Diabetologia* 2018; 61: 589–598
- [111] Halle M, Röhling M, Banzer W et al. Meal replacement by formula diet reduces weight more than a lifestyle intervention alone in patients with overweight or obesity and accompanied cardiovascular risk factors—the ACOORH trial. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 661–669
- [112] Röhling M, Kempf K, Banzer W et al. Prediabetes Conversion to Normoglycemia Is Superior Adding a Low-Carbohydrate and Energy Deficit Formula Diet to Lifestyle Intervention—A 12-Month Subanalysis of the ACOORH Trial. *Nutrients* 2020; 12: 2022
- [113] Rosenfeld RM, Kelly JH, Agarwal M et al. Dietary intervention to treat T2DM in Adults with a goal of remission: An Expert Consensus Statement from the American College of Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med* 2022; 16: 342–362
- [114] Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589
- [115] Haslacher H, Fallmann H, Waldhäusl C et al. Type 2 diabetes care: Improvement by standardization at a diabetes rehabilitation clinic. An observational report. *PLoS One* 2019; 14: e0226132
- [116] Paul SK, Shaw JE, Montvida O et al. Weight gain in insulin-treated patients by body mass index category at treatment initiation: new evidence from real-world data in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1244–1252
- [117] American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S48–S65
- [118] Dyson PA, Twenefour D, Breen C et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2018; 35: 541–547
- [119] Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1): S45–S55
- [120] Hallberg SJ, Dockter NE, Kushner JA et al. Improving the scientific rigour of nutritional recommendations for adults with type 2 diabetes: A comprehensive review of the American Diabetes Association guideline-recommended eating patterns. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1769–1779
- [121] Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, Papandreou C et al. Dietary Patterns Emphasizing the Consumption of Plant Foods in the Management of Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Adv Nutr* 2019; 10: S320–S331
- [122] Vigiouk E, Kendall CW, Kahleová H et al. Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2019; 38: 1133–1145
- [123] Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 531–543
- [124] Ohlsson B. An Okinawan-based Nordic diet improves glucose and lipid metabolism in health and type 2 diabetes, in alignment with changes in the endocrine profile, whereas zonulin levels are elevated. *Exp Ther Med* 2019; 17: 2883–2893
- [125] Daneshzad E, Emami S, Darooghegi Mofrad M et al. Association of modified Nordic diet with cardiovascular risk factors among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018; 10: 153–161
- [126] Via MA, Mechanick JL. Nutrition in Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am* 2016; 100: 1285–1302
- [127] Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive CLINICAL Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 (Suppl 3): 1–203
- [128] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 505–516
- [129] Huo R, Du T, Xu Y et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 1200–1208
- [130] Pan B, Wu Y, Yang Q et al. The impact of major dietary patterns on glycemic control, cardiovascular risk factors, and weight loss in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019; 12: 29–39
- [131] Johannesen CO, Dale HF, Jensen C et al. Effects of Plant-Based Diets on Outcomes Related to Glucose Metabolism: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 2811–2822
- [132] Toumpanakis A, Turnbull T, Alba-Barba I. Effectiveness of plant-based diets in promoting well-being in the management of type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000534
- [133] Tran E, Dale HF, Jensen C et al. Effects of Plant-Based Diets on Weight Status: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 3433–3448
- [134] Austin G, Ferguson J, Garg M et al. Effects of Plant-Based Diets on Weight Status in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2021; 13: 4099
- [135] Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015; 5: e008222
- [136] Carter P, Achana F, Troughton J et al. A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27: 280–297
- [137] Emadian A, Andrews RC, England CY et al. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr* 2015; 114: 1656–1666
- [138] Kahleova H, Salas-Salvadó J, Rahelić D et al. Dietary Patterns and Cardiometabolic Outcomes in Diabetes: A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019; 11: 2209
- [139] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Im Internet (Stand: 06.07.2021): [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/01\\_Die\\_DDG/03\\_Ausschuesse/02\\_Ernaehrung/2015-057-0251\\_S3\\_Diabetes\\_mellitus\\_Empfehlungen\\_Proteinzu fuhr\\_2015-10.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/01_Die_DDG/03_Ausschuesse/02_Ernaehrung/2015-057-0251_S3_Diabetes_mellitus_Empfehlungen_Proteinzu fuhr_2015-10.pdf)
- [140] Pfeiffer AFH, Pedersen E, Schwab U et al. The Effects of Different Quantities and Qualities of Protein Intake in People with Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2020; 12: 365
- [141] Mittendorfer B, Klein S, Fontana L. A word of caution against excessive protein intake. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 59–66
- [142] Labonte CC, Chevalier S, Marliss EB et al. Effect of 10% dietary protein intake on whole body protein kinetics in type 2 diabetic adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 1115–1121
- [143] Markova M, Hornemann S, Sucher S et al. Rate of appearance of amino acids after a meal regulates insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 279–291
- [144] Volkert D. Aktuelle ESPEN-Leitlinie Klinische Ernährung und Hydration in der Geriatrie. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145: 1306–1314

- [145] Song M, Fung TT, Hu FB et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1453–1463
- [146] Ye J, Yu Q, Mai W et al. Dietary protein intake and subsequent risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol* 2019; 56: 851–870
- [147] Vernooij RWM, Zeraatkar D, Han MA et al. Patterns of Red and Processed Meat Consumption and Risk for Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Ann Intern Med* 2019; 171: 732–741
- [148] Vogtschmidt YD, Raben A, Faber I et al. Is protein the forgotten ingredient: Effects of higher compared to lower protein diets on cardiometabolic risk factors. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2021; 328: 124–135
- [149] Clifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets—a systematic review and meta analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 224–235
- [150] Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: CD001892
- [151] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: S1–S107
- [152] Menon V, Kopple JD, Wang X et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 208–217
- [153] Jiang Z, Tang Y, Yang L et al. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 687–694
- [154] Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr* 2021; 40: 1644–1668
- [155] Dong JY, Zhang ZL, Wang PY et al. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013; 110: 781–789
- [156] [Anonymous]. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap* 1998; 66: 1–140
- [157] Wolever TMS. Personalized nutrition by prediction of glycaemic responses: fact or fantasy? *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 411–413
- [158] Berry SE, Valdes AM, Drew DA et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020; 26: 964–973
- [159] Zeevi D, Korem T, Zmora N et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015; 163: 1079–1094
- [160] Livesey G, Taylor R, Livesey H et al. Is there a dose-response relation of dietary glycaemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 584–596
- [161] Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3: 52–69
- [162] Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010; 104: 797–802
- [163] Xu B, Fu J, Qiao Y et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1515–1530
- [164] Jenkins DJA, Kendall CWC, McKeown-Eyssen G et al. Effect of a low glycaemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 2742–2753
- [165] Holub I, Gostner A, Hessdörfer S et al. Improved metabolic control after 12-week dietary intervention with low glycaemic isomalt in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2009; 41: 886–892
- [166] Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P et al. Low-glycaemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261–2267
- [167] Ojo O, Ojo OO, Adebowale F et al. The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2018; 10: 373
- [168] Franz MJ, MacLeod J, Evert A et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 1659–1679
- [169] Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2018; 10: 1361
- [170] Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* 2021; 384: 1312–1322
- [171] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240
- [172] Levitan EB, Song Y, Ford ES et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147–2155
- [173] Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 455–459
- [174] Aune D, Norat T, Romundstad P et al. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 845–858
- [175] InterAct Consortium. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2015; 58: 1394–1408
- [176] Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 39–54
- [177] Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020; 17: e1003053
- [178] Da Silva Borges D, Fernandes R, Thives Mello A et al. Prebiotics may reduce serum concentrations of C-reactive protein and ghrelin in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2020; 78: 235–248
- [179] Reynolds A, Mann J, Cummings J et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434–445
- [180] Musa-Veloso K, Poon T, Harkness LS et al. The effects of whole-grain compared with refined wheat, rice, and rye on the postprandial blood glucose response: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 759–774
- [181] Wang W, Li J, Chen X et al. Whole grain food diet slightly reduces cardiovascular risks in obese/overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 82
- [182] Weickert MO, Roden M, Isken F et al. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 459–471

- [183] Honsek C, Kabisch S, Kemper M et al. Fibre supplementation for the prevention of type 2 diabetes and improvement of glucose metabolism: the randomised controlled Optimal Fibre Trial (OptiFIT). *Diabetologia* 2018; 61: 1295–1305
- [184] Kabisch S, Meyer NMT, Honsek C et al. Fasting Glucose State Determines Metabolic Response to Supplementation with Insoluble Cereal Fibre: A Secondary Analysis of the Optimal Fibre Trial (OptiFIT). *Nutrients* 2019; 11: 2385
- [185] Hjorth MF, Ritz C, Blaaq EE et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 499–505
- [186] Xiao Z, Chen H, Zhang Y et al. The effect of psyllium consumption on weight, body mass index, lipid profile, and glucose metabolism in diabetic patients: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res* 2020; 34: 1237–1247
- [187] Wang L, Yang H, Huang H et al. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: results from a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *J Transl Med* 2019; 17: 410
- [188] Rao M, Gao C, Xu L et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 5101423
- [189] Darooghegi Mofrad M, Mozaffari H, Mousavi SM et al. The effects of psyllium supplementation on body weight, body mass index and waist circumference in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 859–872
- [190] Rahmani J, Miri A, Černevičiūtė R et al. Effects of cereal beta-glucan consumption on body weight, body mass index, waist circumference and total energy intake: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019; 43: 131–139
- [191] Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A et al. The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr* 2016; 116: 1369–1382
- [192] Jovanovski E, Yashpal S, Komishon A et al. Effect of psyllium (*Plantago ovata*) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 922–932
- [193] Brum J, Ramsey D, McRorie J et al. Meta-Analysis of Usefulness of Psyllium Fiber as Adjuvant Antilipid Therapy to Enhance Cholesterol Lowering Efficacy of Statins. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1169–1174
- [194] Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1239–1247
- [195] Pittler MH, Ernst E. Guar gum for body weight reduction: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2001; 110: 724–730
- [196] Khan K, Jovanovski E, Ho HVT et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 3–13
- [197] Thinggaard M, Jacobsen R, Jeune B et al. Is the relationship between BMI and mortality increasingly U-shaped with advancing age? A 10-year follow-up of persons aged 70–95 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 526–531
- [198] Guigoz Y, Vellas B. Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA). *Ther Umsch* 1997; 54: 345–350
- [199] Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366–M372
- [200] Bahrman A, Bahrman P, Baumann J et al. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2. Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr. 057-017. *Diabetol Stoffwechs* 2018; 13: 423–489
- [201] Volkert D, Bauer J, Frühwald T et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG Klinische Ernährung in der Geriatrie. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2013; 38: e1–e48
- [202] Zeyfang A, Wernecke J, Bahrman A. Diabetes mellitus im Alter. *Diabetol Stoffwechs* 2020; 15 (Suppl 1): S112–S119
- [203] Şat S, Aydınoç-Tuzcu K, Berger F et al. Diabetes und Migration. *Diabetol Stoffwechs* 2019; 14 (Suppl 2): S306–S317
- [204] Diker O, Deniz T, Çetinkaya A. History of Turkish Cuisine Culture and the Influence of the Balkans. *IOSR Journal of Humanities And Social Science* 2016; 10: 1–6
- [205] Schmid B. Ernährung und Migration [Zugl.: München, Techn. Univ., Diss., 2003]. München: Utz, Wiss; c; 2003
- [206] Magni P, Bier DM, Pecorelli S et al. Perspective: Improving Nutritional Guidelines for Sustainable Health Policies: Current Status and Perspectives. *Adv Nutr* 2017; 8: 532–545
- [207] Praxistool zur Ernährung. Orientierungshilfe für die Diabetesberatung nach geografischen Räumen. Im Internet (Stand: 15.07.2021): [https://migration.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/01\\_Die\\_DDG/05\\_Arbeitsgemeinschaften/AG\\_Migranten/Microsite/200417\\_Ernaehrungstool\\_DDG-GB19-Einleger\\_04.pdf](https://migration.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/01_Die_DDG/05_Arbeitsgemeinschaften/AG_Migranten/Microsite/200417_Ernaehrungstool_DDG-GB19-Einleger_04.pdf)
- [208] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S5–S9
- [209] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [210] McGlynn ND, Khan TA, Wang L et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e222092
- [211] European Commission. Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway: Sugars and Sweeteners. Im Internet (Stand: 21.01.2021): <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/sugars-sweeteners>
- [212] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and Health report, 2015. Im Internet (Stand: 12.06.2023): <https://www.gov.uk/government/publications/>
- [213] McKeown NM, Dashti HS, Ma J et al. Sugar-sweetened beverage intake associations with fasting glucose and insulin concentrations are not modified by selected genetic variants in a ChREBP-FGF21 pathway: a meta-analysis. *Diabetologia* 2018; 61: 317–330
- [214] Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1615–1624
- [215] Evans RA, Frese M, Romero J et al. Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages has little effect on fasting blood glucose, insulin, or triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 519–529
- [216] Evans RA, Frese M, Romero J et al. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 506–518
- [217] Le Ma H, Yang A, Derrick J et al. Beverage consumption and mortality among adults with type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2023; 381: e073406
- [218] Keller A, Heitmann BL, Olsen N. Sugar-sweetened beverages, vascular risk factors and events: a systematic literature review. *Public Health Nutr* 2015; 18: 1145–1154

- [219] Huang C, Huang J, Tian Y et al. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014; 234: 11–16
- [220] Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016; 70: 791–805
- [221] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA et al. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 791–797
- [222] Chen H, Wang J, Li Z et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 2192
- [223] Asgari-Taee F, Zerfati-Shoae N, Dehghani M et al. Association of sugar sweetened beverages consumption with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019; 58: 1759–1769
- [224] Khan TA, Sievenpiper JL. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr* 2016; 55: 25–43
- [225] Choo VL, Vigiouliou E, Blanco Mejia S et al. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ* 2018; 363: k4644
- [226] Semnani-Azad Z, Khan TA, Blanco Mejia S et al. Association of Major Food Sources of Fructose-Containing Sugars With Incident Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e209993
- [227] Bechthold A. *Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE*. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE); 2018
- [228] Wu H, Flint AJ, Qi Q et al. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: two large prospective studies in US men and women. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 373–384
- [229] Johnsen NF, Frederiksen K, Christensen J et al. Whole-grain products and whole-grain types are associated with lower all-cause and cause-specific mortality in the Scandinavian HELGA cohort. *Br J Nutr* 2015; 114: 608–623
- [230] Wei H, Gao Z, Liang R et al. Whole-grain consumption and the risk of all-cause, CVD and cancer mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies – CORRIGENDUM. *Br J Nutr* 2016; 116: 952
- [231] Chen GC, Tong X, Xu JY et al. Whole-grain intake and total, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 164–172
- [232] Benisi-Kohansal S, Saneei P, Salehi-Marzjarani M et al. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2016; 7: 1052–1065
- [233] Zong G, Gao A, Hu FB et al. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016; 133: 2370–2380
- [234] Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016; 353: i2716
- [235] Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr* 2019; 10: S404–S421
- [236] Zhang B, Zhao Q, Guo W et al. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 57–65
- [237] Jenkins DJ, Wesson V, Wolever TM et al. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response. *BMJ* 1988; 297: 958–960
- [238] Reynolds AN, Mann J, Elbalsly M et al. Wholegrain Particle Size Influences Postprandial Glycemia in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study Comparing Four Wholegrain Breads. *Diabetes Care* 2020; 43: 476–479
- [239] Åberg S, Mann J, Neumann S et al. Whole-Grain Processing and Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1717–1723
- [240] Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA et al. Effect of wheat bran on glycemic control and risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1522–1528
- [241] Miller V, Mente A, Dehghan M et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2037–2049
- [242] Aune D, Giovannucci E, Boffetta P et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality – a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1029–1056
- [243] Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 1071–1090
- [244] Zhan J, Liu YJ, Cai LB et al. Fruit and vegetable consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 1650–1663
- [245] Willett W, Rockström J, Loken B et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447–492
- [246] Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1777–1783
- [247] Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA et al. Effect of legumes as part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1653–1660
- [248] Renner B, Arens-Azevêdo U, Watzl B et al. DGE-Positionspapier zur nachhaltigeren Ernährung. *Ernährungsumschau* 2021; 68: 144–154
- [249] Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr* 2017; 147: 1174–1182
- [250] Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N et al. Fish consumption, dietary longchain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 918–929
- [251] Xun P, He K. Fish Consumption and Incidence of Diabetes: meta-analysis of data from 438000 individuals in 12 independent prospective cohorts with an average 11-year follow-up. *Diabetes Care* 2012; 35: 930–938
- [252] Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 363–375
- [253] Muley A, Muley P, Shah M. ALA, fatty fish or marine n-3 fatty acids for preventing DM?: a systematic review and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 158–165
- [254] Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C et al. Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* 2019; 10: 205–218

- [255] Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017; 12: e0175149
- [256] Jayedi A, Shab-Bidar S, Eimeri S et al. Fish consumption and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2018; 21: 1297–1306
- [257] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD003177
- [258] Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013543
- [259] Gao H, Geng T, Huang T et al. Fish oil supplementation and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 131
- [260] Chen C, Yu X, Shao S. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Glucose Control and Lipid Levels in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0139565
- [261] DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. Im Internet (Stand: 13.07.2021): <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regelnder-dge/>
- [262] Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH et al. Red and Processed Meat Consumption and Risk for All-Cause Mortality and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Ann Intern Med* 2019; 171: 703–710
- [263] Davidson MH, Hunninghake D, Maki KC et al. Comparison of the effects of lean red meat vs lean white meat on serum lipid levels among free-living persons with hypercholesterolemia: a long-term, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1331–1338
- [264] Hunninghake DB, Maki KC, Kwiterovich PO et al. Incorporation of lean red meat into a National Cholesterol Education Program Step I diet: a long-term, randomized clinical trial in free-living persons with hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 351–360
- [265] Bergeron N, Chiu S, Williams PT et al. Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 24–33
- [266] Charlton K, Walton K, Batterham M et al. Pork and Chicken Meals Similarly Impact on Cognitive Function and Strength in Community-Living Older Adults: A Pilot Study. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2016; 35: 124–145
- [267] Murphy KJ, Parker B, Dyer KA et al. A comparison of regular consumption of fresh lean pork, beef and chicken on body composition: a randomized cross-over trial. *Nutrients* 2014; 6: 682–696
- [268] Murphy KJ, Thomson RL, Coates AM et al. Effects of eating fresh lean pork on cardiometabolic health parameters. *Nutrients* 2012; 4: 711–723
- [269] Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium. *Ann Intern Med* 2019; 171: 756–764
- [270] Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011; 14: 884–889
- [271] Akilen R, Tsiami A, Devendra D et al. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr* 2012; 31: 609–615
- [272] Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD007170
- [273] Allen RW, Schwartzman E, Baker WL et al. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2013; 11: 452–459
- [274] Costello RB, Dwyer JT, Saldanha L et al. Do Cinnamon Supplements Have a Role in Glycemic Control in Type 2 Diabetes? A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 1794–1802
- [275] Sierra-Puente D, Abadi-Alfie S, Arakanchi-Altaled K et al. Cinnamon (Cinnamomum Spp.) and Type 2 Diabetes Mellitus. *CTNR* 2019; 18: 247–255
- [276] Chan CB, Hashemi Z, Subhan FB. The impact of low and no-caloric sweeteners on glucose absorption, incretin secretion, and glucose tolerance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42: 793–801
- [277] Brown AW, Bohan Brown MM, Onken KL et al. Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutr Res* 2011; 31: 882–888
- [278] Ford HE, Peters V, Martin NM et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 508–513
- [279] Steinert RE, Frey F, Töpfer A et al. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 2011; 105: 1320–1328
- [280] Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51: 37–41
- [281] Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 959–964
- [282] Grotz VL, Henry RR, McGill JB et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1607–1612
- [283] Maki KC, Curry LL, Reeves MS et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 (Suppl 7): S47–S53
- [284] Olalde-Mendoza L, Moreno-González YE. Modificación de la glucemia en ayuno en adultos con diabetes mellitus tipo 2 después de la ingesta de refrescos de cola y de dieta en el estado de Querétaro, México. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63: 142–147
- [285] Temizkan S, Deyneli O, Yasar M et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 162–166
- [286] Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B et al. Is Stevia rebaudiana Bertonni a Non Cariogenic Sweetener? A Review. *Molecules* 2015; 21: E38
- [287] Prashant GM, Patil RB, Nagaraj T et al. The antimicrobial activity of the three commercially available intense sweeteners against common periodontal pathogens: an in vitro study. *J Contemp Dent Pract* 2012; 13: 749–752
- [288] Suez J, Korem T, Zeevi D et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514: 181–186
- [289] EFSA 2013. EFSA schließt vollständige Risikobewertung zu Aspartam ab und kommt zu dem Schluss, dass es in den derzeitigen Expositionsmengen sicher ist. Im Internet (Stand: 01.09.2020): <https://www.efsa.europa.eu/de/press/news/131210>
- [290] Bundesinstitut für Risikobewertung. Bewertung von Süßstoffen und Zuckeraustauschstoffen. Hintergrundinformation Nr. 025/2014 des BfR vom 1. Juli 2014. Im Internet (Stand: 01.09.2020): [www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung\\_von\\_suessstoffen.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung_von_suessstoffen.pdf)
- [291] Bock PM, Telo GH, Ramalho R et al. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2021; 64: 26–41

- [292] Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K et al. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2021; 12: 722–734
- [293] Tao YW, Gu YL, Mao XQ et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med* 2020; 18: 30
- [294] Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru* 2019; 27: 827–837
- [295] Mahboobi S, Rahimi F, Jafarnejad S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Pharm Bull* 2018; 8: 565–574
- [296] Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016; 74: 774–784
- [297] Yao K, Zeng L, He Q et al. Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit* 2017; 23: 3044–3053
- [298] Wang C, Zhang C, Li S et al. Effects of Probiotic Supplementation on Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods* 2020; 9: 1540
- [299] Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 803–813
- [300] Palacios T, Vitetta L, Coulson S et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients* 2020; 12: 2041
- [301] Zheng M, Zhang R, Tian X et al. Assessing the Risk of Probiotic Dietary Supplements in the Context of Antibiotic Resistance. *Front Microbiol* 2017; 8: 908
- [302] Wong A, Ngu DYS, Dan LA et al. Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. *Nutr J* 2015; 14: 95
- [303] BgVV – ehemals: Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. Abschlussbericht der Arbeitsgruppe „Probiotische Mikroorganismenkulturen in Lebensmitteln“ am BgVV. Im Internet (Stand: 13.07.2021): <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/probiot.pdf>
- [304] de Vrese M. Mikrobiologie, Wirkung und Sicherheit von Probiotika. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 1063–1069
- [305] Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916.e7
- [306] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care* 2015; 38: 1827–1834
- [307] Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63: 1513–1521
- [308] Kjems LL, Holst JJ, Vølund A et al. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380–386
- [309] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99–103
- [310] Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60
- [311] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085
- [312] Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017; 23: 850–858
- [313] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T et al. Corrigendum: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2017; 545: 116
- [314] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015; 528: 262–266
- [315] Caesar R. Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2019; 43: 224–231
- [316] Salari A, Ghodrati S, Gheflati A et al. Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary therapies in clinical practice* 2021; 44: 101443
- [317] Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S120–S143
- [318] Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD et al. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl 1): S64–S79
- [319] Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 291–304
- [320] Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension* 2012; 59: 787–795
- [321] Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V et al. Effect of Fructose on Established Lipid Targets: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001700
- [322] Wang X, Ouyang Y, Liu J et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4490
- [323] Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 416–423
- [324] Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr* 2012; 142: 916–923
- [325] Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 1611–1620
- [326] Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ et al. “Catalytic” doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr* 2012; 108: 418–423
- [327] Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S et al. Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care* 2009; 32: 1930–1937
- [328] Chung M, Ma J, Patel K et al. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 833–849
- [329] Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Public Health* 2013; 8: 55–64
- [330] Tsilas CS, de Souza RJ, Mejia SB et al. Relation of total sugars, fructose and sucrose with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *CMAJ* 2017; 189: E711–E720
- [331] David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 2014; 232: 125–133
- [332] Zhang YH, An T, Zhang RC et al. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr* 2013; 143: 1391–1398



- [333] Schwingshackl L, Neuenschwander M, Hoffmann G et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk factors: a network meta-analysis on isocaloric substitution interventions. *Am J Clin Nutr* 2020; 111: 187–196
- [334] Weber KS, Simon MC, Strassburger K et al. Habitual Fructose Intake Relates to Insulin Sensitivity and Fatty Liver Index in Recent-Onset Type 2 Diabetes Patients and Individuals without Diabetes. *Nutrients* 2018; 10: 774
- [335] ter Horst KW, Schene MR, Holman R et al. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1562–1576
- [336] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. *Psychosoziales und Diabetes*. *Diabetologie* 2019; 15: 452–469
- [337] Ahmed AT, Karter AJ, Warton EM et al. The relationship between alcohol consumption and glycemic control among patients with diabetes: the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 275–282
- [338] Bantle AE, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 241–245
- [339] Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42: 1626–1634
- [340] Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1888–1893
- [341] Richardson T, Weiss M, Thomas P et al. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1801–1802
- [342] Pedersen-Bjergaard U, Reubsæet JLE, Nielsen SL et al. Psychoactive drugs, alcohol, and severe hypoglycemia in insulin-treated diabetes: analysis of 141 cases. *Am J Med* 2005; 118: 307–310
- [343] Frier B, Fisher M Hrsq. *Moderators, monitoring and management of hypoglycaemia [101–120]*. Chichester: John Wiley & Sons; 2007
- [344] Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med* 2006; 23: 795–802
- [345] Nahas R, Goguen J. Natural health products. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1): S97–S99
- [346] Hartweg J, Perera R, Montori V et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003205
- [347] Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR et al. Potenzial impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 30–38
- [348] O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 98
- [349] Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M et al. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3097–3110
- [350] Li X, Liu Y, Zheng Y et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; 10: 375
- [351] Jafari T, Fallah AA, Barani A. Effects of vitamin D on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2016; 35: 1259–1268
- [352] Mousa A, Naderpoor N, Teede H et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2018; 76: 380–394
- [353] Lee KJ, Lee YJ. Effects of vitamin D on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54: 233–242
- [354] Yu Y, Tian L, Xiao Y et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2018; 73: 62–73
- [355] Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30: 621–633
- [356] Asbaghi O, Moradi S, Kashkooli S et al. The effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. *Br J Nutr* 2022; 128: 2363–2372
- [357] Asbaghi O, Hosseini R, Boozari B et al. The Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure and Obesity Measure Among Type 2 Diabetes Patient: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 413–424
- [358] Vincent JB. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Acc Chem Res* 2000; 33: 503–510
- [359] Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 161: 105098
- [360] Yin RV, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J* 2015; 14: 14
- [361] Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 292–306
- [362] Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr Res Rev* 2013; 26: 1–11
- [363] de Carvalho GB. Zinc's role in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: a systematic review. *BioMetals* 2017; 30: 161–162
- [364] Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, Hall Moran V et al. Dietary zinc intake and whole blood zinc concentration in subjects with type 2 diabetes versus healthy subjects: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 49: 241–251
- [365] Wang X, Wu W, Zheng W et al. Zinc supplementation improves glycaemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 76–90
- [366] Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 1260–1271
- [367] Rahimi R, Nikfar S, Larijani B et al. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 365–373
- [368] Ashor AW, Werner AD, Lara J et al. Effects of vitamin C supplementation on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 1371–1380
- [369] Xu R, Zhang S, Tao A et al. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e95008
- [370] Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M et al. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1161–1174
- [371] Montero D, Walther G, Stehouwer CDA et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus

- tus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014; 15: 107–116
- [372] Tabatabaei-Malazy O, Ardeshirlarijani E, Namazi N et al. Dietary antioxidant supplements and diabetic retinopathy; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18: 705–716
- [373] Jeyaraman MM, Al-Yousif NSH, Singh Mann A et al. Resveratrol for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD011919
- [374] Palma-Duran SA, Vlassopoulos A, Lean M et al. Nutritional intervention and impact of polyphenol on glycohemoglobin (HbA1c) in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 975–986
- [375] Fogacci F, Tocci G, Presta V et al. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 1605–1618
- [376] Drzikova B. Haferprodukte mit modifiziertem Gehalt an  $\beta$ -Glucanen und resistenter Stärke und ihre Effekte auf den Gastrointestinaltrakt unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen (2005). Im Internet (Stand: 12.06.2023): <http://opus.kobv.de/ubp/volltexte/205/592/>
- [377] He L, Zhao J, Huang Y et al. The difference between oats and beta-glucan extract intake in the management of HbA1c, fasting glucose and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2016; 7: 1413–1428
- [378] Abbasi NN, Purslow PP, Tosh SM et al. Oat  $\beta$ -glucan depresses SGLT1- and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). *Nutr Res* 2016; 36: 541–552
- [379] Wang F, Yu G, Zhang Y et al. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Peptides Derived from Oat (*Avena sativa* L.), Buckwheat (*Fagopyrum esculentum*), and Highland Barley (*Hordeum vulgare trifurcatum* (L.) Trofim) Proteins. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 9543–9549
- [380] Liu M, Zhang Y, Zhang H et al. The anti-diabetic activity of oat  $\beta$ -d-glucan in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol* 2016; 91: 1170–1176
- [381] Lammert A, Kratzsch J, Selhorst J et al. Clinical benefit of a short term dietary oatmeal intervention in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 132–134
- [382] Delgado G, Kleber ME, Krämer BK et al. Dietary Intervention with Oatmeal in Patients with uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus – A Crossover Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127: 623–629
- [383] Delgado GE, Krämer BK, Scharnagl H et al. Bile Acids in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus – The Effect of Two Days of Oatmeal Treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128: 624–630
- [384] Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J. Comparison of hormone and glucose responses of overweight women to barley and oats. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 182–188
- [385] Braaten JT, Scott FW, Wood PJ et al. High beta-glucan oat bran and oat gum reduce postprandial blood glucose and insulin in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 312–318
- [386] Pick ME, Hawrysh ZJ, Gee MI et al. Oat bran concentrate bread products improve long-term control of diabetes: a pilot study. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1254–1261
- [387] Tapola N, Karvonen H, Niskanen L et al. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 255–261
- [388] Tappy L, Gügolz E, Würsch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 831–834
- [389] Wood PJ, Beer MU, Butler G. Evaluation of role of concentration and molecular weight of oat beta-glucan in determining effect of viscosity on plasma glucose and insulin following an oral glucose load. *Br J Nutr* 2000; 84: 19–23
- [390] [Anonym]. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta glucans and maintenance or achievement of normal blood glucose concentrations (ID 756, 802, 2935) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFS2* 2010; 8: 1482
- [391] Amtsblatt der Europäischen Union 2011 L 136/1 vom 25.5.2012. Im Internet (Stand: 04.07.2021): <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:DE:PDF>
- [392] Zurbau A, Noronha JC, Khan TA et al. The effect of oat  $\beta$ -glucan on postprandial blood glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 1540–1554
- [393] Battilana P, Ornstein K, Minehira K et al. Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 327–333
- [394] Jenkins AL, Jenkins DJA, Zdravkovic U et al. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 622–628
- [395] Kronsbein P, Schlemper N. Pilotstudie zu den Effekten eines individualisierten Gewichtsreduktionsprogramms mit mehreren strukturiert vermittelten Methoden zur Gewichtsabnahme (#44). Abstracts des Adipositas-Kongresses 2022 zur 38. Jahrestagung der Deutschen Adipositas Gesellschaft e.V. DAG. Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2022; 3: 183–184
- [396] Rosenfeld RM, Kelly JH, Agarwal M et al. Dietary Interventions to Treat Type 2 Diabetes in Adults with a Goal of Remission: An Expert Consensus Statement from the American College of Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med* 2022; 18: 342–362
- [397] Asbaghi O, Moradi S, Kashkooli S et al. The effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. *Br J Nutr* 2022; 20: 1–10
- [398] Imamura F, O'Connor L, Ye Z et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015; 351: h3576
- [399] Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 205–218
- [400] Templeman I, Smith HA, Chowdhury E et al. A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabd8034
- [401] Kronsbein P, Schlemper N. Pilotstudie zu den Effekten eines individualisierten Gewichtsreduktionsprogramms mit mehreren strukturiert vermittelten Methoden zur Gewichtsabnahme (#44). In: Abstracts des Adipositas-Kongresses 2022 zur 38. Jahrestagung der Deutschen Adipositas Gesellschaft e.V. DAG. Abstracts des Adipositas-Kongresses 2022 zur 38. Jahrestagung der Deutschen Adipositas Gesellschaft e.V. DAG. München, 10/6/2022–11/8/2022: Georg Thieme Verlag (Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie); 2022

# Adipositas und Diabetes

## Autorinnen/Autoren

Jens Aberle<sup>1</sup>, Anne Lautenbach<sup>1</sup>, Svenja Meyhöfer<sup>2</sup>, Sebastian M. Meyhöfer<sup>2</sup>, Markus Menzen<sup>3</sup>, Lars Selig<sup>4</sup>, Knut Mai<sup>5</sup>, Matthias Blüher<sup>6</sup>

## Institute

- 1 Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas Centrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 2 Institut für Endokrinologie & Diabetes, Universität zu Lübeck, Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Medizinische Klinik 1, UKSH – Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland
- 3 Abteilung für Innere Medizin, Diabetologie, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Bonn, Deutschland
- 4 Ernährungsteam/Ernährungsambulanz, Universitätsklinikum Leipzig – AoR, Leipzig, Deutschland
- 5 Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (einschl. Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 6 Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsmedizin Leipzig, Leipzig, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S305–S313

DOI 10.1055/a-2076-0105

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S291–S300. doi:10.1055/a-2076-0105

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S et al. Adipositas und Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S291–S300. doi:10.1055/a-1886-3659

## Korrespondenzadresse

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

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Aktualisierung Abschnitt GLP-1 Rezeptor Agonisten

**Begründung:** Zulassung der EU-Kommission von Semaglutid 2,4 mg 1 × wöchentlich in der Indikation Adipositas

**Stützende Quellenangabe:** [20]

**Neuerung 2:** Aktualisierung Abschnitt Inkretin-Koagonisten

**Begründung:** Veröffentlichung der SURPASS-2 und SURMOUNT-1 Daten

**Stützende Quellenangabe:** [22, 24]

Gewichtsreduktion ist ein integraler Bestandteil in der Therapie vieler Menschen mit Typ-2-Diabetes. Die Effektivität einer Gewichtsreduktion in der Behandlung und Prävention des Typ-2-Diabetes ist durch zahlreiche Studien belegt. In der „Finnish Di-

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

Der Konsensus Bericht der „American Diabetes Association“ (ADA) und der „European Association for the Study of Diabetes“ (EASD) von 2022 [7] definieren für die meisten Menschen mit Typ 2 Diabetes eine Gewichtsreduktion von mindestens 5–15 %



► **Abb. 1** Gleichwertige Therapieziele in der Behandlung des Typ-2-Diabetes.

als Therapieziel, wobei eine 10–15%ige Abnahme sogar zur Diabetesremission führen kann [8]. Das grundsätzliche Behandlungsziel sollte bei Patienten mit Adipositas und Diabetes eine langfristige Gewichtsstabilisierung im Bereich des Normgewichtes sein (Body-Mass-Index [BMI] 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>). Der Taillenumfang von Frauen und Männern sollte ≤ 80 cm bzw. ≤ 94 cm betragen [8, 9] (► **Abb. 1**).

Das Erreichen normgerechter HbA<sub>1c</sub>- und Gewichtswerte stellt somit ein übereinstimmendes Therapieziel aktueller Leitlinien dar, an dem sich blutzuckersenkende und andere medikamentöse Therapien des T2DM orientieren sollten.

## Ernährungstherapie

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

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

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

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

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) formuliert Vorgaben einer gesundheitsfördernden Ernährungsweise, welche die sogenannten „10 Regeln der DGE“ beinhalten und ausreichend individuellen Spielraum ermöglichen, da sie keine starren Ge- oder Verbote festlegen. Stattdessen können sie in der Therapie ein Grundgerüst zur Interventionsplanung und -durchführung darstellen.

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

Indikator	Allgemeines Therapieziel
Body-Mass-Index (BMI)	18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup>
Taillenumfang für Frauen	≤ 80 cm
Taillenumfang für Männer	≤ 94 cm

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

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

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) der EASD [10] werden zur Gewichtsreduktion eine Vielzahl von Ernährungsumstellungen empfohlen. Dabei scheint zur Gewichtsreduktion keine Überlegenheit einzelner hypokalorischer Ernährungsmuster vorzuliegen, so dass kein spezifisches Muster (verminderte Kohlenhydratzufuhr, erhöhter Proteingehalt, niedriger glykämischer Index, mediterranes oder vegetarisches Ernährungsmuster) bevorzugt eingesetzt werden muss. Insgesamt wird durch eine sehr stark reduzierte Energiezufuhr (Formulardiäten, ca. 800 kcal/d) mit Mahlzeitenersatz (komplett oder 1–2 Mahlzeiten/d) die deutlichste Gewichtsreduktion erreicht [11]. Ein deutlicher initialer Gewichtsverlust im ersten Jahr ist auch langfristig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines substantiellen Gewichtsverlustes assoziiert. Dies ist insofern auch von kardiovaskulärer Bedeutung, da Subgruppenanalysen der Look AHEAD Studie bei diesen Patient\*innen auch eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen konnten. Zudem ist bei solch einem Konzept mit Gewichtsreduktion um mindestens 15 kg, welche im Verlauf durch eine multimodale Erhaltungsstrategie (unter anderem auch mittels intermittierender Phasen mit Einsatz einer Formulardiät) unterstützt wird, eine Diabetesremissionsrate von ca. 70 % nach 24 Monaten induzierbar.

Insgesamt deutet die aktuelle Datenlage nicht auf eine deutliche Überlegenheit einer spezifischen Makronutrientenzusammensetzung hinsichtlich des Gewichtsverlustes hin. Daher ist es sinnvoll, für die Verteilung der Makronährstoffe die individuelle Bewertung der aktuellen Essgewohnheiten, Vorlieben und Stoffwechselziele mit hinzuzuziehen. Allerdings kann bei Patient\*innen mit Adipositas und Typ-2-Diabetes zur Gewichtsreduktion eine kurzfristige (12 Wochen) Erhöhung der Proteinzufuhr auf 23–32 % versucht werden. Insgesamt erscheint ein höherer Proteinanteil zur Gewichtsreduktion etwas überlegen zu sein [12]. Ist kei-

ne Gewichtsreduktion erforderlich, so sollte bei einer eGFR > 60 mg/ml pro 1.73 m<sup>2</sup> der Proteinanteil ca. zwischen 10–20 % liegen. Dieser ist ab einem Alter von 65 Jahren auf eher 15–20 % zu steigern. Im Gegensatz dazu ist bei schlechterer Nierenfunktion eine Proteinzufuhr von 10–15 % empfehlenswert.

Die Hauptquelle für Nahrungsfette sollte pflanzliche Kost sein und vorzugsweise aus einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehen (Nüsse, Samen, Fisch, Öle (Oliven-, Raps-, Sojaöl)). Dies führt zu einer Verbesserung der Glukosestoffwechsellage, einer Fettlebererkrankung und des kardiovaskulären Risikos. Zudem ist eine Reduktion des Konsums von gesättigten und trans-Fettsäuren auf < 10 % bzw. < 1 % der Gesamtenergiezufuhr empfehlenswert. Dabei sollte durch den Konsum von Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten [Bohnen, Erbsen und Linsen], Früchten und Vollkornprodukten gleichzeitig auch der Ballaststoffanteil auf mehr als 35 g/d erhöht werden. Der Ballaststoffkonsum kann dabei auch durch additive Supplemente erhöht werden, wenn das Erreichen der angestrebten Ballaststoffzufuhr nicht möglich ist.

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ihre Blutzucker-Therapieziele nicht erreichen oder die eine Eskalation der medikamentösen Diabetestherapie vermeiden wollen, kann daher die Reduktion der gesamten Kohlenhydrataufnahme mit kohlenhydratarmen oder sehr kohlenhydratarmen Ernährungsplänen einen praktikablen Ansatz darstellen. Insofern die Empfehlungen hinsichtlich der Zufuhr von Proteinen, Ballaststoffen und Fetten eingehalten werden, ist hier eine durchaus variable Kohlenhydratzufuhr möglich. Allerdings sollten sehr kohlenhydratarme (< 40 % der Energiezufuhr) oder kohlenhydratreiche (> 70 % der Energiezufuhr) Ernährungsmuster vermieden werden, da sich diesbezüglich in großen Beobachtungsstudien eine erhöhte Mortalität nachweisen ließ. Zudem führt eine extreme Kohlenhydratreduktion bei Typ 2 Diabetes zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien und Ketoazidosen.

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

Wichtig bei allen Therapieanstrengungen sollte es zudem sein, Patienten die Freude am Essen zu erhalten und durch positive Botschaften beispielsweise über die Auswahl von Lebensmitteln zu bestärken und praktische Handwerkzeuge für die tägliche Essensplanung zur Verfügung zu stellen. Die Motivation zur gesunden, ausgewogenen Ernährung sollte mit den Vorgaben der Diabetes- und Adipositas-Ernährungstherapie stets flankiert werden. Neben den Empfehlungen der begrenzten Saccharoseaufnahme (WHO Empfehlung < 25 g/Tag), stehen Ernährungsverhalten (Portionsgrößen, Mahlzeitenfrequenzen, Auswahl von Lebensmitteln und Getränken) im Kern der Erhaltung von Lebensqualität und Selbstwertgefühl. Dabei legen epidemiologische Studien nahe, dass in gesüßten Getränken durch den Austausch von Saccharose mittels kalorienfreier Süßstoffe (Saccarin, Aspartam, Steviosid, u. a.) ein vorteilhafter Effekt auf Körpergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren hervorgerufen werden.

## Multimodaler Therapieansatz

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

## Spezifische Behandlungsziele

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

## Komponenten des multimodalen Therapieansatzes

Konservative Maßnahmen der langfristigen Lebensstilmodifikation stellen die Basis der Adipositas-Therapie dar. Entscheidend ist dabei die koordinierte Durchführung von ernährungs-, bewegungs- und verhaltenstherapeutischen Interventionen im interdisziplinären Team (► **Abb. 2**). Im Rahmen der ernährungsmedizinischen Intervention soll nach standardisierter Evaluation des Essverhaltens zum einen die Energiezufuhr kontrolliert gesenkt und zum anderen die Nahrungszusammensetzung vor dem Hintergrund der Begleiterkrankungen optimiert werden (siehe Abschnitt Ernährungstherapie). Neben klassischen Schulungseinheiten finden hier auch gemeinsame Einkaufstrainings und Kochschulungen mit den Patienten statt. Im Rahmen einer verhaltenstherapeutischen Betreuung erfolgt zunächst eine strukturierte Analyse von möglichen Faktoren (Stress, Emotionen, psychiatrische Vor-/Begleiterkrankungen, etc.), die das Essverhalten im Sinne einer Hyperalimentation negativ beeinflussen. Im Laufe der weiteren Behandlung werden diese Faktoren dann gezielt verhaltenstherapeutisch adressiert (z. B. Erlernen von Coping-Strategien, Stimuluskontrolle, Erlernen von flexibel strukturiertem vs.



► **Abb. 2** Komponenten eines multimodalen Therapiekonzeptes bei Menschen mit Adipositas und Diabetes.

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

## Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Bewegung trägt zur Vermeidung einer Gewichtszunahme bei. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Personen mit einem aktiven Lebensstil und ausreichend körperlicher Aktivität leichter eine Gewichtsstabilisierung erreichen können [16]. Dauer und Art der körperlichen Aktivität ist dabei individuell abzustimmen.

Die aktuellen Empfehlungen der amerikanischen Diabetes Gesellschaft zu körperlicher Aktivität finden sich in einer Publikation von ElSayed et al. [17]. Die wesentlichen Komponenten lauten:

- Die meisten Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes sollten sich mindestens 150 Minuten pro Woche moderat bis intensiv bewegen, verteilt auf mindestens 3 Tage/Woche, mit nicht mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen ohne Aktivität.
- Für jüngere und körperlich fittere Personen können auch kürzere Zeiten (mindestens 75 Minuten/Woche) mit intensivem oder Intervalltraining ausreichend sein.
- Erwachsene mit Typ-2-Diabetes sollten an nicht aufeinanderfolgenden Tagen 2- bis 3-mal pro Woche ein Krafttraining durchführen.
- Alle Erwachsenen, insbesondere diejenigen mit Typ-2-Diabetes, sollten die Zeit, die sie täglich mit sitzenden Tätigkeiten

verbringen, reduzieren. Längeres Sitzen sollte alle 30 Minuten für 3 bis 6 Minuten unterbrochen werden

- Körperliche Aktivität sollte eingebunden sein in ein multimodales Programm. Die Interventionen sollten eine hohe Beratungsfrequenz ( $\geq 16$  Sitzungen in 6 Monaten) beinhalten und sich auf Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und Verhaltensstrategien konzentrieren, um ein Energiedefizit von 500–750 kcal/Tag zu erreichen.

## Medikamentöse Therapie bei Patienten mit Diabetes und Adipositas

Im aktuellen EASD/ADA Konsensus Bericht werden antidiabetisch wirkende Medikamente nach ihrer Effektivität stratifiziert. Therapeutika der 1. Wahl sind dabei Substanzen mit sehr hoher (Semaglutid, Tirzepatid) oder hoher (Dulaglutid, Liraglutid) gewichtssenkender Wirkung. SGLT2-Inhibitoren werden nicht primär empfohlen, werden aber Metformin und DPP4-Hemmern im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion vorgezogen.

## Metformin

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

## GLP-1-Rezeptor-Agonisten

GLP-1-Rezeptor-Agonisten senken das Körpergewicht in erster Linie durch eine Reduktion des Nahrungsantriebs. Die Hemmung der Magenentleerung spielt möglicherweise eine zusätzliche, aber untergeordnete, Rolle. In verschiedenen klinischen Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes lag die mittlere Gewichtsreduktion unter GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Therapie bei etwa 3 kg. Eine Metaanalyse aus 25 Studien (Exenatide, Liraglutide 1,8 mg) an übergewichtigen und adipösen Patienten mit und ohne Diabetes erbrachte einen Gewichtsverlust von bis zu 2,8 kg (mit Diabetes) bzw. 3,2 kg (ohne Diabetes) [18].

Für Liraglutid liegt in der Dosierung 3 mg/d eine Zulassung zur Behandlung der Adipositas (BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> mit Begleiterkrankung oder BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) in Deutschland vor. Die Zulassung basiert auf den Daten des SCALE-Studienprogramms. Der mittlere

Gewichtsverlust unter Liraglutid 3 mg/d lag nach 56 Wochen bei etwa 8,4 kg im Vergleich zu 2,8 kg unter Placebo [19].

Die höchste Effektivität unter den derzeit in Europa zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten in Bezug auf Gewichtsreduktion hat das Präparat Semaglutid 1 × wöchentlich. In der STEP-1 Studie (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) lag die Gewichtsreduktion unter Therapie mit Semaglutid 2,4 mg 1 × wöchentlich sowie flankierender Lebensstilintervention nach 68 Wochen bei 14,9 % (Treatment Policy Estimand versus Placebo Gruppe 2,4 %) [20]. Dies entspricht bei einem mittleren Ausgangsgewicht von 105 kg einem Gewichtsverlust von 15,3 kg. Mehr als ein Drittel der Probanden der Verum-Gruppe in der STEP-1-Studie verloren mindestens 20 % ihres Ausgangsgewichtes. Darüber hinaus ist anhand der Analyse der sekundären Endpunkte auch von einer Verbesserung der kardiometabolischen Risikofaktoren auszugehen. In den USA wurde Semaglutid 2,4 mg 1 × wöchentlich zur Therapie der Adipositas bereits im Juni 2021 zugelassen (Wegovy). Seit Januar 2022 hat Semaglutid 2,4 mg 1 × wöchentlich auch die Zulassung der EU-Kommission in der Indikation Adipositas erhalten. Die Zulassung wurde Anfang 2023 auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erweitert.

In der Phase-3b-Studie STEP 8 wurde die Wirksamkeit von Liraglutid 3 mg/d mit der von Semaglutid 2,4 mg 1 × wöchentlich im direkten Vergleich untersucht. Die Teilnehmer verloren unter Semaglutid im Schnitt 15,8 % ihres Körpergewichts, aber nur 6,4 % unter Liraglutid (1,9 % unter Placebo). Zudem erreichten signifikant mehr Patienten unter Semaglutid als unter Liraglutid Gewichtsreduktionen von mindestens 10 %, 15 % oder 20 % [21].

#### **SGLT-2-Inhibitoren:**

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

## **Inkretin-Koagonisten**

Die bisher vorliegenden Ergebnisse mehrerer Studien unterstützen das Potenzial des dualen GIP/GLP-1-Inkretinagonisten Tirzepatid zur Senkung von HbA1c und Körpergewicht bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie zur Effektivität und Wirksamkeit von Tirzepatid

(SURPASS-1) zeigen, dass Tirzepatid nach 40-wöchiger Anwendung zu einer signifikanten HbA1c-Reduktion führt (–2,07 % in der 15 mg Dosierung vs. +0,04 % unter Placebo). Die Mehrzahl der Teilnehmer erreichte einen HbA1c-Wert von unter 7 % (87 % in der 5 mg-Dosierung, 92 % in der 10 mg-Dosierung und 88 % in der 15 mg-Dosierung gegenüber 20 % in der Placebogruppe). Parallel zur Blutzuckersenkung konnte eine Gewichtsreduktion um 7,9 % (5 mg), 9,3 % (10 mg) und 11,0 % (15 mg) erreicht werden, was in der höchsten Dosierung einer Gewichtsreduktion von 9,5 kg (–0,7 kg unter Placebo) bei einem Ausgangsgewicht von 85,9 kg (BMI 31,9 kg/m<sup>2</sup>) entspricht [22].

In der Head-to-Head-Studie SURPASS-2 wurde Tirzepatid doppelblind mit Semaglutid 1 mg über einen Zeitraum von 40 Wochen verglichen. In allen drei Dosierungen (5, 10, 15 mg) war Tirzepatid hinsichtlich der glukosesenkenden und gewichtsreduzierenden Wirkung Semaglutid überlegen [23]. Seit Mai 2022 besteht in den USA eine Zulassung für die Indikation Typ-2-Diabetes. Daten aus der kardiovaskulären Endpunktstudie SURPASS-CVOT liegen bislang nicht vor, diese sind für Ende 2024 angekündigt.

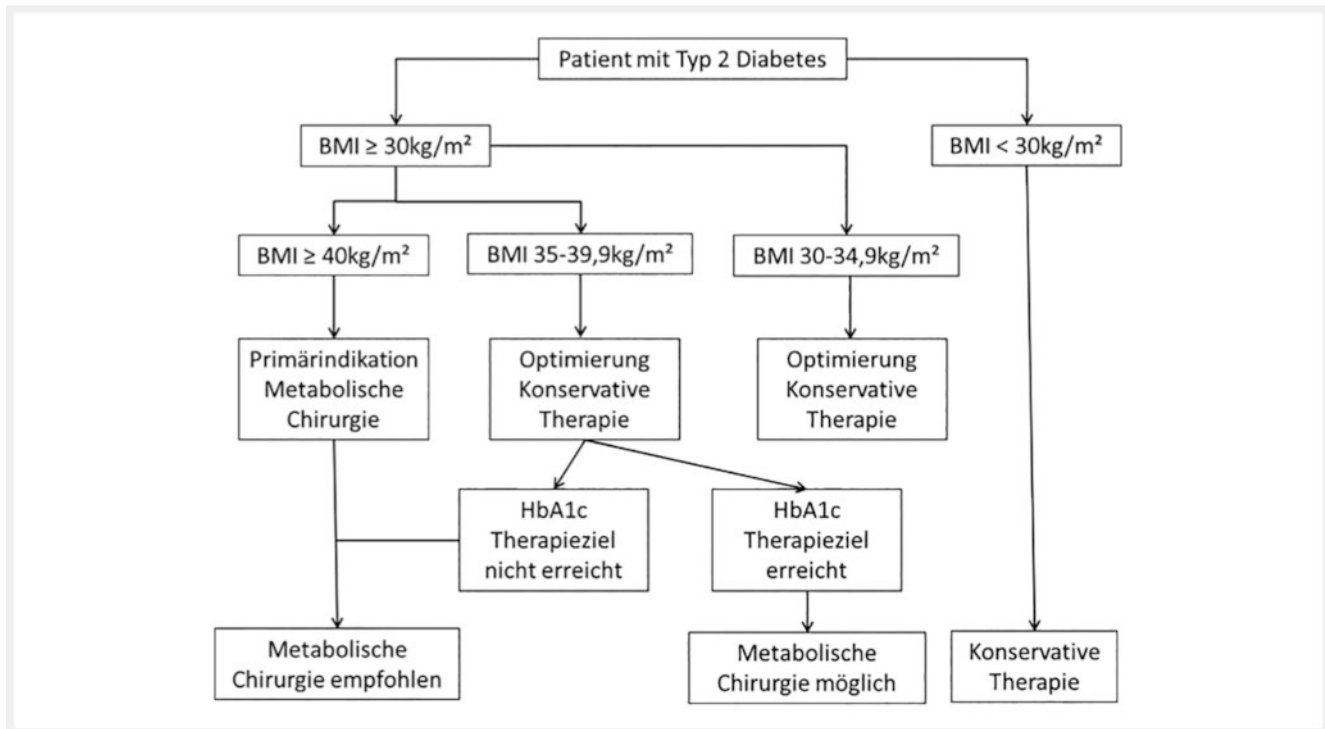
Die im Juni 2022 publizierten Ergebnisse der Phase-3-Studie SURMOUNT-1 für Patienten mit Übergewicht und Adipositas (ohne Typ-2-Diabetes) zeigen, dass die Teilnehmer, die mit Tirzepatid behandelt wurden, einen dosisabhängigen Gewichtsverlust von 16 % (5 mg), 21,4 % (10 mg) und 22,5 % (15 mg) über 72 Wochen erreichen konnten. Mehr als die Hälfte der Patienten, die Tirzepatid 10 mg und 15 mg einnahmen (55 % bzw. 63 %), verloren mindestens 20 % ihres Körpergewichts, verglichen mit nur 1,3 % unter Placebo [24]. In der Studie SURMOUNT-2-Studie (Adipositas und Typ-2-Diabetes) erreichten die Teilnehmer eine mittlere Gewichtsreduktion von 13,4 % (13,5 kg) unter Tirzepatid 10 mg und 15,7 % (15,6 kg) unter Tirzepatid 15 mg, verglichen mit 3,3 % (3,2 kg) unter Placebo. Im zweiten primären Endpunkt erreichten 81,6 % (Tirzepatid 10 mg) bzw. 86,4 % (Tirzepatid 15 mg) der Teilnehmenden eine mindestens 5 %ige Reduktion des Körpergewichts, verglichen mit 30,5 % unter Placebo.

Auch der Anteil an Teilnehmenden mit einem HbA1c-Wert unter 5,7 % lag mit 50,2 % (Tirzepatid 10 mg) und 55,3 % (Tirzepatid 15 mg) höher als im Placebo-Arm mit 2,8 % [25].

Die Zulassung zur Therapie des Adipositas mit/ohne Typ-2-Diabetes ist in den USA und Europa beantragt.

## **Metabolische Chirurgie**

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



► **Abb. 3** Algorithmus für die Therapieentscheidung zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Der Entscheidungsbaum basiert auf dem Vorschlag des zweiten Diabetes Surgery Summit Konsensus zwischen verschiedenen Fachdisziplinen. Daten nach [26].

## Stellenwert

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

## Indikation

Im Rahmen der 2. *Diabetes Surgery Summit Konsensuskonferenz* haben Experten aus Chirurgie und Diabetologie einen Therapiealgorithmus für Menschen mit Typ-2-Diabetes vorgeschlagen (► **Abb. 3**) [25]. In Deutschland kann nach der aktuellen S3-Leitli-

nie die Indikation zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einem BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  gestellt werden, wenn diabetesspezifische individuelle Zielwerte nicht erreicht werden können [27]. Ab einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  kann bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eine Primärindikation zur metabolischen Chirurgie auch unabhängig von Parametern der Blutzuckereinstellung und der Komplexität der medikamentösen Diabetestherapie gestellt werden.

Die Indikationsstellung für einen metabolischen Eingriff sollte gemeinsam von Diabetolog\*innen und Chirurg\*innen gestellt werden (insbesondere bei einem BMI  $< 40 \text{ kg/m}^2$ ). Es wird weiterhin empfohlen, metabolische Eingriffe nur an einem Zentrum mit besonderer Expertise vorzunehmen.

## Chirurgische Verfahren

In der metabolischen-Chirurgie werden Verfahren aus der Adipositas-Chirurgie eingesetzt (z. B. laparoskopische Roux-en-Y Magenbypass oder Schlauchmagenoperationen), wobei es keine generellen Empfehlungen zu einem operativen Standardverfahren gibt. Bei der individuellen Therapieentscheidung müssen die Vor- und Nachteile chirurgischer Therapieverfahren für die Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Komplikationen berücksichtigt werden (► **Tab. 2**). Die Verfahrenswahl ist nach S3-Leitlinie individualisiert und bezieht Ausgangsgewicht, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch, technische Durchführbarkeit des Eingriffs und andere in die Entscheidung ein.



► **Tab. 2** Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren der Diabetes-Chirurgie. Daten nach [27].

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

BMI: Body-Mass-Index.

## Nebenwirkungen

### Risiken der Diabetes-Chirurgie

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

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

► **Tab. 3** Bariatrische Operationen erfordern eine lebenslange Nachsorge. Nachsorgeinhalte gemäß S3 Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen (Version 2.3 (Februar 2018) AWMF-Register Nr. 088-001). Daten nach [27].

#### Art und Umfang der Nachsorge

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

### Antidiabetische Medikation

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

### Insulin

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

satz von kurzwirksamen Insulin Analoga. Imperativ ist die Fortführung der Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes.

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

### Metformin und SGLT2 Hemmer

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

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

### GLP-1-Rezeptor-Agonisten und DPP-4-Hemmer

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

## Zusammenfassung

Gewichtsreduktionsstrategien gehören zur Basistherapie von Menschen mit Adipositas und des Typ-2-Diabetes. Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten zu einer gesunden und ausgewogenen Ernährungsweise und einer Steigerung der körperlichen Aktivität motiviert werden. Die gezielte Gewichtsreduktion ist auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine eskalierende Stufentherapie. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes sollten Wirkstoffe (Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT-2 Inhibitoren) bevorzugt werden, die eine Gewichtsreduktion ermöglichen. Da eine Gewichtsreduktion für Menschen mit Adipositas und des Typ-2-Diabetes durch konservative Therapiestrategien schwer zu erreichen ist, hat sich in den letzten Jahren die metabolische Chirurgie zur Therapiealternative für Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> entwickelt. Die metabolische Chirurgie ist im Vergleich zur konservativen Typ-2-Diabetestherapie hinsichtlich der Gewichtsreduktion, langfristigen Gewichtsstabilität und Blutzuckersenkung deutlich wirksamer, ist aber auch mit höheren akuten und längerfristigen Risiken verbunden.

## Interessenkonflikt

JA gibt an, Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeit von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland und Novo Nordisk erhalten zu haben.

AL gibt folgende Interessenkonflikte an: Reisekostenunterstützung: Lilly Deutschland und Novo Nordisk; Forschungsunterstützung: Astra Zeneca; Advisory Board Tätigkeit: Novo Nordisk.

SM gibt an, Reisekostenunterstützung von NovoNordisk, Lilly und Biomarin erhalten zu haben.

SMM gibt folgende Interessenkonflikte an: Beratungsgremien und Referententätigkeit für: Amarin, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichi-Sankyo, esanum, Ipsen, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sandoz, Sanofi. Institutionelle Forschungsförderung: Daichi-Sankyo, Lilly, Novo Nordisk, Takeda.

MM gibt an, Reisekostenunterstützung und Honorare für Vortragstätigkeiten für Novo Nordisk erhalten zu haben.

LS gibt keine Interessenkonflikte an.

MB erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeit von Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi.

## Literatur

- [1] Lindström J, Louheranta A, Mannelin M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230–3236
- [2] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403
- [3] Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, Weight Loss and Prognosis in Type 2 Diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228–233
- [4] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1499–1504
- [5] Wing RR, Bahnson JL, Bray GA et al. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566–1575
- [6] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: An observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52: 65–73
- [7] Davies M, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–2786
- [8] Wang Z, Hoy WE. Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in Aboriginal people. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 888–893
- [9] Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105–2120
- [10] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [11] Churuangsu C, Hall J, Reynolds A et al. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2022; 65: 14–36
- [12] Hansen TT, Astrup A, Sjødin AL et al. Are Dietary Proteins the Key to Successful Body Weight Management? A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Assessing Body Weight Outcomes after Interventions with Increased Dietary Protein. *Nutrients* 2021; 13: 3193

- [13] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–551
- [14] Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012; 308: 2489–2496
- [15] Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes. 1. Aufl
- [16] Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: A systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006; 7: 183–200
- [17] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. on behalf of the American Diabetes Association Diabetes Care. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S128–S139
- [18] Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and metaanalyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771
- [19] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22
- [20] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002
- [21] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 138–150
- [22] Rosenstock J, Wysham C, Frías JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–155
- [23] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503–515
- [24] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–216
- [25] Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 613–626
- [26] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016; 39: 861–877
- [27] S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Version 2.3 (Februar 2018).
- [28] Flum DR, Belle SH, King WC. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium et al. Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 445–454
- [29] Birkmeyer NJO, Dimick JB, Share D et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA* 2010; 304: 435–442
- [30] Aberle J, Reining F, Dannheim V et al. Metformin after bariatric surgery – An acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 152–153

# Diabetes, Sport und Bewegung

## Autoren

Katrin Esefeld<sup>1, 2</sup>, Stephan Kress<sup>3, 4</sup>, Meinolf Behrens<sup>3, 5</sup>, Peter Zimmer<sup>3</sup>, Michael Stumvoll<sup>6</sup>, Ulrike Thurm<sup>3</sup>, Bernhard Gehr<sup>3, 7</sup>, Martin Halle<sup>1, 2, 3\*</sup>, Christian Brinkmann<sup>3, 8, 9\*</sup>

## Institute

- 1 Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland
- 2 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), partner site Munich Heart Alliance (MHA), München, Deutschland
- 3 AG Diabetes, Sport und Bewegung der DDG
- 4 Medizinische Klinik Vinzentius-Krankenhaus Landau, Landau, Deutschland
- 5 Diabeteszentrum Minden, Minden, Deutschland
- 6 Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinik Leipzig, Leipzig, Deutschland
- 7 m&i Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Deutschland
- 8 Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln, Deutschland
- 9 IST Hochschule Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwech 2023; 18 (Suppl 2): S314–S323  
 DOI 10.1055/a-2076-0130  
 ISSN 1861-9002  
 © 2023, Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

## Zitierweise für diesen Artikel

Diabetol Stoffwech 2023; 18 (Suppl 2): S314–S323. doi:10.1055/a-2076-0130  
 Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Esefeld K, Kress S, Behrens M et al. Diabetol Stoffwech 2022; 17 (Suppl 2): S301–S310. doi: 10.1055/a-1901-0690

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Stephan Kress  
 Vinzentius-Krankenhaus  
 Zertifiziertes Diabeteszentrum  
 Cornichonstraße 4, 76829 Landau, Deutschland  
 s.kress@vinzentius.de

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle  
 Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar,  
 Präventive und Rehabilitative Sportmedizin  
 Georg-Brauchle-Ring 56, 80992 München, Deutschland  
 martin.halle@mri.tum.de

Prof. (FH) PD Dr. Christian Brinkmann  
 Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
 Abteilung Präventive und Rehabilitative Sport- und  
 Leistungsmedizin. Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Köln,  
 Deutschland  
 c.brinkmann@dshs-koeln.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Aktualisierung der Bewegungsempfehlungen für ein optimales Bewegungsspensum gemäß den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahr 2023.

**Begründung:** Empfehlungen der neu erschienenen Guidelines der ADA 2023 werden nun berücksichtigt.

**Stützende Quellenangabe:** [5]

**Neuerung 2:** Aktualisierung von ► **Abb. 1.**

**Begründung:** Es ist nun präziser dargestellt, welche Glukosetrends in Abhängigkeit von verschiedenen Aktivitätsformen wahrscheinlich sind. So wird nun besser deutlich, dass bei Sportarten auch Hypoglykämien auftreten können.

**Stützende Quellenangabe:** [9]

**Neuerung 3:** Ergänzung, dass kontinuierliches Glukosemonitoring dazu beitragen könnte, die Implementierung von Lebensstilveränderungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus zu unterstützen.

**Begründung:** Einige Studien deuten an, dass die Nutzung von CGM Geräten das Ernährungs- und Bewegungsverhalten und die Motivation zum Selbstmanagement positiv verändert.

**Stützende Quellenangabe:** [30–32]

\* Geteilte Senior-Autorenschaft.

Bewegung ist für alle Formen des Diabetes mellitus eine der wichtigsten Maßnahmen, die Gesundheit zu erhalten. Durch Sport und Bewegung werden Anpassungs- und Reparaturmechanismen in verschiedenen Organsystemen und Zellen wie der Muskulatur, den Nerven, Gefäßen, im Immunsystem oder Gehirn ausgelöst, die helfen können, Krankheiten abzuwehren [1–4].

Es muss dabei keine körperliche Höchstleistung erbracht werden. Belastungen nach dem Motto „Laufen ohne Schnaufen“ bringen bereits gute Gesundheitsergebnisse. Neben einer Bewegung von einer halben Stunde pro Tag möglichst zusätzlich zur Alltags-tätigkeit wird als effektiver Ansatz auch die Ausweitung der Chancen für Bewegung im Rahmen der Alltags-tätigkeiten empfohlen. Nach den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahr 2023 sollen sich Erwachsene mit Diabetes 150 Minuten und mehr in moderater Intensität pro Woche bewegen. Jüngere und körperlich fitte Patienten können sich auch intensiver belasten (Mindestempfehlung: 75 Minuten/Woche). Die Bewegung sollte verteilt sein auf mindestens 3 Tage, wobei nicht mehr als 2 bewegungsarme Tage hintereinander liegen sollten. Außerdem wird empfohlen, 2- bis 3-mal pro Woche Krafttraining durchzuführen, aber nicht an aufeinanderfolgenden Tagen. Sitzphasen sollen alle 30 Minuten unterbrochen werden. Für Ältere wird 2- bis 3-mal pro Woche zusätzlich Flexibilitäts- und Gleichgewichtstraining empfohlen. Auch alternative Sportarten wie Yoga und Tai-Chi können geeignet sein. Zur Adipositasbehandlung sind Bewegungsumfänge von 200 bis 300 Minuten pro Woche und ein Energiedefizit von ca. 500 bis 750 kcal/Tag anzustreben [5].

Diese Praxisleitlinie soll die pathophysiologischen Hintergründe und therapeutischen Optionen zur Bedeutung von körperlicher Aktivität in der Therapie des Diabetes mellitus in Grundzügen umreißen und praktische Empfehlungen für die Umsetzung bei Typ-1- und Typ-2-Patienten geben.

## Physiologie des muskulären Glukosestoffwechsels

Kontraktionen der peripheren Skelettmuskulatur erhöhen den muskulären Energieverbrauch. In Abhängigkeit von der Belastungsintensität und -dauer kann dieser auf das 8- bis 10-Fache des Ruhebedarfs ansteigen. Wird der Energieverbrauch unter Ruhebedingungen primär durch die Oxidation freier Fettsäuren gedeckt, so wird unter körperlicher Belastung der Energiebedarf vermehrt durch Glykolyse und bei länger andauernder Muskelarbeit ergänzend durch  $\beta$ -Oxidation von freien Fettsäuren gedeckt. Zu Beginn der körperlichen Belastung wird zunächst intramuskuläre Glukose verbraucht, die aus dem Abbau der muskulären Glykogenreserven stammt. Ergänzend gelangt Glukose über eine Steigerung des transmembranösen Glukosetransports aus dem Blut in die Muskelzelle. Dies erfolgt durch eine Translokation von Glukosetransportern, im Fall der Muskulatur GLUT-4, von intrazellulären Vesikeln an die Muskelzellmembran, ein Vorgang, der insulinunabhängig ist und durch Muskelkontraktion induziert wird. Die Eigenkontraktion der Muskelfasern entspricht somit der physiologischen Wirkung des Insulins. So kann auch bei Insulinresistenz wie bei Typ-2-Diabetes eine Steigerung des transmembranö-

sen Glukosetransports ermöglicht und eine Senkung des Glukosespiegels induziert werden [6].

Der durch die Muskelarbeit bedingte systemische Glukoseabfall wird durch eine präzise und adäquate Steigerung der hepatischen Glukosefreisetzung ausgeglichen, wenn keine gleichzeitige Glukoseresorption aus der Nahrung zur Verfügung steht. Die Steigerung dieser Freisetzung wird im Wesentlichen durch eine Hemmung der pankreatischen Insulinsekretion und des daraus resultierenden Abfalls des Insulinspiegels im Pfortaderblut bewirkt. Unterstützend und modulierend wirken dabei die kontrainsulinären Hormone (Glukagon, Katecholamine und Cortisol). Fehlen Hormone wie Glukagon nach Zelluntergang wie bei der Pankreatitis, ist diese Gegenregulation aufgehoben, und dies kann zu schwerwiegenden, z. T. letalen Hypoglykämien führen.

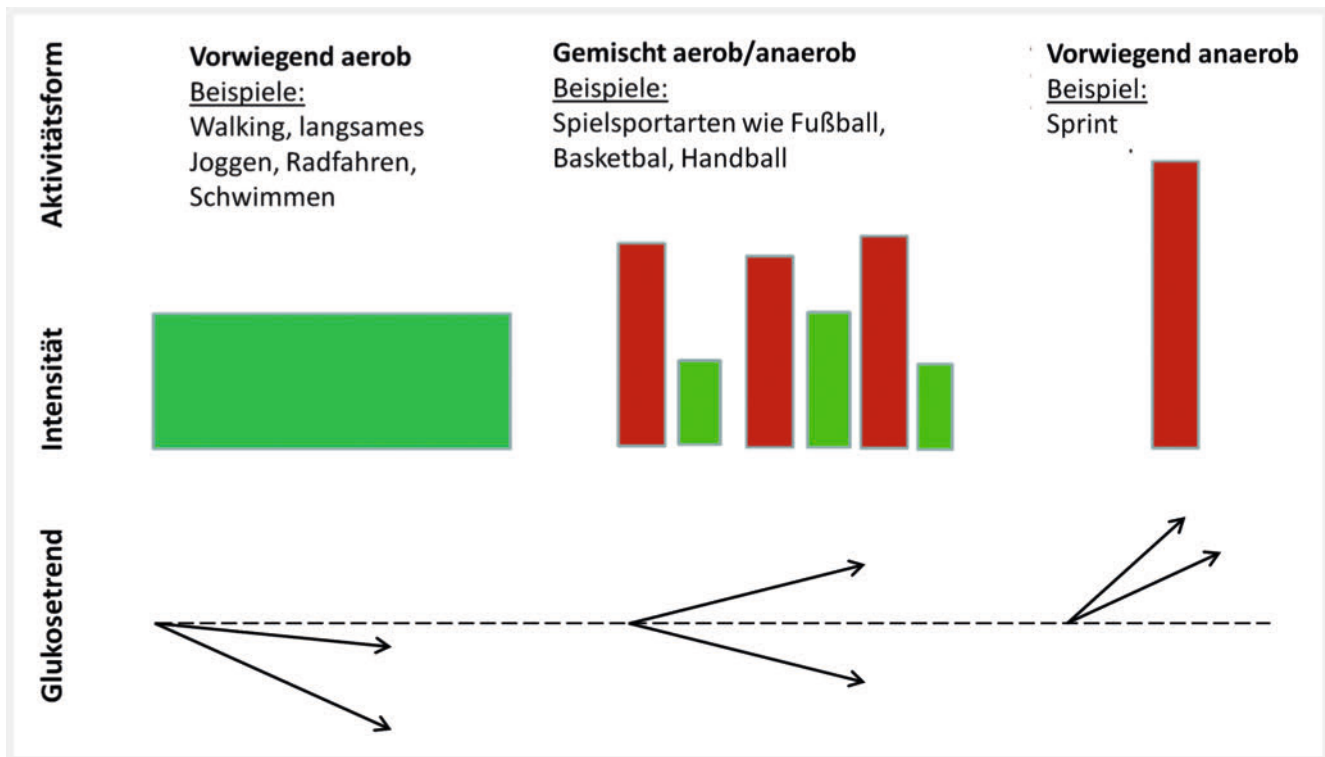
Diese hepatischen und muskulären Energiespeicher werden während und nach Beendigung der Muskelarbeit wieder aufgefüllt. In Abhängigkeit vom Entleerungsgrad kann die Glukoseaufnahme in die Muskulatur noch bis zu 48 Stunden nach Ende der Muskelarbeit erhöht sein, was für die medikamentöse Einstellung und Reduktion der Insulindosis von Bedeutung ist. Intensive und zeitlich lange Belastungen der Muskulatur wie exzentrische Belastungsformen (z. B. Bergabgehen über mehrere Stunden beim Wandern) führen zu starken Entleerungen der muskulären Speicher. Gleichzeitig kann es durch diese Belastungsform zu Schädigungen der Muskelmembran inklusive der Insulinrezeptoren kommen, was sich in einer verstärkten Insulinresistenz widerspiegelt und ein Auffüllen der muskulären Glukosespeicher protrahiert.

## Nutzen und Herausforderungen von körperlicher Aktivität bei Typ-1-Diabetes

### Pathophysiologie

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus fehlt die pankreatische Insulinsekretion, die exogen substituiert werden muss. Mit jeder Insulininjektion kommt es zu einem relativen Insulinüberschuss, der die muskuläre Glukoseaufnahme steigert, gleichzeitig aber die hepatische Glukosefreisetzung blockiert. Daraus resultiert ein Abfall des Blutglukosespiegels, der bei erhöhtem Ausgangsserumwert erwünscht ist, aber bei längerer Dauer der körperlichen Aktivität und bei bereits zu Beginn der Muskelarbeit bestehender Normoglykämie rasch unerwünschte Hypoglykämien zur Folge hat. Deshalb ist die genaue Abstimmung aus Bewegungssteigerung und Reduktion der Insulindosis von zentraler Bedeutung.

Zu Problemen kann es ebenfalls kommen, wenn körperliche Aktivität ausgeübt wird und bereits länger ein Mangel an Basisinsulin vorherrscht, weil unter Ruhebedingungen ohne Insulin eine Aufnahme von Glukose in die periphere Muskulatur kaum möglich ist. Das Auslassen von Insulininjektionen oder Katheterokklusionen bei Insulinpumpentherapie führen zu absolutem, Infekte zu relativem Insulinmangel. Dieser induziert eine Steigerung der kontrainsulinären Hormone mit Steigerung der hepatischen Glukosefreisetzung. Da gleichzeitig die Glukoseaufnahme in die Muskulatur eingeschränkt ist, steigt der Serumglukosespiegel an. Aufgrund der reduziert verfügbaren intramuskulären Glukose wird bei gesteigertem Energiebedarf der arbeitenden Muskulatur



► **Abb. 1** Verschiedene Belastungsarten (aerob, gemischt aerob-anaerob, anaerob) und der jeweilige erwartete Glukosetrend. Die Reaktionen können jedoch individuell verschieden sein. Daten nach [9]

dieser dann primär durch freie Fettsäuren gedeckt, was die Entstehung einer Ketoazidose bei Insulinmangel während Muskelarbeit erklärt.

### Konsequenzen für sportliche Aktivität bei Typ-1-Diabetes

- Sport und Spiel sind für alle Menschen ein Stück Lebensqualität und insbesondere für Kinder und Jugendliche ein wichtiges sozialintegratives Moment, das auch bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus gefördert werden sollte.
- Regelmäßige sportliche Aktivität spielt auch bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus eine wichtige Rolle zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils [7].
- Allerdings führen körperliche Aktivität und Training zu verstärkten Glukoseschwankungen während und nach körperlicher Belastung.
- Ein körperliches Training kann dann uneingeschränkt empfohlen werden, wenn Insulininjektion, Glukoseaufnahme über die Nahrung und Energieumsatz durch körperliche Aktivität präzise aufeinander abgestimmt werden. So kann regelmäßige körperliche Aktivität, möglichst uniform und täglich, vergleichbare Stoffwechseleffekte induzieren und somit die Glukoseregulation langfristig optimieren, während sporadische Belastungen gerade bei ungeschulten und unerfahrenen Patienten unweigerlich zu Stoffwechselkapriolen führen.
- Aufgrund der individuellen Unterschiede im Ansprechen 1. des muskulären Glukosestoffwechsels auf körperliche Belastung, 2. des Glukoseanstiegs nach Nahrungsaufnahme, 3. der Insu-

linreaktion nach Injektion sowie 4. des körperlichen Trainingszustands der Muskulatur und des gesamten Organismus ist eine praktische Wissensvermittlung und Schulung inklusive der Ermittlung der individuellen Anpassung von zentraler Bedeutung [8].

- In ► **Abb. 1** werden die verschiedenen Belastungsformen (aerob, gemischt aerob-anaerob und anaerob) dargestellt mit dem jeweiligen Einfluss auf den Blutglukosespiegel unter Belastung. (Längere) Belastungen im aeroben Intensitätsbereich induzieren primär eine Hypoglykämie, wenn keine Anpassung der Insulindosis bzw. Kohlenhydratzufuhr erfolgt. Klassische aerobe Sportarten sind Walken, Wandern, Radfahren, Schwimmen, Langlaufen etc., die mit moderater Intensität über eine gewisse Dauer absolviert werden. Bei intensiven anaeroben Aktivitäten, wie z. B. Sprints, kommt es dagegen durch die Freisetzung von Katecholaminen gewöhnlich zu einem Anstieg des Blutzuckers. Spilsportarten sind gekennzeichnet durch einen Wechsel von geringer, moderater und hoher Intensität. Dabei wird meist durch die unterschiedlichen Intensitäten eine stabile Blutzuckerlage erzielt. Grundsätzlich muss beachtet werden, dass es trotz eines anaerob induzierten Anstiegs des Blutzuckerspiegels während der Belastung in der Nachbelastungsphase zu einer auch protrahierten (nächtlichen) Hypoglykämie kommen kann und Kohlenhydratzufuhr und Insulindosis dementsprechend angepasst werden müssen. Aktuelle Real-World-Daten zeigen allerdings, dass intensives Intervall- und auch Krafttraining – durchgeführt im Rahmen eines Heimtrainings – auch zu einer signifikanten Abnahme des Blutzuckerspiegels führen können

[10]. Die konkrete Blutzuckerantwort jedes Einzelnen ist abhängig von vielen Faktoren und muss bei Neubeginn von sportlicher Aktivität durch regelmäßige Blutzuckermessungen sowohl während als auch bis zu 12 h nach der Aktivität erfasst werden. Individuelle Abweichungen von den in ► **Abb. 1** dargestellten Glukosetrends bei körperlicher Belastung sind möglich. Es können sich entsprechende Bedarfe für eine Therapieanpassung ergeben.

## Praxis der Prävention sportinduzierter Komplikationen: Basisregeln

- Da es nur grobe Dosis-Wirkungs-Beziehungen gibt, müssen individuelle Anpassungsregeln für jeden Patienten erarbeitet werden.
- Dazu sollten bei sportlicher Aktivität regelmäßig Blutzuckerprofile erstellt und zusammen mit Insulindosis, Injektions-Trainingszeit-Abstand, Zusatzkohlenhydraten und Belastungsform (Ausdauer-, Krafttraining, Intensität, Trainingspuls) in einem Sporttagebuch protokolliert werden. Dieses Protokoll bildet die Basis für die Analyse individueller Stoffwechselreaktionen beim Sport, dient zur Sammlung von Erfahrungen und hilft bei der Therapieoptimierung mit dem Ärzte- oder Diabetesteam.
- Bei Blutzuckerwerten > 13,9 mmol/l (250 mg/dl) und Ketonämie (Blutazeton > 1,1 mmol/l) und Ketonurie (Azeton im Urin) liegt ein starker Insulinmangel vor. Dieser muss durch Insulinsubstitution behoben werden, bevor Muskelarbeit begonnen oder fortgesetzt wird.
- Die Verwendung von Geräten zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) kann hilfreich sein, um Stoffwechselreaktionen beim/nach Sport besser einzuschätzen. Der Glukosewert wird dabei jedoch in der Gewebsflüssigkeit (Interstitium) und nicht im Blut gemessen. Vor Beginn von sportlicher Aktivität sollte das Alarmprofil im CGM-System angepasst werden: niedrige Alarmgrenze anheben und Voralarm sehr empfindlich einstellen, hohe Alarmgrenze anheben oder sogar deaktivieren und Voralarm hier auf geringe Empfindlichkeit einstellen oder deaktivieren.
- Bei körperlicher Aktivität kann es zu größeren Abweichungen zwischen dem Glukosewert gemessen im Interstitium und im Blut kommen. Daher sollten sich Menschen mit Diabetes beim Sport eher an den Trendpfeilen orientieren als an exakten Glukosewerten.
- Der Einsatz von CGM Systemen kann Menschen mit Diabetes mellitus helfen, die Stoffwechsellage im Zusammenhang mit Sport und Bewegung besser einzuschätzen. Im Positionspapier der European Association for the Study of Diabetes (EASD) werden Empfehlungen abgegeben, welche Entscheidungen zur Aufnahme von Kohlenhydraten oder Insulintherapie vor, beim und nach Sport sinnvoll sein können, in Abhängigkeit vom aktuellen Sensorglukosewert, der Trendrichtung und dem weiteren erwarteten Verlauf des Glukosespiegels sowie der abgeschätzten Sportererfahrung und dem Hypoglykämierisiko [11].
- Bei der Nutzung eines AID-Systems (AID = Automatische Insulindosierung; d. h. ein Algorithmus reduziert oder steigert die Insulinabgabe der Insulinpumpe in Abhängigkeit von den CGM-Daten) ist die Therapieanpassung an körperliche Aktivität sehr

system- und produktspezifisch. Zur Sportanpassung sehen die AID-Systeme in der Regel die Möglichkeit einer temporären Erhöhung des Glukose-Zielwertes vor. Diese Eingabe muss rechtzeitig erfolgen (mind. 90–120 Minuten vor Beginn!); für längere und/oder intensivere Aktivitäten ist dies jedoch oft nicht ausreichend. Hier ist es oft empfehlenswert, je nach System schrittweise weitere AID-Parameter für die Dauer der Aktivität zu verstellen, oder sogar den AID-Modus zu pausieren und die Therapieanpassung wie beschrieben manuell durchzuführen, um Hypoglykämien zu verhindern (im AID-Modus kann es auch im „Sport-Modus“ zu überhöhten Insulinabgaben z. B. nach Glukoseanstieg durch Sport-KH kommen). Hilfreiche systemspezifische Tipps finden sich hier: <https://www.vdbd-akademie.de/videofortbildungen/vfb-aid-systeme-in-der-gebuehrenfreien-version/> (Bitte auf „Bonusmaterial“ klicken!).

- Optimalerweise sollte eine Ergometrie inklusive Laktattestung oder Spiroergometrie zur Bestimmung des aeroben und anaeroben Stoffwechsels erfolgen. Aufgrund der Bestimmung dieser Stoffwechselgrenzen und der assoziierten Pulsfrequenzen können dezidierte Trainingsempfehlungen gegeben werden.
- Belastungen im aeroben Bereich führen primär zu einer Hypoglykämie, anaerobe Belastungen zu einer Hyperglykämie. Bei dieser letzten, intensiven Belastungsform werden vermehrt Katecholamine freigesetzt, die unter Belastung zu Blutglukoseanstiegen führen können. In der Nachbelastungsphase, gerade jenseits von 6h, können dann aber Hypoglykämien begünstigt werden. Dabei muss vor allem auch auf nächtliche Hypoglykämien geachtet werden.
- Beim Sport immer ein SOS-Sportset (z. B. Traubenzucker, Glukosegels, Softdrinks, Saft) mitführen, um bei Hypoglykämie sofort reagieren zu können.
- Bei langen Belastungen im Wasser, die Blutzuckermessungen unmöglich machen, sollte auf die Verwendung eines CGM-Systems zurückgegriffen werden. Dann muss der Empfänger des CGM-Systems mit einer wasserfesten, aber funkdurchlässigen Schutzhülle mitgeführt werden.
- Sportkameraden, Freunde, Trainer, Lehrer über Hypoglykämierisiko und Gegenmaßnahmen informieren.
- Umgebungsbedingungen (Hitze, Kälte) und Höhe müssen mit berücksichtigt werden, da diese die Interaktion zwischen Insulin, Glukose, Glukagon und Katecholaminen beeinflussen. In diesen Fällen sind häufigere Blutzuckerkontrollen indiziert.

## Dosisfindung für Insulin und Zusatzkohlenhydrate

Für die Festlegung der Insulindosisreduktion und zusätzlicher Kohlenhydrate beim Sport müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden [8, 9, 12–17]:

- Alter
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen
- Diabeteskomplikationen
- Medikation
- Trainingszustand
- Art, Intensität und Dauer der Muskelarbeit
- Physischer/Mentaler Stress (z. B. Wettkampf)
- Tageszeitpunkt der Aktivität

- Einflüsse auf Insulinverfügbarkeit durch Umgebungstemperatur, Injektionsort und -zeitpunkt des Insulins, Art des Insulinpräparats (Normalinsulin, Basalinsulin, Mischinsulin, Insulinanaloge), Höhe der Insulindosis, Art der Therapieform (konventionelle Insulintherapie [CT], intensivierte konventionelle Insulintherapie [ICT], kontinuierliche subkutane Insulininfusion [CSII])
- Höhe des aktuellen Blutzuckers vor der Bewegung: In Abhängigkeit von der Sportart und den genannten Einflussfaktoren sind in der Regel Ausgangswerte zwischen 120 und 180 mg/dl (6,7–10,0 mmol/l) anzustreben. Bei besonderem Hypoglykämierisiko können auch höhere Werte sinnvoll sein. Dann besonders auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten.
- Bei Verwendung eines CGM-Systems sollte der Trendpfeil bei Werten, die im Bereich zwischen 120–180 mg/dl (6,7–10,0 mmol/l) liegen, vor Aufnahme von körperlichen Aktivitäten mit zu erwartendem Glukoseabfall (z. B. moderates Ausdauertraining) horizontal bis steigend sein. Je niedriger der Ausgangswert, umso wichtiger ist ein tendenziell stabiler, bzw. steigender Trend.
- Zeitpunkt der letzten Mahlzeit vor der Bewegung
- Art und Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate
- Vor mehrstündigem und ganztägigem Sport Bolus- und Basalinsulin bis zu 50 % reduzieren, da die Auffüllung der muskulären Glykogendepots bis zum Folgetag dauern kann. Gleichzeitig sollte eine Kohlenhydratzufuhr nach dem Sport erfolgen. Aufgrund ihrer langen Wirkdauer (Insulin Degludec > Insulin Glargin U300 > Insulin Glargin U100 > Insulin Detemir) sind Empfehlungen zur Basalinsulindosisreduktion im Rahmen einer Multiple daily injection (MDI) Therapie mit langwirksamen Insulinanaloge schwierig allgemeingültig zu formulieren und in der Regel nur bei mehrstündigen, ganz- oder mehrtägigen Aktivitäten sinnvoll.
- Bei Sport von kurzer Dauer und geringer Intensität nur zusätzliche Kohlenhydrate (sog. Sport-KHE) zuführen
- Bei Sport in der Wirkungszeit des Bolusinsulins dieses um 25–75 % reduzieren
- Wenn die Verminderung der Insulindosis nicht möglich ist, müssen je nach Aktivität und Intensität 0,5–1,0 g Kohlenhydrate mit hoher Energiedichte/kg Körpergewicht/h in kleinen Mengen (alle 20–30 Minuten) getrunken oder gegessen werden [9].
- Mehrere Portionen von 1–2 KHE sollen auf den Zeitraum vor, während und nach der Bewegung verteilt werden.
- In Abhängigkeit von Dauer und Intensität können Zusatzkohlenhydrate von insgesamt 8 KHE oder mehr erforderlich sein. Geeignet sind Cola, Fruchtsäfte, Müsliriegel, Obst und Brot.
- Bei festen Kohlenhydraten wie Brot müssen diese mindestens 1–2 Stunden vor Belastungsbeginn zugeführt werden. Während körperlicher Aktivität sind flüssige Kohlenhydrate zu empfehlen.
- Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr muss immer geachtet werden. Erhöhte Blutzuckerwerte erfordern eine zusätzliche Steigerung der Flüssigkeitszufuhr, um eine Dehydrierung zu vermeiden.

- Bei einer post HIIT (High-Intensity-Intervall-Training) Hyperglykämie ist eine Korrektur basierend auf dem üblichen Korrekturfaktor eines Patienten sicher und sicher wirksam [18].

#### INFOBOX 1

##### Prävention sportinduzierter Komplikationen bei der Therapie mit einer Insulinpumpe

- Für Reduktion des Mahlzeitenbolus und zusätzlicher Kohlenhydrate: gleiche Regeln wie bei traditioneller Insulininjektionstechnik
- Bei Sport von mehr als 1–2 h Halbierung der Basalrate bei Normalinsulin 2 h und bei Analoginsulin ca. 1–2 h vor Sportbeginn, dann je nach Dauer und Intensität
- Bei Ablegen der Pumpe für mehr als 2–4 h Umstellung auf traditionelle Insulintherapie, Reduktion der Basalrate um 10–50 % bis zu 14 h
- Nach der Aktivität wegen des Muskelauffülleeffekts Reduktion der Basalrate um 10–50 % für bis zu 14 Stunden
- Bei Ablegen der Pumpe für mehr als 2–4 Stunden Injektion von Basalinsulin (im Sinne einer traditionellen ICT).

#### INFOBOX 2

##### Prävention sportinduzierter Komplikationen bei der Therapie mit Insulinanaloge

- Bei Sportbeginn bis zu 3 h nach Insulininjektion und einer Mahlzeit Reduktion kurz wirkender Insulinanaloge um 25–75 %
- Bei Sportbeginn mehr als 3 h nach Insulininjektion und einer Mahlzeit keine Reduktion kurz wirkender Insulinanaloge, bedarfsweise zusätzliche Kohlenhydrate
- Bei kurzzeitigem Sport keine Reduktion lang wirkender Insulinanaloge; ggf. zusätzliche Kohlenhydrate bzw. Reduktion kurzwirksamer Insuline zur Vermeidung von Hypoglykämien
- Vor ganztägigen körperlichen Aktivitäten Reduktion von langwirksamen Insulinanaloge (Glargin) um 20–40 % und danach um 10–20 %

#### Besonderer Hinweis zum Wettkampf- und Extremsport bei Typ-1-Diabetes

Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus können im Grunde jegliche Sportart auch als Wettkampf- oder Leistungssport ausüben. Allerdings sind Sportarten, bei denen das Risiko von Bewusstseinsstörungen/eingeschränkter Urteilsfähigkeit infolge evtl. Hypoglykämien erhöht ist (z. B. Tauchen, Fallschirmspringen, Extremklettern, Skitouren in großer Höhe, Wildwasserkanufahren oder Drachenfliegen) weniger geeignet. Falls diese Sportarten doch durchgeführt werden, erfordern sie eine langjährige persönliche Erfahrung des Patienten, besonders sorgfältiges Verhalten, individuelle Planung und eine intensive Schulung.



# Nutzen und Herausforderungen von Muskularbeit bei gestörter Glukosetoleranz/Typ-2-Diabetes

## Pathophysiologie

Die grundlegende pathophysiologische Störung bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes mellitus ist eine gestörte Insulinsensitivität, häufig in Verbindung mit einer relativen Reduktion der pankreatischen Insulinsekretion. Ursachen dafür sind Bewegungsarmut und hyperkalorische Ernährung. Maßnahmen, die eine Steigerung der Insulinsensitivität induzieren, wie regelmäßige muskuläre Belastung, bieten eine kausale therapeutische Option. Jede Bewegung der Muskelfasern steigert den transmembranösen Glukosetransport durch Stimulation der Translokation von Glukosetransportern wie GLUT-4 aus intrazellulären Vesikeln an die Muskelzellmembran. Diese führt zur Blutzuckersenkung unter körperlicher Belastung, ein Vorgang, der unabhängig vom regulären Glukoseaufnahmeweg über den Insulinrezeptor vermittelt wird [6]. Dieser akute Prozess, der bereits nach 20–30 min zu beobachten ist, kann durch ständige Wiederholung von Muskularbeit wie durch Ausdauer- oder Krafttraining verstetigt werden. Ergänzend sind weitere Mechanismen wie eine stärkere Insulinbindung an muskuläre Insulinrezeptoren wie auch eine Zunahme der Zahl der muskulären Insulinrezeptoren ebenso wie eine gesteigerte Aktivität von Enzymen des Energiestoffwechsels und die Zunahme der muskulären Kapillardichte beteiligt [6].

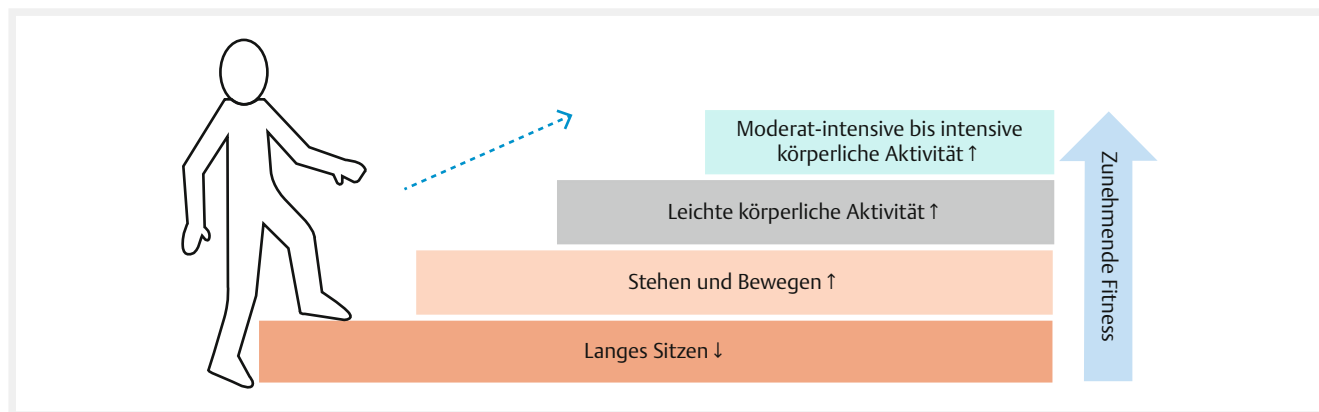
## Therapeutischer Nutzen

- Lebensstilmaßnahmen mit Ernährungsumstellung und Erhöhung der körperlichen Aktivität zur Gewichtsreduktion sind essenziell für übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und können zu einer Remission der Erkrankung führen. Übergewichtige Diabetespatienten, die in einem normalen hausärztlichen Setting betreut werden, können durch eine Kalorienreduktion (hypokalorischer Mahlzeitenersatz über 3 Monate mit ca. 800 kcal/Tag) mit anschließendem Wiederaufbau von normaler Kost und Empfehlung zu einer Aktivität von optimalerweise 15 000 Schritten pro Tag deutlich an Gewicht abnehmen und eine Remission des Diabetes erzielen [19]. In einer randomisierten Interventionsstudie hatte fast die Hälfte der Patienten (46 %) nach einjähriger Intervention keinen Diabetes mellitus mehr und fast ein Viertel der Patienten (24 %) hatte eine Gewichtsabnahme von  $\geq 15$  kg erzielt. Auch in der Langzeitauswertung nach 2 Jahren [20] konnten diese positiven Daten bestätigt werden: Fast ein Drittel der Patienten war immer noch in Remission. Fazit für die Praxis: Lebensstilmaßnahmen zur Gewichtsreduktion sind für übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als essenzielle Therapie zu sehen.
- Bei bestehendem Typ-2-Diabetes bewirkt die Kombination aus regelmäßigem Ausdauer- und Krafttraining die größten Effekte auf HbA1c-Werte. Reduktionen von 0,8–0,9 % zusätzlich zur medikamentösen Therapie sind im Durchschnitt zu erwarten [21, 22].
- Das kardiovaskuläre Risikofaktorenprofil bei Insulinresistenz und Metabolischem Syndrom kann durch Lebensstilumstellung signifikant verbessert werden [23, 24].
- Unklar sind die Effekte einer Lebensstilumstellung auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Makrovaskuläre Effekte konnten bei adipösem Typ-2-Diabetes nicht verbessert werden, während mikrovaskuläre Komplikation eindeutig reduziert werden konnten [23, 25].
- Die positiven Effekte körperlichen Trainings auf den muskulären Glukosetransport halten nach Beendigung des Trainings nur wenige Tage an. Um einen dauerhaften positiven Therapieeffekt zu erreichen, ist eine muskuläre Belastung von mindestens 3  $\times$ /Woche notwendig. Eine lebenslange Umstellung auf einen aktiven Lebensstil mit regelmäßiger Bewegung ist erforderlich.

## Hindernisse auf dem Weg zu einem aktiven Lebensstil

Ein grundlegendes Problem besteht darin, dass die Mehrzahl aller Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus älter als 60 Jahre ist und wegen erhöhter Morbidität und Risikofaktoren (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere diabetische Neuropathie, proliferative diabetische Retinopathie, arterielle Hypertonie), orthopädischen Erkrankungen, Immobilität und fehlender Motivation nicht oder nur eingeschränkt an Bewegungsprogrammen teilnehmen kann. Allerdings ist gerade in diesen Fällen der Nutzen körperlicher Aktivität besonders evident.

- Bewegungsprogramme sollten vor allem dazu genutzt werden, Freude an der Bewegung zu wecken und den Einstieg in einen aktiven Lebensstil zu ermöglichen.
- Um bei älteren Menschen Erfolg zu haben, müssen Bewegungsprogramme deren körperliche Fähigkeiten, altersbedingten Leistungsabbau, krankheitsbedingte Beeinträchtigungen, ihre Interessen, ihre sozialen Bindungen und vor allem ihre Lebensgewohnheiten berücksichtigen.
- Konkrete Empfehlungen im Sinne eines Trainingsplans sind essenziell. Dieser sollte sowohl die Art als auch die Dauer und Intensität der Belastung vorgeben. Wichtig ist zu Beginn, dass Empfehlung zum Sport und ggf. erste Übungsanleitungen möglichst durch den behandelnden Arzt oder Diabetesberater stattfinden. Dies erhöht die Glaubwürdigkeit der Bewegungstherapie als eines wesentlichen Teils der Gesamttherapie.
- Bewegungsprogramme sind dann zum Scheitern verurteilt, wenn sie die potenziellen Teilnehmer körperlich und psychisch überfordern. Dies ist gerade zu Beginn des Trainings innerhalb der ersten 6 Wochen von zentraler Bedeutung, denn zumeist ist das Belastungsniveau extrem niedrig und umfasst nur wenige 100 m.
- Entscheidend zu Beginn des Trainings ist die Regelmäßigkeit, auch wenn es nur 5 min am Tag sind. Steigerung der Dauer und Intensität ist in den ersten Wochen nachrangig und kann individuell angepasst werden. Als grobe Faustregel kann eine Steigerung der Dauer um 1 min pro Trainingseinheit pro Woche angenommen werden (Prinzip: „Start low – go slow“).



► **Abb. 2** Konzept zur schrittweisen Steigerung der körperlichen Aktivität. Daten nach [45]

- Bewegungsprogramme, die diese Prinzipien nicht berücksichtigen, können eher schaden, wenn sie organische Schäden auslösen und Minderwertigkeits- oder Schuldgefühle wecken oder verstärken.
- Bewegungsprogramme können Keimzelle für neue Freundeskreise werden, in denen Wandern, Nordic-Walking, Radfahren, Schwimmen, Gymnastik oder andere Ausdauersportarten gepflegt werden. Diese Gemeinschaft verstärkt die Adhärenz zu den Programmen.
- Bewegungsprogramme für Menschen mit Diabetes mellitus werden auch im Rahmen von ambulanten Diabetesgruppen angeboten, können aber auch in ambulante Herzsportgruppen integriert werden. Letztere sind besonders für Menschen mit Diabetes mellitus mit Herzerkrankungen sinnvoll.

### Chancen und Möglichkeiten der digitalen Welt im Kontext Bewegung

Die Nutzung der kontinuierlichen Glukosemessung mit und ohne Insulinpumpentherapie hat viele Patienten in die Lage versetzt, die metabolische Kontrolle bei Bewegung und Sport besser zu überwachen, zu kontrollieren und zu optimieren. Die individuelle Blutzuckerreaktion auf verschiedene körperliche Belastungen ist leichter erlernbar, und Hypoglykämien sind früher vorhersagbar und behandelbar [26–29]. Es gibt zudem bereits einige Pilotstudien, die darauf hindeuten, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus durch CGM motiviert werden können, ihr Ernährungs- und Bewegungsverhalten positiv zu verändern und ihre glykämische Kontrolle zu verbessern [30–32].

Sensoren, die nichtinvasiv physiologische Signale wie z. B. Herzfrequenz, Beschleunigung, Wärmefluss und Hautfeuchtigkeit aufzeichnen, können zur Trainingsüberwachung eingesetzt werden [33]. Wearables (u. a. Sportuhren, Fitness- und Aktivitätstracker, Smartwatches) bieten auch bei geringen Bewegungsumfängen die Chance, zur individuellen körperlichen Aktivität zu motivieren und diese zu überwachen.

Diverse Gesundheits-Apps zur Optimierung des Lebensstils können für die Prävention und Therapie genutzt werden [34–37]. Es gibt Gesundheits-Apps zum Selbstmanagement bei Gesta-

tionsdiabetes [35, 38] oder Smartphone-Apps für Sportler mit Typ-1-Diabetes [39]. Ihre Qualität und ihr Nutzen sollten wissenschaftlich belegt sein und erst dann sollten sie allgemein empfohlen werden.

Telemedizinisches Coaching [40], digitale Selbsthilfe [41] und Fitness-Portale für ein Training per Stream oder Download können Bewegung ohne örtliche Bindung fördern. Gerade in einer bewegungsarmen digitalen Welt besteht die Chance, besonders bei bewegungsarmen Kindern durch digitale Bewegungsspiele (Exergaming) eine Verbesserung der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit zu erreichen [42].

Mit E-Bikes bekommen Menschen mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit neue Freiheitsgrade, sodass die Fitness bei deren Nutzung zunehmen kann [43].

### Lange Sitzzeiten überwinden

Eine Stunde zusätzliches Sitzen am Tag erhöht die Wahrscheinlichkeit um 22 % für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus [44]. Dies macht es unbedingt auch erforderlich, Sitzzeiten bei der Gesundheitsprävention am Arbeitsplatz zu berücksichtigen. Für Personen mit einem großen Anteil an sitzender Tätigkeit ist es besonders schädlich, wenn sie in ihrer Freizeit auch noch inaktiv sind [45]. Die aktive Unterbrechung der sitzenden Tätigkeit ist besonders für diese Personengruppe wichtig (► **Abb. 2**).

Eine niederländische Studie zeigte, dass häufiges Unterbrechen des Sitzens durch Stehen und leichtes Gehen den 24-Stunden-Glukosespiegel und die Insulinsensitivität bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus sogar in höherem Maße verbessern kann als strukturierte Bewegung. Es wird gefolgert, dass eine häufige Unterbrechung des Sitzens durch Stehen und leichtes Gehen eine Alternative zu strukturierter Bewegung sein kann, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu fördern [46]. Eine Pilotstudie zeigte, dass die Nutzung eines Schreibtischi-fahrrads zu niedrigeren Insulinkonzentrationen nach den Mahlzeiten führen kann. Dies könnte ein besonderer Lösungsansatz bei dominant sitzenden Tätigkeiten sein, die Gesundheit zu erhalten [47].

## Praktisches Vorgehen bei der Durchführung von Bewegungsprogrammen

- Ausdauerorientierte Bewegungsprogramme sollen primär die aerobe Kapazität steigern und sind aufgrund der positiven metabolischen und kardiopulmonalen Effekte eine gute Trainingsart. Empfehlenswert sind Ausdauersportarten, die dynamische Beanspruchungen möglichst großer Muskelgruppen gegen einen möglichst geringen Widerstand in rhythmisch gleichbleibender Form erlauben, wie z. B. Nordic-Walking, schnelles Gehen/Walken, Bergwandern, Skiwandern, Schwimmen oder Radfahren.
- Von der Trainingsintensität wird primär ein moderates Ausdauertraining (ca. 50–60 % der maximalen Herzfrequenz, aerober Trainingsbereich) empfohlen. Gerade ein Wechsel unterschiedlicher Belastungsintensitäten zwischen ca. 60–80 % der maximalen Herzfrequenz (Wechsel aus aerober und anaerober Intensität) im Sinne eines Intervalltrainings kann größere Effekte induzieren [21, 48].
- Auch ein Krafttraining für die großen Muskelgruppen kann (zusätzlich) empfohlen werden, da die Kraftbelastungen zu einer Zunahme der Muskel- und somit fettfreien Masse führen, resultierend in einer verbesserten Insulinresistenz. Während der Trainingseinheiten ist allerdings das Risiko durch Blutdruckanstiege bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie zu beachten. Die Blutdruckwerte müssen vor Trainingsbeginn optimal medikamentös sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eingestellt sein (Kontrolle beim Belastungs-EKG). Auf eine gleichmäßige Atmung sollte beim Krafttraining geachtet werden, da Pressatmung hohe Blutdruckspitzen hervorrufen kann. Für ein Krafttraining empfiehlt sich ein Ganzkörper-Kraftausdauertrainingsprogramm mit 2–3 Sätzen pro Muskelgruppe bei 15–20 Wiederholungen und einer Intensität von ca. 50–65 % vom 1er-Bewegungsmaximum und für Fortgeschrittene ein Muskelaufbautraining bei 8–12 Wiederholungen und einer Intensität von ca. 70–80 % vom 1er-Bewegungsmaximum [49].
- Die Bewegungsprogramme sollten auch motorische Beanspruchungsformen enthalten, die Geschicklichkeit, Schnelligkeit, Reaktionsvermögen, Koordination und Gelenkigkeit verbessern helfen, z. B. im Rahmen von Ballspielen oder beim Tanzen. Verbesserungen der Balance lassen sich auch durch Ganzkörper-Vibrationstraining erreichen.
- Erste Studien deuten darauf hin, dass durch (ergänzende) alternative Trainingsformen wie Elektromyostimulationstraining (EMS-Training), Ganzkörper-Vibrationstraining oder Sport mit interaktiven Computerkonsolen (Exergaming) bei fachgerechter Anleitung ebenfalls positive Wirkungen, u. a. auf glykämische Werte, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erreicht werden können [50–52], wenngleich die Effektivität im Vergleich zu klassischem Ausdauer-/Krafttraining zukünftig noch weiter zu bewerten ist. Aktuell gilt für ein EMS-Training im kommerziellen Setting Diabetes mellitus als Kontraindikation [53].
- Zusätzlich sollte die Alltagsaktivität (Treppensteigen, Spaziergehen, Gartenarbeit etc.) gesteigert werden. Auch dadurch lassen sich bereits positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel/die Insulinresistenz erzielen.

### INFOBOX 3

#### Prinzipien des Bewegungsprogramms bei Typ-2-Diabetes

- Zur Beurteilung der körperlichen Belastung wird als indirektes Maß die Herzfrequenz genutzt, da gesicherte Beziehungen zwischen Herzfrequenz und körperlicher Leistungsfähigkeit ( $VO_2\max$ ) bestehen.
- Der Trainingspuls sollte individuell bestimmt werden, optimal durch Ergometrie mit Laktatbestimmung bzw. spirometrisch, ansonsten Ermittlung mithilfe der Karvonen-Formel ( $\text{Trainingspuls} = HF_{\text{Ruhe}} + (HF_{\text{max}} - HF_{\text{Ruhe}}) \times 0,6$ ). Faustregeln, wie z. B. Herzfrequenz =  $180/\text{min} - \text{Lebensalter}$  sind ungeeignet.
- Die initiale Belastungsintensität sowie -dauer (anfangs < 10 min pro Trainingseinheit) sollte niedrig gehalten werden. Stattdessen sollte die Bewegung an möglichst vielen Tagen der Woche (optimal täglich) durchgeführt werden bzw. bevorzugt kurze Einheiten mehrmals am Tag. Die Belastungsdauer und -intensität sollte über Wochen langsam gesteigert werden
- Zur Erzielung der gewünschten Langzeiteffekte sind Belastungsintervalle von 20–30 min optimal 6–7  $\times$ /Woche.
- Ergänzend kann die Steigerung der Alltagsaktivität die positiven Effekte verstärken.

## Vermeiden von Komplikationen infolge von Bewegungsprogrammen

- 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. Zur Vermeidung unerwünschter kardiovaskulärer Zwischenfälle nach jahrelangem Bewegungsmangel muss vor Beginn eine kardiologische Untersuchung inklusive maximaler Ergometrie (als Abbruchkriterium sollten keine altersäquivalenten Richtwerte, sondern klare Abbruchkriterien gewählt werden, sodass eine individuell maximale Belastungsintensität ermittelt werden kann) durchgeführt werden. Eine gleichzeitige Laktatbestimmung oder Spirometrie kann helfen, die optimale Trainingsintensität festzulegen und ein Training besser individuell zu strukturieren.
- Patienten mit Typ-2-Diabetes haben gehäuft weitere kardiovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder peripher-arterielle Verschlusskrankheit. Die Trainingsintensität sollte darauf abgestimmt werden und ist durch die entsprechende Grunderkrankung limitiert.
- Einschränkungen der Belastbarkeit sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gehäuft durch eine diastolische Herzinsuffizienz (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) bedingt. Dies muss vor Planung des Trainingsprogramms abgeklärt und das Training entsprechend angepasst werden.
- Menschen mit Diabetes mellitus sollten generell niederschwellig auch in Bewegungsprogrammen trainieren. „Laufen ohne Schnaufen“ ist die wichtigste Regel auch für den herzkranken Patienten. Unter diesem Gesichtspunkt ist für den geschulten Patienten eine Arztpräsenz nicht erforderlich. Ein

Patient frisch nach dem Herzinfarkt sollte wie üblich mit Arztpräsenz in einer Koronarsportgruppe trainieren.

- Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollte eine Blutzuckermessung unbedingt vor, während und nach dem Bewegungsprogramm bei Menschen mit Diabetes mellitus unter Insulintherapie durchgeführt werden. Anpassungen der Insulindosis und Zusatz-KHE sollen berücksichtigt werden.
- Bei proliferativer Retinopathie Blutdruckanstiege über 180–200/100 mmHg vermeiden. Nach Laserung der Netzhaut oder Augenoperation 6 Wochen keine körperliche Belastung. Krafttraining und Kampfsportarten sind bei Retinopathie ungeeignet und potenziell schädlich.
- Bei peripherer diabetischer Neuropathie bestehen Risiken für die Manifestation eines diabetischen Fußulkus durch unpassendes Schuhwerk.
- Bei diabetischem Fußsyndrom muss das angepasste Bewegungsprogramm eine Gewebeüberlastung verhindern und sollte nur von spezialisierten Trainern durchgeführt werden. Bei einem diabetischen Fußulkus muss das Bewegungsprogramm pausiert werden.
- Bei autonomer Neuropathie muss die Störung der physiologischen Blutdruck- und Herzfrequenzregulation beachtet werden.

## Verfügbare Konzepte zur Bewegungsinitiierung

Die Arbeitsgruppe „Diabetes, Sport und Bewegung“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft stellt mehrere Konzepte für Praxisteam zur Verfügung, welche dazu dienen sollen, Patienten zum Sport/zu mehr Bewegung zu motivieren. Das „Disco+“-Schulungsmodul beinhaltet einen 30-minütigen Spaziergang und die Verwendung von Schrittzählern. Mittlerweile gibt es eine ganze Reihe an Daten, die darauf hinweisen, dass die Verwendung eines Schrittzählers die Steigerung der körperlichen Aktivität im Zusammenhang mit Bewegungsprogrammen fördern kann [54].

Im Wechselspiel zwischen konkreten Bewegungszielen (Schrittzahl) und Ergebnisrückmeldung (Schrittzähler) können bemerkenswerte Motivationseffekte entstehen. Das Modul ist in einigen Bundesländern abrechnungsfähig. Das Konzept „Praxis in Bewegung“ dient zur nachhaltigen Bewegungsförderung durch das gesamte Praxisteam. Durch gemeinsames Bewegungserleben soll das gesamte Praxisteam unter Anleitung eines Sporttherapeuten die regionalen Möglichkeiten für Bewegung und Sport kennenlernen, für sich selbst ausprobieren und in einen gemeinsamen Praxisauftritt mit abgestimmten Praxisempfehlungen umsetzen.

Weitere Informationen finden sich auf der Internetseite: <https://www.diabetes-bewegung.de/>.

## Interessenkonflikte

MH erhielt Honorare der Firmen Almased, Abbott, Roche, Amgen, Astra-Zeneca, Berlin-Chemie, BMS, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Recordati-Pharma. Funding for Institution (studies): Almased für ACCORH-Studie, Weissbräu für MAGIC-Studie; Novartis für Activity Study.  
Scientific Advisory Board: Novartis.

CB erhielt Forschungsunterstützung/Honorare der Firmen Astra-Zeneca, Medicap, Abbott, Novo Nordisk sowie Muco Pharma und RG Ärztefortbildung.

UT erhielt Berater-/Vortragshonorare der Firmen Diashop, Abbott, Dexcom, Novo Nordisk, Berlin Chemie, Roche, Astra Zeneca.

SK: Vorträge, Beratertätigkeit für folgende Firmen sowie Einladungen zu Kongressen der letzten 3 Jahre: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Santis. Mitglied der DDG.

## Literatur

- [1] Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (Suppl 3): 1–72
- [2] Kirchner H, Osler ME, Krook A et al. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: disease cause and prevention? *Trends Cell Biol* 2013; 23: 203–209
- [3] Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 86–97
- [4] Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA et al. Exercise is the real polypill. *Physiology* 2013; 28: 330–358
- [5] American Diabetes Association. Standards in medical care in diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S68–S96
- [6] Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ* 2014; 38: 308–314
- [7] Herbst A, Kordonouri O, Schwab KO et al. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: a multicenter study of 23251 patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2098–2100
- [8] Tonoli C, Heyman E, Roelands B et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012; 42: 1059–1080
- [9] Riddell MC, Peters AL. Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19: 98–111
- [10] Riddell MC, Li Z, Gal RL et al. Examining the acute glycemic effects of different types of structured exercise sessions in type 1 diabetes in a real-world setting: The type 1 diabetes and exercise initiative (T1DEXI). *Diabetes Care* 2023; 46: 704–713
- [11] Moser O, Riddell MC, Eckstein ML et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia* 2020; 63: 2501–2520
- [12] Roberts AJ, Taplin CE. Exercise in Youth with Type 1 Diabetes. *Curr Pediatr Rev* 2015; 11: 120–125
- [13] Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 242–255
- [14] Bally L, Laimer M, Stettler C. Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 428–433
- [15] Garcia-Garcia F, Kumareswaran K, Hovorka R et al. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015; 45: 587–599
- [16] Riddell MC, Scott SN, Fournier PA et al. The competitive athlete with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2020; 63: 1475–1490

- [17] Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (fasting) vs afternoon resistance exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5217–5224
- [18] Aronson R, Brown RE, Li A et al. Optimal insulin correction factor in post-high-intensity exercise hyperglycemia in adults with type 1 diabetes: the FIT study. *Diabetes Care* 2019; 42: 10–16
- [19] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–551
- [20] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2 year results of the DiRECT open-label, cluster randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 344–355
- [21] Rohling M, Herder C, Roden M et al. Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 487–494
- [22] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1790–1799
- [23] Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154
- [24] Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686
- [25] Look AHEAD research group et al. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 801–809
- [26] Colberg SR, Laan R, Dassau E et al. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewiring? *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 609–618
- [27] Jayawardene DC, McAuley SA, Horsburgh JC et al. Closed-loop insulin delivery for adults with type 1 diabetes undertaking high-intensity interval exercise versus moderate-intensity exercise: a randomized, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 340–348
- [28] Breton MD, Chernavsky DR, Forlenza GP et al. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: the artificial pancreas ski study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1644–1650
- [29] Dovc K, Macedoni M, Bratina N et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2017; 60: 2157–2167
- [30] Porter M, Fonda S, Swigert T et al. Real-time continuous glucose monitoring to support self-care: results from a pilot study of patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16: 578–580
- [31] Taylor PJ, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND et al. Tolerability and acceptability of real-time continuous glucose monitoring and its impact on diabetes management behaviours in individuals with type 2 diabetes – A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107814
- [32] Vallis M, Ryan H, Berard L et al. How continuous glucose monitoring can motivate self-management: Can motivation follow behaviour? *Can J Diabetes* 2023; S1499-2671: 00064-3.
- [33] Ding S, Schumacher M. Sensor monitoring of physical activity to improve glucose management in diabetic patients: a review. *Sensors* 2016; 16: 589
- [34] Lunde P, Blakstad Nilsson B, Bergland A et al. The effectiveness of smartphone apps for lifestyle improvement in noncommunicable diseases: systematic review and meta-analyses. *J Med Internet Res* 2018; 20: 1–12
- [35] Wu X, Guo X, Zhang Z. The efficacy of mobile phone apps for lifestyle modification in diabetes: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019; 7: e12297
- [36] Yom-Tov E, Feraru G, Kozdoba M et al. Encouraging physical activity in patients with diabetes: intervention using a reinforcement learning system. *J Med Internet Res* 2017; 19: e338
- [37] Jimenez G, Lum E, Car J. Examining diabetes management apps recommended from a Google search: content analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019; 7: e11848
- [38] Pais S, Parry D, Petrova K et al. Acceptance of using an ecosystem of mobile apps for use in diabetes clinic for self-management of gestational diabetes mellitus. *Stud Health Technol Inform* 2017; 245: 188–192
- [39] Kordonouri O, Riddell MC. Use of apps for physical activity in type 1 diabetes: current status and requirements for future development. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 1–7
- [40] Thomas JG, Bond DS, Raynor HA et al. Comparison of smartphone-based behavioral obesity treatment with gold standard group treatment and control: a randomized trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27: 572–580
- [41] Schütte L. Digitale Selbsthilfe. Digitalisierungs- und Technologiereport Diabetes 2019. Im Internet (Zugriff: 26.05.2019): [https://www.dut-report.de/wp-content/uploads/2019/01/Selbsthilfe\\_Schuette.pdf](https://www.dut-report.de/wp-content/uploads/2019/01/Selbsthilfe_Schuette.pdf)
- [42] Staiano AE, Beyl RA, Guan W et al. Home-based exergaming among children with overweight/obesity: a randomized clinical trial. *Pediatr Obes* 2018; 13: 724–733
- [43] Cooper AR, Tibbitts B, England C et al. Potential of electric bicycles to improve the health of people with type 2 diabetes: a feasibility study. *Diabet Med* 2018; 35: 1279–1282
- [44] van der Berg JD, Stehouwer CD, Bosma H et al. Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study. *Diabetologia* 2016; 59: 709–718
- [45] Dunstan DW, Dogra S, Carter SE et al. Sit less and move more for cardiovascular health: emerging insights and opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 637–648
- [46] Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 490–498
- [47] Han HO, Lim J, Viskochil R et al. Pilot study of impact of a pedal desk on postprandial responses in sedentary workers. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50: 2156–2163
- [48] Karstoft K, Winding K, Knudsen SH et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 228–236
- [49] Yang Z, Scott AC, Mao C et al. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014; 44: 487–499
- [50] van Buuren F, Horstkotte D, Mellwig KP et al. Electrical myostimulation (EMS) improves glucose metabolism and oxygen uptake in type 2 diabetes mellitus patients – results from the EMS study. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 413–419
- [51] Robinson CC, Barreto RP, Sbruzzi G et al. The effects of whole body vibration in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Phys Ther* 2016; 20: 4–14
- [52] Kempf K, Martin S. Autonomous exercise game use improves metabolic control and quality of life in type 2 diabetes patients – a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 57
- [53] Kemmler W, Weissenfels A, Willert S et al. Recommended contraindications for the use of non-medical WB-electromyostimulation. *Dtsch Z Sportmed* 2019; 11: 278–281
- [54] Baskerville R, Ricci-Cabello I, Roberts N et al. Impact of accelerometer and pedometer use on physical activity and glycaemic control in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017; 5: 612–620

# Diabetes und Fettleber

## Autorinnen/Autoren

Norbert Stefan<sup>1, 2, 3</sup>, Michael Roden<sup>1, 4, 5</sup>

## Institute

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Deutschland
- 2 Heisenberg-Professur und Lehrstuhl für klinisch-experimentelle Diabetologie, Abteilung für Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 3 Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutschland
- 4 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland
- 5 Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S324–S329

DOI 10.1055/a-2076-0145

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023;

18 (Suppl 2): S324-S329. doi: 10.1055/a-2076-0145

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber.

Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S311-S315.

doi: 10.1055/a-1853-9763

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Norbert Stefan  
Universitätsklinik Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,  
72076 Tübingen, Deutschland  
norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Dr. h. c. med. univ. Michael Roden  
c/o Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ),  
Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
michael.roden@ddz.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASUNG

**Neuerung 1:** Zum Screening der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung wurde Bezug genommen zur aktualisierten S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), dem Europäischen Algorithmus der EASL Clinical Practice Guidelines [8, 20] und einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen

**Begründung:** Neue Empfehlung für ein strukturiertes Screening auf eine Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung für Hausärzte und Diabetologen

**Stützende Quellenangabe:** [7, 9, 10]

**Neuerung 2:** Neue Ergebnisse zu pharmakologischen Phase 2 Therapiestudien werden aufgeführt.

**Begründung:** Damit wurden wichtige neue Erkenntnisse zur möglichen zukünftigen pharmakologischen Therapie der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gewonnen.

**Stützende Quellenangabe:** [22–25]

## Vorbemerkung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) betrifft weltweit mehr als 25 % der erwachsenen Bevölkerung. Nach Analysen für das Jahr 2016 nimmt Deutschland bezüglich der Prävalenz der NAFLD (22,9 % der Gesamtbevölkerung) den 3. Platz hinter Griechenland (41 %) und Italien (25,4 %) ein. Für das Jahr 2030 wurde für Deutschland eine Zunahme der Prävalenz der NAFLD auf 26,4 % berechnet. Mit etwa 70 % ist die Häufigkeit der NAFLD besonders hoch bei Menschen mit Adipositas und/oder Typ-2-Diabetes [1]. Eine NAFLD tritt aber auch bei etwa 7 % der schlanken Menschen auf und ist dann häufiger genetisch bedingt [1]. Es gibt auch erste Hinweise, dass

► **Tab. 1** Ursachen einer Fettleber.

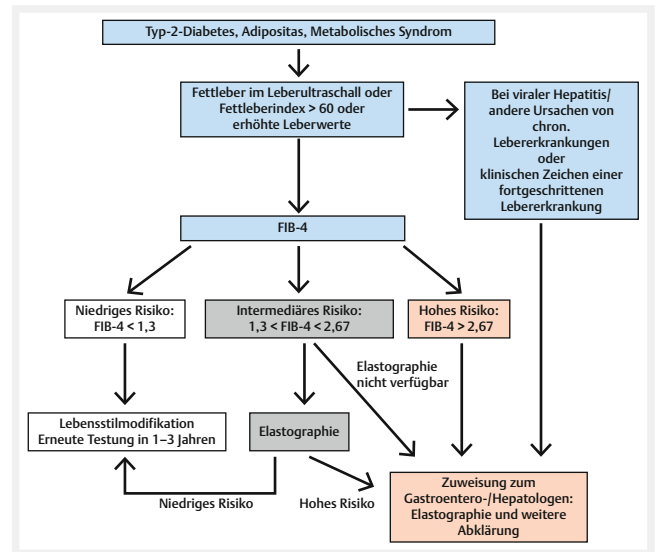
Ursachen	Diagnostik
Nicht-alkoholische Fettleber	Steatose ohne unten genannte Ursachen.
Alkohol	> 21 Standardgetränke <sup>1</sup> pro Woche bei Männern > 14 Standardgetränke <sup>1</sup> pro Woche bei Frauen
Medikamente	z. B. Glukokortikoide, Östrogene, Amiodaron, Tamoxifen, Tetracyclin, Methotrexat, Valproinsäure, antivirale Medikamente, Perhexilin-Maleat, Chloroquin
Virushepatitis	Virusserologie
Autoimmunhepatitis	Autoimmunserologie
Hämochromatose	erhöhte Ferritinwerte und Transferrinsättigung im Serum
Morbus Wilson	erniedrigte Coeruloplasminwerte im Serum
Alpha-1-Antitrypsinmangel	erniedrigte Alpha-1-Antitrypsinwerte im Serum
Zöliakie	Gliadin-Antikörper, Anti-Tissue-Transglutaminase
andere	z. B. massive Unterernährung, Hypobetalipoproteinämie, Lipodystrophie, ausgeprägte chronisch entzündliche Darmerkrankungen

<sup>1</sup> Ein Standardgetränk enthält 14 g Alkohol.

eine Therapie mit Checkpointinhibitoren, die zunehmend im Rahmen von Krebsbehandlungen eingesetzt wird, über eine subklinische Entzündung des Unterhautfettgewebes, die u. a. zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führt, eine NAFLD bei schlanken Menschen induzieren kann [2]. Die NAFLD gilt in Europa und den USA als die mittlerweile häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen. Allerdings sterben die meisten Menschen mit einer NAFLD an den Folgen des Diabetes bzw. an kardiovaskulären Erkrankungen. Deshalb gilt es vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, nach dem Vorliegen einer NAFLD und vor allem nach dem Schweregrad der NAFLD zu fahnden und die Therapie entsprechend zu planen [3, 4]. Neue Untersuchungen aus der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) weisen darauf hin, dass besonders der schwer insulinresistente Diabetes-Subtyp (Cluster) bereits im Jahr der Diabetesdiagnose eine deutlich erhöhte Prävalenz der NAFLD hat und in den ersten 5 Jahren einen stärkeren Anstieg von Surrogatmarkern der Fibrose zeigt [5].

## Definition und Häufigkeit

Eine Fettleber kann viele Ursache haben. Dabei gilt es zunächst systematisch anamnestisch und bei Verdacht auch laborchemisch nach spezifischen Erkrankungen oder medikamentösen Therapien zu fahnden (► **Tab. 1**). Gibt es keine Hinweise für diese Erkrankungen, dann liegt sehr häufig eine NAFLD vor. Die NAFLD umfasst nicht nur die nicht-alkoholische Fettleber (einfache nicht-alkoholische Steatose, NAFL), mit der keine relevanten entzündlichen oder fibrotischen Veränderungen in der Leber einhergehen und



► **Abb. 1** Screeningalgorithmus. FIB-4: Fibrose-4-Index. Daten nach [7, 9, 10].

die etwa 70 % der Menschen mit NAFLD betrifft, sondern auch die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Leberfibrose und -zirrhose ohne andere Genese. Diese stellen fortgeschrittene Stadien der NAFLD dar, wobei NASH bei etwa 30 % der Menschen mit NAFLD vorliegt. Bei Menschen mit einer Fettleber und einem Diabetes liegt die Wahrscheinlichkeit für eine NASH bei > 40 % [4, 6].

## Screening

Im April 2022 wurde die aktualisierte S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), welche unter Mitwirken von Vertretern verschiedener Medizinischer Fachgesellschaften, darunter der Deutschen Diabetes Gesellschaft, vertreten durch Michael Roden und Norbert Stefan, veröffentlicht [7]. Darin wird zum Screening auf NAFLD, u. a. wie folgt Stellung genommen: In der Allgemeinbevölkerung wird ein Screening auf NAFLD nicht empfohlen. Eine (nicht-invasive) Abklärung sollte allerdings erfolgen, wenn Risikofaktoren für die Entwicklung einer NASH vorliegen. Ein Screening sollte deshalb vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, Übergewicht/Adipositas oder einer arteriellen Hypertonie durchgeführt werden. Dazu wurde ein Screening-Algorithmus vorgeschlagen), der sowohl Steatose und Fibrosierisiko enthält, nach Verfügbarkeit modifizierbar und in der Hausarztpraxis durchführbar ist. Dieser Algorithmus ist in weitgehender Übereinstimmung mit dem sogenannten Europäischen Algorithmus der European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines [8, 9] und einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen [10]. In der ► **Abb. 1** haben wir die wesentlichen Schritte bei diesem Vorgehen abgebildet.

► **Tab. 2** Diagnose der NAFLD.

Methoden	Charakteristika	Vorteile	Nachteile
Leberbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fetttröpfchen in &gt; 5 % der Hepatozyten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bislang Referenzmethode für die Fettbestimmung</li> <li>Referenzmethode für die Bestimmung der Entzündung und der Fibrose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nicht zum Screening geeignet</li> <li>Stichprobenfehler</li> <li>invasiv</li> <li>komplikationsbehaftet</li> </ul>
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leber- und Nierenechogenität</li> <li>Abgrenzung zum Zwerchfell und den intrahepatischen Strukturen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>breit verfügbar</li> <li>günstig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt &lt; 25 %</li> </ul>
Fettleberindex (FLI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI</li> <li>Taillenumfang</li> <li>Gamma-GT</li> <li>Nüchtern-Triglyzeride</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>breit verfügbar</li> <li>günstig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt &lt; 25 %</li> </ul>
Fibroseindizes (nichtkommerziell: NAFLD-FS, FIB-4 Score; kommerziell: ELF, Fibro Test, Fibro Meter)	Formeln aus folgenden Parametern: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter,</li> <li>BMI,</li> <li>Nüchternblutglukose,</li> <li>Diabetesdiagnose,</li> <li>GOT (AST),</li> <li>GPT (ALT),</li> <li>Gamma-GT (GGT),</li> <li>Thrombozyten,</li> <li>Albumin sowie zusätzlich</li> <li>spezifische Blutmarker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>breit verfügbar</li> <li>günstig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt &lt; 25 %</li> </ul>
Transiente Elastografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausbreitung des Impulses eines Niederfrequenzschallkopfes zur Schätzung des Fettgehalts und des Grades der Fibrose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nichtinvasiv</li> <li>bessere Vorhersagekraft als der Fettleberindex oder die Fibroseindizes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Sensitivität und Spezifität bei Adipositas</li> <li>relativ teuer</li> </ul>
Computertomografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hounsfield-Einheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bessere Vorhersagekraft des Fettgehalts als der Fettleberindex oder die transiente Elastografie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strahlenbelastung</li> <li>der MR-Bildgebung unterlegen</li> </ul>
MR-Bildgebung und -Spektroskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>MR-basierte Messung des Dichtegrades der Protonen der Triglyzeride und des Wassers (MR-PDF) und des Wassers (MR-PDF)</li> <li><sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr präzise zur Diagnose des Fettgehalts</li> <li>geringer Stichprobenfehler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr teuer</li> </ul>
MR-Elastografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>MR-basierte Bildgebung der Anregung des Gewebes durch niederfrequente Schallwellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>relativ gut geeignet zur nichtinvasiven Diagnose der Fibrose</li> <li>geringer Stichprobenfehler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr teuer</li> </ul>

NAFLD: nichtalkoholische Fettlebererkrankung; BMI: Body-Mass-Index; GOT (AST): Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT (ALT): Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MR: Magnetresonanztomographie.

## Diagnostik

Zur Diagnose der NAFLD werden zurzeit die Ultraschalluntersuchung, die Protonen-Magnetresonanztomographie (MRS) und die Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung (MR-Imaging, MRI) herangezogen. Die beiden nichtinvasiven MR-Methoden ermöglichen eine präzise Bestimmung des Fettgehalts der Leber und werden daher mittlerweile zur Quantifizierung des Fettgehalts der Leberbiopsie vorgezogen. Zur Diagnose entzündlicher Veränderungen, also der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), ist die Leberbiopsie derzeit noch am besten geeignet. Die Leberbiopsie wird auch zur Diagnose der Leberfibrose favorisiert. Ultraschall- oder MR-basierte Techniken wie Fibroscan und MR-Elastografie (MRE) sind recht genaue, aber auch teure, nicht-

invasive Methoden zur Diagnose der Fibrose (► **Tab. 2**). Allerdings stehen auch Tests bzw. Scores zur Verfügung, die anhand von anthropometrischen und laborchemischen Parametern eine Risikoeinschätzung von NASH und Fibrose ermöglichen. Jenseits von Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)/Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)) können auch spezielle Tests die Diagnose vor allem der Stadien 3 und 4 der Fibrose ermöglichen [4, 8, 11, 12], wobei die Treffsicherheit besonders bei Diabetes mellitus eher geringer zu sein scheint [13]. Aktuell gibt es weltweit eine Diskussion unter Experten, ob die Definition der Fettlebererkrankung nicht mehr den Alkoholkonsum, sondern metabolische Risikofaktoren in den Vordergrund stellen soll [14].



► **Tab. 3** Effekte der Intervention auf NAFLD und Diabetes.

Intervention	Effekte auf die Leber	Systemische Effekte
Lebensstil	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
bariatrische Chirurgie	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓ ↓ ↓
Pioglitazon	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ ↓ Gewicht: ↑
GLP-1-Analoga	Steatose: ↓ ↓ Entzündung: ↓ Fibrose: =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
SGLT2-Inhibitoren	Steatose: ↓ Entzündung: ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ Dyslipidämie: = Gewicht: ↓

Dieses Vorgehen beruht vor allem auf der wichtigen Erkenntnis, dass die Pathogenese der NAFLD sehr stark durch Veränderungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels geprägt ist [15, 16]. Die früher vorgeschlagene Definition mit der Änderung der Nomenklatur zu Stoffwechsel-assoziiierter Fettlebererkrankung (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) hat allerdings mehrere Einschränkungen, einschließlich der Tatsache, dass sie wenig zur Bereitstellung einer pathophysiologischen Grundlage für die hepatische Steatose liefert. Eine Änderung der Definition der NAFLD könnte auch das Bewusstsein für die Krankheit und die großen Arzneimittelentwicklungsprogramme, die derzeit für Patienten mit NASH laufen, negativ beeinflussen. Bei der Änderung der Definition von NAFLD zu MAFLD könnte u. a. der mit Fettleber assoziierte Subtyp NASH eliminiert werden [17].

## Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen und kardiometabolische Erkrankungen bei der NAFLD

In einer großen Metaanalyse von 11 Studien wurde gezeigt, dass bei Menschen mit einer durch die Leberbiopsie nachgewiesenen NAFLD mit Fibrose über einen Zeitraum von 2145,5 Personnjahren in 33 % eine Progression, in 43 % eine Stabilisation und in 22 % eine Regression der Fibrose beobachtet wurde [18]. Interessanterweise haben aber genauso viele Menschen mit NAFL oder NASH (jeweils etwa 18 %) ohne Fibrose in der ersten Leberbiopsie einen Progress zur fortgeschrittenen Fibrose in der Folgebiopsie [19]. Ebenso kann sich ein hepatozelluläres Karzinom bei NAFLD direkt aus einer NAFL, ohne Durchlauf einer NASH, entwickeln [6].

Menschen mit einer NAFLD haben ein 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen [19]. Dabei ist dieses Risiko besonders hoch, wenn eine Bauchfett-sucht und vor allem wenn eine Insulinresistenz vorliegt. Da mehr Menschen mit einer NAFLD an Komplikationen des Diabetes einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen sterben [6], ist nicht nur die Diagnostik und Prävention von fortgeschrittenen Lebererkrankungen, sondern vor allem von diabetesbedingten und kardiometabolischen Erkrankungen von größter Bedeutung.

## Therapie der NAFLD

An erster Stelle der Therapie der NAFLD und der Prävention ihrer Progression steht die Lebensstilmodifikation im Sinne einer kalorienreduzierten ausgewogenen Ernährung und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität (► **Tab. 3**). Grundsätzlich ist die Effektivität der Lebensstilintervention vom Ausmaß der erzielten Reduktion des Körpergewichts abhängig. So bewirkt eine Gewichtsabnahme von etwa 5 % eine etwa 30 %ige Abnahme des Leberfettgehalts. Um aber eine hepatische Inflammation und Fibrose positiv zu beeinflussen, ist wahrscheinlich eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 % notwendig. Hinsichtlich der Nährstoffzusammensetzung ist vor allem eine Verminderung von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten, insbesondere von fruktosehaltigen Produkten, und von gesättigten Fettsäuren effektiv zur Therapie der NAFLD. Hinsichtlich der körperlichen Aktivität sollen Ausdauer- und Kraftsport gleichermaßen additiv zur Ernährungsmodifikation wirksam sein [4].

Bariatrische Chirurgie ausgeprägter Adipositas bzw. moderater Adipositas und Typ-2-Diabetes bewirkt parallel zur Gewichtsabnahme eine ausgeprägte Verminderung des Leberfettgehalts, wobei aber Effekte auf die Entzündung und die Fibrose der Leber noch nicht hinreichend untersucht sind [4]. Ein besonderes Interesse haben kürzlich die Ergebnisse der SPLENDOR-Studie geweckt. In dieser Studie konnte bei Patienten mit NASH und Fettleibigkeit die bariatrische Chirurgie, im Vergleich mit einer nichtchirurgischen Behandlung, das Risiko für unerwünschte Leberschäden und schwere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich vermindern [20].

Bislang ist noch keine pharmakologische Therapie der NAFLD zugelassen. Falls ein Typ-2-Diabetes vorliegt, kann man aber gezielt Medikamente zur Therapie des Diabetes einsetzen, um auch die NAFLD zu behandeln. Diesbezüglich empfehlen die gemeinsamen Leitlinien der Fachgesellschaften European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) sowie jene der American Association for the Study of Liver Diseases den Einsatz des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-gamma-Agonisten Pioglitazon, falls keine entsprechenden Kontraindikationen (Herzinsuffizienz, Anamnese für ein Harnblasenkarzinom, erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen) vorliegen [4, 8]. Neueste Daten von Studien mit relativ kleinen Fallzahlen geben Hinweise, dass GLP-1-Agonisten (GLP-1: Glucagon-like Peptide 1) wie Liraglutid und SGLT2-Inhibitoren (SGLT2: Sodium dependent glucose transporter 2) den Leberfettgehalt bei NAFLD und Typ-2-Diabetes reduzieren können. Vor allem eine Therapie mit Semaglutid zeigte bei täglicher subkutaner

Gabe von 0,1 mg, 0,2 mg oder 0,4 mg dabei in einer Phase-2-Studie bei Menschen mit NASH und Leberfibrose im Stadium F1-F3, im Vergleich zu Placebo, starke Effekte zur Remission einer NASH, ohne Fortschreiten einer Fibrose [21]. In einer weiteren Phase-2-Studie zeigte Semaglutid in der Dosierung von 2,4 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit NASH-assoziiertes Zirrhose allerdings keine Resolution der NASH oder Verbesserung der Fibrose [22]. Alle anderen pharmakologischen Therapien des Typ-2-Diabetes haben hinsichtlich des Verlaufs einer NAFLD bisher keine klinisch relevanten Effekte gezeigt [4].

Einige andere Behandlungsansätze zeigen positive Effekte in aktuellen Placebo-kontrollierten Phase-2-Studien. Der „Pan“-PPAR (PPAR alpha, delta und gamma)-Agonist Lanifibranor ergab bei Patienten mit NASH ohne Zirrhose eine deutliche Verbesserung der NASH und der Fibrose [23]. Bei Behandlung von Patienten mit NASH und Leberfibrose F1-F3 ergab für den Leber-selektiven Schilddrüsenhormon-Rezeptor- $\beta$ -Agonisten Resmetirom eine deutliche Verbesserung der Steatose und in einer Subgruppe auch eine Resolution der NASH [24]. Auch das Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Analogon Pegozafermin bewirkte bei Patienten mit einer NASH und Leberfibrose F2-F3 eine Resolution der NASH und eine Verbesserung der Fibrose [25].

## Ausblick

Die zunehmende Prävalenz von NAFLD bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas und Typ-2-Diabetes erfordert ein gezieltes Screening und eine sorgfältige Diagnose von Leberkrankheiten bei diesen Patientengruppen. Eine frühzeitige Prävention bzw. Therapie von NAFLD wird nicht nur die leberspezifischen, sondern vor allem auch die diabetesspezifischen Folgen und Komplikationen reduzieren können. Dazu bedarf es in Zukunft zum einen der Ausnutzung aller vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten einschließlich des Fibrosescreenings, zum anderen aber auch der Weiterentwicklung von kostengünstigen und nicht bzw. wenig invasiven Tests. Das erklärte Ziel dabei ist die Reduktion von Leberbiopsien zur Diagnose und vor allem zur Beurteilung des Verlaufs von NAFLD und der Effektivität von Therapien. Gegenwärtig fehlen noch immer große Studien, die die Effektivität von neuen Monotherapien oder Kombinationstherapien vorhandener Pharmaka überzeugend nachgewiesen haben. Allerdings werden derzeit bereits unterschiedliche innovative Therapiekonzepte experimentell und klinisch geprüft, sodass in näherer Zukunft spezifische Therapieempfehlungen für die steigende Zahl von Patienten mit NAFLD und Diabetes zu erwarten sein dürften.

## Interessenkonflikt

NS hat an Scientific Advisory Boards von Allergan, Intercept Pharma, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, Gilead, Genkyotex, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi sowie an klinischen Studien von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, DSM Nutritional Products und Roche Diagnostics teilgenommen.

MR hat an Scientific Advisory Boards von BMS, Boehringer Ingelheim Pharma, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead Sci., Novo Nordisk, Prosciento Inc., Sanofi, Target RWE, Terra Firma sowie an klinischen Studien von Boehringer Ingelheim, Nutricia/Danone und Novartis teilgenommen.

## Literatur

- [1] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531–544
- [2] Eigentler T, Lomberg D, Machann J et al. Lipodystrophic Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Ann Intern Med* 2020; 172: 836–837
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904
- [4] Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 313–324
- [5] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [6] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84
- [7] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1346–1421
- [8] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121–1140
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659–689
- [10] Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 513–526
- [11] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 32–42
- [12] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357
- [13] Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2019; 67: 303–311
- [14] Eslam M, Sanyal AJ, George J et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.e1
- [15] Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019; 576: 51–60
- [16] Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 284–296
- [17] Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021; 73: 1194–1198
- [18] Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643–654.e1-9

- [19] Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–1153
- [20] Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021; 326: 2031–2042
- [21] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113–1124
- [22] Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ et al. Semaglutide 2-4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 511–522
- [23] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021; 385: 1547–1558
- [24] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019; 394: 2012–2024
- [25] Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *N Engl J Med* 2023; 389: 998–1008

## Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Eine gemeinsame Stellungnahme der Kommission Fettstoffwechsel sowie der AG Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Sektion Diabetes, Adipositas und Stoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der AG Herz und Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der gemeinsamen AG Herz – Hormone – Diabetes der DGK, DGE und DDG

### Autorinnen/Autoren

Klaus G. Parhofer<sup>1</sup>, Andreas L. Birkenfeld<sup>2,3</sup>, Wilhelm Krone<sup>4</sup>, Michael Lehrke<sup>5</sup>, Nikolaus Marx<sup>5</sup>, Martin Merkel<sup>6</sup>, Katharina S. Schütt<sup>5</sup>, Andreas Zirlik<sup>7</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>5</sup>

### Institute

- 1 Medizinische Klinik IV – Großhadern, LMU Klinikum, München, Deutschland
- 2 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
- 3 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Deutschland
- 4 Poliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland
- 5 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 6 Endokrinologikum Hamburg, Hamburg, Deutschland
- 7 Klinik für Innere Medizin – Abteilung für Kardiologie, LKHUniversitätsklinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

### Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S330–S336

DOI 10.1055/a-2076-0160

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S316–S322. doi:10.1055/a-2076–0160

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W, et al. Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S316–S322. doi:10.1055/a-1886-3713

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV – Großhadern,  
LMU Klinikum, Marchioninistraße 15, 81377 München,  
Deutschland  
Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de

### Aktualisierungshinweis

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

### INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Einsatz von Bempedoinsäure zur LDL-Cholesterinsenkung bei Statintoleranz oder wenn LDL-Cholesterinzielwerte unter Statinen in Kombination mit Ezetimib nicht erreicht werden

**Begründung:** Positive Endpunktstudie mit Bempedoinsäure bei Statin-intoleranten Patienten

**Neuerung 2:** Sehr zurückhaltender Einsatz von Fibraten zur kardio-vaskulären Risikoreduktion; möglicher Einsatz bei hohen Triglyceridwerten zur Pankreatitisprävention

**Begründung:** keine positiven Endpunktstudien zum kombinierten Einsatz von Fibraten mit Statinen

**Neuerung 3:** Bei sehr hohem Risiko (Sekundärprävention) und deutlicher Distanz zum LDL-Cholesterinzielwert primären Einsatz einer Kombinationstherapie (Statin mit Ezetimib) erwägen

**Begründung:** Stufenschema wird oft nicht konsequent umgesetzt und führt zur Unterversorgung von Patienten mit sehr hohem Risiko

## Präambel

Patienten mit Diabetes mellitus haben in aller Regel ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Deswegen ist eine Lipidtherapie mit Senkung des LDL-Cholesterins bzw. des Non-HDL-Cholesterins basierend auf einer Risikostratifizierung ein integraler Bestandteil der Diabetestherapie. Dieses Positionspapier stellt eine themenbezogene Ergänzung der jährlich aktualisierten Empfehlung zur Therapie des Typ-2-Diabetes dar und wird jährlich zusammen mit den Praxisempfehlungen der DDG aktualisiert.

Die Positionierung basiert auf den diesbezüglich erschienenen Leitlinien und Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS), der Amerikanischen Gesellschaft Klinischer Endokrinologen (AAACE), der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) und der amerikanischen Nationalen Lipid-Gesellschaft (NLA) [1–5].

Daher ist dieses Positionspapier als eine kurze, aktuelle, klinisch orientierte Handlungsempfehlung bei Patienten mit Diabetes zu verstehen; für vertiefende Erläuterungen zu Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes wird auf die angegebene Literatur verwiesen.

## Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos

Patienten mit Diabetes mellitus haben in aller Regel ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [6]. Dennoch wird empfohlen, dieses auch weiter zu differenzieren. Dabei kommen dieselben Risikofaktoren wie bei Patienten ohne Diabetes zum Tragen (► **Tab. 1**). Zu beachten ist, dass sich das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren überadditiv auf das Gesamtrisiko auswirkt [7]. Das geschätzte Gesamtrisiko ist eine wesentliche Determinante, ob und gegebenenfalls wie intensiv eine lipidsenkende Therapie durchgeführt werden soll. Dabei ist zu beachten, dass neben Lipiden die konsequente und individuelle Einstellung aller anderer traditionellen und nicht traditionellen Risikofaktoren anzustreben ist inklusive der Adressierung des residualen inflammatorischen und/oder thrombotischen Risikos im Sinne einer personalisierten Risikostratifizierung und Therapie.

## Lipiddiagnostik

Als Basis werden die Bestimmung von Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Triglyzeriden sowie die Berechnung der Non-HDL-Cholesterin-Konzentration empfohlen. Falls nicht bekannt, sollte einmalig die Bestimmung des Lipoprotein(a)-Werts erfolgen. Besteht keine Hypertriglyzeridämie und wird das LDL-Cholesterin direkt bestimmt, kann die Bestimmung im nicht nüchternen Zustand erfolgen [8]. Wird das LDL-Cholesterin durch die Friedewald-Formel rechnerisch ermittelt, sollte der Patient nüchtern sein, da der Triglyzeridspiegel in die Kalkulation mit eingeht. Eine genetische Diagnostik ist für die klinische Praxis bei hohem Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie oder schwere monogene Hypertriglyzeridämie (familiäres Chylomikronämiesyndrom) gerechtfertigt, wenn dies Folgen für die Indikation und Therapiestrategie hat.

## Lipid-Phänotyp

Es wird zwischen Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und kombinierter Hyperlipidämie unterschieden. Für die klinische Praxis müssen sekundäre Ursachen ausgeschlossen bzw. behandelt und es muss an wichtige primäre Störungen, z. B. familiäre Hypercholesterinämie oder familiäres Chylomikronämiesyndrom, gedacht werden (► **Tab. 2**).

## Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Im Vordergrund steht die Reduktion des erhöhten kardiovaskulären Risikos von Patienten mit Diabetes mellitus. Wichtigste Maßnahme ist dabei die Absenkung des LDL-Cholesterins bzw. des Non-HDL-Cholesterins. Weiter kann durch die Absenkung exzessiv erhöhter Triglyzeridwerte das Risiko für akute Pankreatitiden reduziert werden. Eine Normalisierung erhöhter Triglyzeridwerte kann gleichzeitig die Blutzuckereinstellung verbessern (► **Tab. 3**).

## Therapiestrategien mit dem Ziel, LDL-Cholesterin-Werte abzusenken

Entsprechend den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften erfolgt die Senkung der LDL-Cholesterin-Spiegel „zielwertorientiert“ unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos [1]. Dabei werden 3 Kategorien unterschieden, die für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gleichermaßen gelten (► **Tab. 4**):

- nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung und/oder zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren und/oder Endorganschäden oder früh manifestierter Typ-1-Diabetes mit langer Diabetesdauer (> 20 Jahre)
- ohne nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung, ohne Endorganschaden mit Diabetesdauer > 10 Jahre oder weiteren Risikofaktoren
- junge Patienten mit Typ-1-Diabetes (< 35 Jahre) und Typ-2-Diabetes (< 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre und keinen weiteren Risikofaktoren

Als sekundäre Zielwerte gelten die Konzentrationen von Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass vermutlich alle Apolipoprotein-B-haltigen Lipoproteine atherogen sind [9]. Der Non-HDL-Cholesterin-Wert (= Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) reflektiert dies ebenfalls näherungsweise und erfasst neben LDL-Cholesterin auch Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin und Remnant-Cholesterin. Der Non-HDL-Cholesterin-Zielwert ist deshalb bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie oder gemischter Hyperlipidämie (also typischerweise bei Patienten mit Diabetes mellitus) relevant. Bei Normotriglyzeridämie liegt die VLDL-/Remnant-Cholesterin-Konzentration bei < 30 mg/dl (0,8 mmol/l) (entsprechend einem Triglyzeridwert von ca. 150 mg/dl; 1,7 mmol/l), weshalb Non-HDL-Cholesterin-Zielwerte jeweils um 30 mg/dl (0,8 mmol/l) über dem LDL-Cholesterin-Zielwert liegen (► **Tab. 4**). Bei Patienten, die zwar den LDL-Cholesterin-Zielwert, nicht aber den Non-HDL-Cholesterin-Zielwert errei-

► **Tab. 1** Weiter zu berücksichtigende Risikofaktoren.

Risikofaktor	Kommentar
Positive Familienanamnese für vorzeitige Atheroskleroseereignisse	Eigentlich nur bei Atherosklerose vor dem 55. bzw. 65. Lebensjahr bei Männern bzw. Frauen; diese Altersgrenze ist derzeit nicht evidenzbasiert und sollte in Zukunft angesichts der zunehmenden Lebenserwartung evtl. nach oben verschoben werden.
Nikotinabusus	Zahl der „Packyears“ ist relevant.
Eingeschränkte Nierenfunktion	Die Einschränkung der Nierenfunktion führt stadienabhängig zu einer Steigerung des Atheroskleroserisikos.
Hypertriglyzeridämie	Unabhängiger Risikofaktor; wahrscheinlich auch als Indikator für erhöhtes Non-HDL-Cholesterin mit atherogenen Remnant-Partikeln
HDL-Cholesterin-Erniedrigung	Inverser Risikofaktor in Populationsstudien; insbesondere niedriges HDL-C erhöht das CV-Risiko; häufig bei hohen Triglyzeriden
Lipoprotein(a) Erhöhung	unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Aortenklappenstenose
Erhöhte Blutdruckwerte	> 130/85 mmHg oder unter antihypertensiver Medikation

► **Tab. 2** Klassifikation der Lipidstoffwechselstörungen.

Lipidstoffwechselstörung	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-Chol	HDL-Chol	Non-HDL-Chol
LDL-Hypercholesterinämie	↑	n	↑	n	↑
Hypertriglyzeridämie	↑	↑	n	↓	↑
Kombinierte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	↓	↑
Isolierte HDL-Cholesterin-Erniedrigung	n	n	n	↓	n oder ↑
Lipoprotein(a)-Erhöhung	Kann isoliert oder in Kombination mit jeder Fettstoffwechselstörung auftreten.				

LDL: Low-Density-Lipoprotein; Chol: Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein; n: nicht verändert.

► **Tab. 3** Behandlungsziele von Fettstoffwechselstörungen.

Behandlung	Klinischer Effekt	Evidenz
Absenkung LDL-Cholesterin	Reduktion Atheroskleroseereignisse	gesichert
Absenkung Non-HDL-Cholesterin	Reduktion Atheroskleroseereignisse	gesichert
Absenkung Lipoprotein(a)	Reduktion Atheroskleroseereignisse	vermutet
Absenkung Triglyzeride	Reduktion Atheroskleroseereignisse	vermutet
Absenkung stark erhöhter Triglyzeride	Reduktion Häufigkeit akuter Pankreatitiden	gesichert

LDL: Low-Density-Lipoprotein; Chol: Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein.

chen, kann der Non-HDL-Cholesterin-Wert erreicht werden, indem entweder der Triglyzeridspiegel abgesenkt (Reduktion von VLDL-/Remnant-Cholesterin) oder das LDL-Cholesterin weiter reduziert wird.

Ergänzend soll erwähnt werden, dass die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) inzwischen ein ähnliches Vorgehen empfiehlt [5]. So sollen alle Patienten mit Atheroskleroseerkrankung eine hohe Dosis eines Statins (Atorvastatin 40–80 mg/d oder Rosuvastatin 20–40 mg/d) erhalten und können zusätzlich mit

Ezetimib und Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren behandelt werden, um eine LDL-Cholesterinsenkung von > 50 % zu induzieren und den Zielwert von < 55 mg/dl zu erreichen. Patienten ohne Atheroskleroseerkrankung wird in Abhängigkeit vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren eine Statintherapie mit hoher oder moderater Dosis empfohlen, wobei ebenfalls eine Absenkung um > 50 % vom Ausgangswert und ein Zielwert von < 70 mg/dl angestrebt werden soll.

► **Tab. 4** Lipidzielwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Risikogruppe	Definition	Primäres Ziel	Sekundäre Ziele	
		LDL-Chol	Non-HDL-Chol	ApoB
Sehr hohes Risiko	Nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung und/oder zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren <sup>1</sup> und/oder Endorganschaden <sup>2</sup> oder früh manifester Typ-1-Diabetes mit langer Diabetesdauer (> 20 Jahre)	≥ 50 % Absenkung und Ziel < 55 mg/dl (1,4 mmol/l)* „idealer“ Zielwert und klinisch „gut“ bei < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) <sup>3</sup>	< 85 mg/dl (2,2 mmol/l)	< 65 mg/dl
Hohes Risiko	Ohne nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung, ohne Endorganschaden <sup>2</sup> mit Diabetesdauer > 10 Jahre oder weiteren Risikofaktoren <sup>1</sup>	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und ≥ 50 % Absenkung vom Ausgangswert	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
Moderat erhöhtes Risiko	Junge Patienten mit Typ-1-Diabetes (< 35 Jahre) und Typ-2-Diabetes (< 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre und keinen weiteren Risikofaktoren	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	nicht definiert

Bei Patienten im Alter ≤ 30 Jahren und ohne Hinweise für Gefäßschaden oder Mikroalbuminurie erscheint es vernünftig, mit einer Statintherapie bis zum Lebensalter von 30 Jahren abzuwarten.

<sup>1</sup> Hypertonus, Nikotinabusus, schwere Dyslipoproteinämie.

<sup>2</sup> z. B. Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.

<sup>3</sup> Für Patienten mit nachgewiesener Atheroskleroseerkrankung, die trotz maximaler Statintherapie innerhalb von 2 Jahren ein erneutes Ereignis erleiden, kann ein LDL-Cholesterinziel von < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) erwogen werden.

\* Diese Ergänzung einer klinischen Beurteilung durch die Autorengruppe dieser Praxisempfehlung basiert darauf, dass die Evidenz für eine weitere effektive absolute Risikoreduktion bei Vergleich von LDL-C-Werten unter Behandlung zwischen < 70 mg/dl und < 55 mg/dl noch gering ist und sehr vom individuellen Risiko des Patienten abhängt.

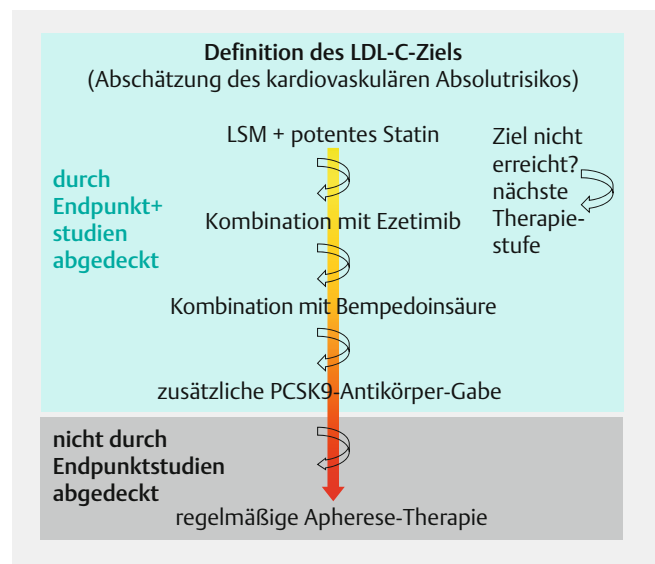
LDL-Chol: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; Non-HDL-Chol: High Density Lipoprotein-Cholesterin; ApoB: Apolipoprotein B.

Die Umsetzung der ADA- wie auch der ESC Empfehlungen führt dazu, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Diabetes mellitus mit Statinen behandelt werden sollte.

Zum Erreichen der oben genannten ESC-Zielwerte stehen Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung (► **Abb. 1**) [10]. Nach Ausschluss oder ggf. Behandlung sekundärer Ursachen einer Hyperlipidämie werden als Therapie der Wahl Statine eingesetzt. Wenn dies trotz ausreichender Dosis nicht genügt, um den individuellen Zielwert zu erreichen, erfolgt in einem nächsten Schritt eine Kombination mit Ezetimib und gegebenenfalls Bempedoinsäure. Eine weitere Therapieoption besteht, insbesondere bei klinischer Progression einer Atheroskleroseerkrankung, in der Kombination mit PCSK9-Inhibitoren.

Da bei vielen Patienten diese Stufentherapie nicht konsequent umgesetzt wird, wird diskutiert, ob bei Patienten mit sehr hohem Risiko primär eine Kombinationstherapie (Statin mit Ezetimib) zum Einsatz kommen soll.

Als weitere lipidsenkende Medikamente stehen seit November 2020 Bempedoinsäure und seit Februar 2021 Inclisiran zur Verfügung. Bempedoinsäure kommt insbesondere bei Patienten mit Statinintoleranz zum Einsatz (in Kombination mit Ezetimib und/oder Statinen), kann aber auch zusätzlich zu hochdosierten Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Inzwischen wurde i.R. einer Endpunktstudie gezeigt, dass sich die Therapie mit Bempedoinsäure bei statinintoleranten Patienten in eine kardio-vaskuläre Risikoreduktion überträgt [11]. Inclisiran stellt eine Alternative zu PCSK9-Antikörpern dar, wobei für Inclisiran bisher keine Endpunktstudie vorliegt. Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) müssen PCSK9-Inhibitoren und Inclisiran



► **Abb. 1** Therapiealgorithmus zu Erreichung der LDL-Cholesterinzielwerte. Seit 11/2020, bzw. 2/2021 stehen Bempedoinsäure und Inclisiran zur Verfügung. Bempedoinsäure kann alleine oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern eingesetzt werden; Inclisiran stellt eine Alternative zu PCSK9-Antikörpern dar. LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; LSM: Lifestyle modification; PCSK9: Proprotein-Conwertase-Subtilisin/Kexin Typ 9.

► **Tab. 5** Therapiestrategien bei erhöhten Triglyzeriden. Daten nach [13].

Maßnahme	Kommentar
LDL-Cholesterin Zielwerterreichung	Immer; dazu ist normalerweise Statingabe notwendig.
Non-HDL-Zielwerterreichung	Wenn möglich; dazu entweder weitere LDL-Cholesterin-Absenkung oder Absenkung von VLDL-/Remnant-Cholesterin (und damit Triglyzeridabsenkung).
Lebensstilmaßnahmen	Immer, da dadurch meist die Hypertriglyzeridämie deutlich verbessert werden kann.
Blutzuckereinstellung	Immer, da dadurch meist die Hypertriglyzeridämie deutlich verbessert werden kann.
Fibrate	Einzelabwägung, evtl. nach Erreichung der LDL-Cholesterin-Zielwerte bei sehr hohem Risiko und weiter bestehender Hypertriglyzeridämie; <sup>1</sup> zurückhaltender Einsatz, da keine positiven Endpunktstudien in Kombination mit Statinen; cave: erhöhte Myopathiegefahr bei Kombination mit Statinen. Dies betrifft insbesondere Kombinationen mit Gemfibrozil, wohingegen bei Kombinationen mit Fenofibrat keine erhöhte Myopathiehäufigkeit beobachtet wird.
Hochdosierte Eicosapentaensäure	In Deutschland nicht verfügbar. Einzelabwägung, nach Erreichung der LDL-Cholesterin-Zielwerte bei sehr hohem Risiko und weiter bestehender Hypertriglyzeridämie. In einer Studie wurde eine Risikoreduktion unabhängig vom Ausgangstriglyceridwert und unabhängig von dem unter EPA Therapie erreichten Triglyceridwert gezeigt.
MCT-Fette	Als diätetischer Fettersatz bei sehr hohen Triglyzeridwerten.

<sup>1</sup> Bei wiederholten Nüchtern-Triglyzeridwerten >500 mg/dl (5,7 mmol/l) sollte ein Therapieversuch mit Fibraten und/oder hochdosierten Omega-3-Fettsäuren unternommen werden, um das Risiko für eine akute Pankreatitis zu reduzieren. EPA: Eicosapentaensäure; MCT: Mittelkettige Triglyceride.

durch einen Internisten mit Schwerpunktbezeichnung für Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Angiologie oder eine spezielle Lipidambulanz indiziert werden und können dann durch den Hausarzt weiter verschrieben werden. Als Ultima-Ratio-Therapie kann die regelmäßige Lipoproteinapherese eingesetzt werden. Diese kommt erst nach Ausreizen aller diätetischer und medikamentöser Ansätze zum Einsatz und benötigt ein gesondertes Antragsverfahren. Wird klinisch die Indikation zur Lipoprotein-Apherese gestellt, dann ist laut Beschluss des G-BA alternativ die Gabe eines PCSK9-Inhibitors indiziert und wirtschaftlich. Bei Patienten, die sich bereits primär zur Senkung des LDL-Cholesterins in der Lipoprotein-Apherese befinden, sollte durch die Gabe eines PCSK9-Antikörpers die Apheresefrequenz reduziert und sogar die Beendigung dieses Therapiekonzepts angestrebt werden [12].

## Therapiestrategien bei erhöhten Triglyzeriden

Bei Hypertriglyzeridämie sowie zur Senkung der Triglyzeride bei kombinierter Hyperlipidämie stehen Lebensstilmaßnahmen sowie die Blutzuckereinstellung im Vordergrund [1]. Der Einsatz von Fibraten zur weiteren Absenkung deutlich erhöhter Triglyzeridwerte muss individuell entschieden werden, da Endpunktstudien in Kombination mit Statinen keinen kardiovaskulären Nutzen gezeigt haben (► **Tab. 5**) [14].

Hinsichtlich der Gabe von Omega-3-Fettsäuren muss zwischen einer niedrig-dosierten Gabe (1 g/d) von Omega-3-Fettsäuren (keine Risikoreduktion), einer höher dosierten Gabe (2–4 g/d) von Eicosapentaensäure (EPA) in Kombination mit Docosahexaensäure (DHA) (Reduktion Triglyceride, aber keine Risikoreduktion) und einer hochdosierter Gabe von EPA (Risikoreduktion) unterschieden werden [15]. Durch die Gabe von hoch-dosierter EPA

wurde das Risiko für kardio-vaskuläre Ereignisse unabhängig von der Höhe der Ausgangstriglyceride und unabhängig vom erreichten Triglyceridspiegel unter Therapie reduziert. Allerdings ist das i.R. der Studie eingesetzte Präparat in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

## Therapiestrategien bei Sondersituationen

### Erhöhte Lipoprotein(a)-Werte

Erhöhte Lipoprotein(a)-Werte (oder auch niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel) können zurzeit nicht gezielt medikamentös beeinflusst werden, daher ist in diesen Fällen das übrige Risikoprofil zu optimieren. So sollte z. B. eine optimale Einstellung des LDL-Cholesterins angestrebt werden. Bei deutlich erhöhten Lipoprotein(a)-Werten (>60 mg/dl/ca 150 nmol/l) und Nachweis einer progredienten Atheroskleroseerkrankung trotz optimaler Kontrolle aller anderen Risikofaktoren über ein Jahr kann eine regelmäßige Lipoproteinapherese zur Absenkung erhöhter Lipoprotein(a)-Werte erwogen werden.

### Statinintoleranz

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Statinintoleranz sollte ähnlich vorgegangen werden wie bei Patienten ohne Diabetes und Statinintoleranz. Es sollten mindestens 2 verschiedene Statine eingesetzt werden, bevor eine Statinintoleranz diagnostiziert wird (Ausnahme: Rhabdomyolyse auf ein Statin – dann sollte ein zweites Statin nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden). Bei vielen Patienten ist es möglich, eine niedrige Statindosis in Kombination mit Ezetimib einzusetzen und so den LDL-Cholesterin-Wert signifikant zu reduzieren. Als weitere Therapieoption steht inzwischen Bempedoinsäure zur Verfügung, welches ähnlich wie Statine die Choleste-



rinbiosynthese hemmt, allerdings nur in der Leber wirkt, weshalb Myopathien deutlich seltener sind. PCSK9-Inhibitoren werden von Patienten mit Statintoleranz in hohem Prozentsatz vertragen und können bei Patienten mit sehr hohem Risiko und deutlicher Distanz zum Zielwert eingesetzt werden. Versorgungsdaten aus Deutschland zeigen, dass PCSK9-Inhibitoren zu 70–80 % bei Patienten mit Statintoleranz eingesetzt werden.

## Schwere Hypertriglyzeridämie

Bei Triglyzeridwerten über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) ist das Risiko für eine akute Pankreatitis deutlich erhöht [13]. Mit einer konsequenten Umsetzung von Lebensstilmaßnahmen (Alkoholkarenz, weitgehender Verzicht auf schnell verstoffwechselbare Kohlenhydrate) und einer strengen Blutzuckereinstellung gelingt es meist, die Werte deutlich abzusenken. Um das Pankreatitisrisiko bei schweren Hypertriglyzeridämien zu minimieren, können Fibrate und/oder hochdosiert Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden, die die Triglyzeridwerte deutlich reduzieren. Statine in hoher Dosierung können Triglyzeridkonzentrationen etwas absenken, dies reicht jedoch meist nicht aus um eine schwere Hypertriglyzeridämie zu behandeln. Kommt es bei Triglyzeridkonzentrationen über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) zu einer akuten Pankreatitis, stellt die Plasmapherese eine Behandlungsoption dar, um die Triglyzeridkonzentration rasch abzusenken [16]. Weitere Behandlungsoptionen stellen die Gabe von Heparin und/oder Insulin (Aktivierung der Lipoproteinlipase) und Nahrungskarenz dar. Im Intervall kann, insbesondere bei sehr hohen Triglyzeridwerten ein diätetischer Ersatz von Nahrungsfetten durch MCT-Fette versucht werden. Bei sehr schweren Hypertriglyzeridämien im Rahmen eines Familiären Chylomikronämiesyndroms (genetischer Nachweis notwendig) kann das die Synthese von Apolipoprotein-CIII hemmende Antisense-Oligonucleotid Volanesorsen eingesetzt werden.

## Fazit

Kardiovaskuläre Ereignisse sind ein wesentlicher Grund für verfrühte Sterblichkeit und Multimorbidität der von Diabetes betroffenen Menschen. Die risikostratifizierte patientenbezogene LDL-Cholesterin-Senkung ist ein evidenzbasierter wichtiger integraler Bestandteil einer Diabetestherapie und kann die klinische Prognose unserer Patienten verbessern. Dabei stellt die hochdosierte Statintherapie ggf. in Kombination mit Ezetimib die wichtigste medikamentöse Maßnahme dar. Bei moderater Hypertriglyzeridämie stehen Lebensstilmaßnahmen und Blutzuckereinstellung im Vordergrund, da Fibrate und die zur Verfügung stehenden Omega-3-Fettsäure Präparate keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen konnten. Als sekundäres Ziel sollte auf die Non-HDL-Cholesterin Konzentration geachtet werden. Bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit Werten über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) senken Lebensstilmaßnahmen (Alkoholkarenz, weitgehender Verzicht auf schnell verstoffwechselbare Kohlenhydrate), Blutzuckereinstellung und eventuell zusätzlich Fibrate und/oder hochdosiert Omega-3-Fettsäuren die Triglyzeridkonzentration und damit das Pankreatitisrisiko deutlich.

## Gesellschaftsvertreter

K.G. Parhofer und D. Müller-Wieland vertreten die DDG.  
A.L. Birkenfeld vertritt die AG Diabetes und Herz.  
W. Krone und M. Merkel vertreten die DGE.  
M. Lehrke, N. Marx, K.S. Schütt und A. Zirlik vertreten die AG Herz und Diabetes der DGK.  
N. Marx, W. Krone, D. Müller-Wieland vertreten die AG Herz-Hormone-Diabetes der DGK-DGE-DDG.

## Interessenkonflikt

K.G.P. erhielt Vortragshonorare, Honorare für Advisory Board Tätigkeit, Honorare für DMC-Tätigkeit und/oder Forschungsunterstützung von folgenden Unternehmen: Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Dr. Schär, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, SOBI und Ultragenyx.  
A.L.B. erhielt Vortragshonorare von Amgen, MSD und Sanofi.  
W.K. hat keinen Interessenkonflikt.  
M.L. hat Forschungsgelder für experimentelle und klinische Studien von Boehringer Ingelheim und MSD erhalten; er fungierte als Berater für Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk, Amgen und Bayer sowie als Redner für Boehringer Ingelheim Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk and Bayer.  
N.M. hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk fungiert. Sämtliche Honorare /sind an die Uniklinik Aachen gegangen und NM hat für seine Tätigkeit keine persönlichen Honorare erhalten. Darüber hinaus hat die Uniklinik Aachen Honorare für die Leitung klinischer Studien von Boehringer Ingelheim und NovoNordisk erhalten.  
M.M. erhielt Honorare für Vorträge oder Beratung von Sanofi; Amgen; Lilly; MSD; Berlin-Chemie; Novartis; Astra; Biomarin; Akcea; Sobi; Daiichi-Sankyo; Gilead; Novo; Pfizer; Amarin, Recordati; Ultragenyx.  
K.S. hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, OmniaMed, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Amgen, Bayer, Böhlinger Ingelheim und Lilly fungiert. KS hat ferner ein Forschungsprojekt durchgeführt, das von Boehringer Ingelheim unterstützt wurde.  
A.Z. erhielt Honorare für Vorträge von Bayer Health Care, Astra Zeneca, Medtronic, ResMed, Boehringer Ingelheim, Rigel, Sanofi Aventis, Pfizer, Janssen-Cilag, Novartis, Bristol Myers Squibb, Thoratec, Abiomed, Daiichi Sankyo, Abbott, Cardiac Dimensions; er fungierte als Berater bei Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Rigel, Cardioentis, Medscape, Stealth Peptides, Sanofi Aventis, Medtronic, Novartis.  
D.M.W. erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen der Firmen Amarin, Amgen, AstraZeneca, Böhlinger Ingelheim, Dichii-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi.

## Literatur

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188
- [2] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. J Clin Lipidol 2015; 9: 129–169
- [3] Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol 2015; 9: S1–S122.e1
- [4] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines

- for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease – Executive Summary. Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract* 2017; 23: 479–497
- [5] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S158–S190
- [6] Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523
- [7] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952
- [8] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944–1958
- [9] Sniderman AD, De Graaf J, Couture P et al. Regulation of plasma LDL: the apoB paradigm. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 333–339
- [10] Parhofer KG. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 261–268
- [11] Nissen SE et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353–1364
- [12] Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3588–3595
- [13] Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 825–832
- [14] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart CC et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923–1934
- [15] Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22
- [16] Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7 (Suppl 1): 31–35

# Diabetes mellitus und Herz

## Autoren

Katharina Schütt<sup>1</sup>, Thomas Forst<sup>2</sup>, Andreas L. Birkenfeld<sup>3, 4</sup>, Andreas Zirlik<sup>5</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>1</sup>, Nikolaus Marx<sup>1</sup>

## Institute

- 1 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Deutschland
- 2 CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 4 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin – Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S337–S341

DOI 10.1055/a-2076-0175

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023;

18 (Suppl 2): S337-S341. doi: 10.1055/a-2076-0175

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt

den folgenden Artikel: Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL.

Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S323–S326.

doi: 10.1055/a-1901-0646

## Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Katharina Schütt

Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und

Internistische Intensivmedizin

Uniklinik Aachen, RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30,

52074 Aachen, Deutschland

kschuett@ukaachen.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Kürzlich hat eine weitere große kardiovaskuläre Outcome-Studien, DELIVER, mit dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin, bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion größer 40 % gezeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin den kombinierten Endpunkt der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert. Vorgegebene Subgruppenanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne DM.

**Begründung:** Relevante Neuzulassung zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion > 40 %

**Stützende Quellenangabe:** [20]

**Neuerung 2:** Zwei Studien (FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD) untersuchten die Wirkung des neuartigen nicht-steroidalen Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten Finerenon bei Patienten mit Diabetes, CKD und Albuminurie. In beiden Studien

reduzierte Finerenon im Vergleich zu Placebo das Risiko von Nierenversagen und kardiovaskulären Ereignissen. Eine prä-spezifizierte Analyse beider Studien gemeinsam (FIDELITY), zeigte bei 13 171 Patienten, dass Finerenon in Kombination mit einer optimierten RAS-Blockade das Risiko des zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 14% reduzierte, wobei die Wirkung hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz getrieben wurde, obwohl Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion in diesen Studien ausgeschlossen waren. Ob Finerenon Herzinsuffizienz Endpunkte bei Patienten mit HFpEF reduzieren kann, wird gegenwärtig in einer großen kardiovaskulären Endpunktstudie untersucht (FINARTS-HF; NCT04435626).

**Begründung:** Neue Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Diabetes und CKD mit positivem Effekt auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

**Stützende Quellenangabe:** [21–23]

## Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen mit ihren Folgeerscheinungen akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod. So verliert z. B. auch gegenwärtig ein heute 60-jähriger diabetischer Mann 6 Lebensjahre im Vergleich zu einem gleichaltrigen nicht diabetischen Mann, und der 60-Jährige mit Diabetes und stattgehabtem Herzinfarkt verliert 12 Lebensjahre [2]. Diese Daten verdeutlichen die Notwendigkeit einer gezielten Risikostratifizierung von Patienten mit Diabetes und einer konsequenten Behandlung von Diabetes, assoziierten Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen.

Patienten mit Diabetes mellitus sollten bzgl. ihres kardiovaskulären Risikos kategorisiert werden in solche mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, hohem kardiovaskulärem Risiko und moderatem kardiovaskulärem Risiko [3].

### Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko

Diabetes mellitus und bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, oder Endorganschaden, oder  $\geq 3$  Risikofaktoren oder einer Diabetesdauer  $> 20$  Jahre

### Hohes kardiovaskuläres Risiko

Diabetes mellitus mit einer Diabetesdauer  $\geq 10$  Jahre ohne Endorganschaden, aber einem zusätzlichen Risikofaktor

### Moderates kardiovaskuläres Risiko

Junge Patienten (Typ-1-Diabetes  $< 35$  Jahre; Typ-2-Diabetes  $< 50$  Jahre) mit einer Diabetesdauer  $< 10$  Jahre ohne andere Risikofaktoren

### Weitere Risikostratifizierung

Neben der Diagnostik zur o. a. Risikostratifizierung sollten Patienten mit Diabetes und Hypertonie oder dem klinischen Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung ein Ruhe-EKG erhalten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine überzeugenden Daten, bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus weitergehende bildgebende Verfahren wie Echokardiografie, Stress-Echokardiografie, Szintigrafie oder MRT einzusetzen. In der klinischen Routine sollte im Rahmen der Risikostratifizierung keine Bestimmung von zirkulierenden Biomarkern durchgeführt werden.

## Kardiovaskuläre Risikoreduktion

Für die Empfehlungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der Diabetesbehandlung wird auf die DDG-Praxisempfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes (s. S. S65–S92) und zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (s. S. S160–S165) verwiesen. An dieser Stelle werden deswegen nur prinzipielle Aussagen aufgeführt:

- Patienten mit Diabetes sollten eine strukturierte Beratung zur Beendigung des Rauchens erhalten. Für Patienten mit Diabetes wird eine mediterrane Diät, angereichert mit vielfach ungesättigten sowie einfach ungesättigten Fettsäuren, empfohlen.

Patienten mit Diabetes sollten mindestens 150 Minuten/Woche moderate bis anstrengende körperliche Aktivität durchführen.

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert für Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin  $< 55$  mg/dl und eine mind. 50 %ige -Cholesterin-Reduktion empfohlen; bei hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert  $< 70$  mg/dl und eine mindestens 50 %ige -Cholesterin-Reduktion empfohlen. Bei moderatem Risiko wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf  $< 100$  mg/dl empfohlen.
- Die Gabe von Aspirin (100 mg/Tag) wird zur Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Im Rahmen der Primärprävention sollten Patienten mit Diabetes keine die Thrombozytenaggregation hemmende Therapie erhalten. Die Thrombozytenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom und/oder Koronarintervention (Dauer der dualen Plättchenhemmung etc.) sollte mit dem behandelnden Kardiologen abgestimmt werden.
- Entsprechend der Leitlinie der Europäischen Kardiologengesellschaft sollten Patienten mit Diabetes mellitus einen systolischen Zielblutdruck von 130 mmHg haben. Wenn möglich sollten systolische Werte  $< 130$  mmHg angestrebt werden. Das diastolische Blutdruckziel liegt bei  $< 80$  mmHg. Eine Blutdruckeinstellung  $< 120/70$  mmHg sollte vermieden werden.
- Bei der Blutzuckereinstellung sollte bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung entsprechend der Empfehlungen zum Typ-2-Diabetes vorgegangen werden; bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sollten unbedingt Hypoglykämien vermieden und Therapiestrategien mit nachgewiesenem Nutzen in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bevorzugt eingesetzt werden. Daher sollten auf dem Boden der Ergebnisse der großen kardiovaskulären Endpunktstudien bei Vorliegen eines Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. einem hohen/sehr hohen kardiovaskulärem Risiko GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder SGLT-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Ereignisreduktion zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zur Reduktion der Mortalität eingesetzt werden.

## Diabetes und koronare Herzerkrankung

Alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollten auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus hin untersucht werden (siehe Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus, s. S. S9–S17). Aus prognostischer Indikation sollten Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung eine Thrombozytenaggregationshemmung, eine ACE-Hemmer-Therapie und eine lipidsenkende Therapie mit Statinen erhalten. Im ersten Jahr nach Myokardinfarkt führt die Gabe eines Betablockers zusätzlich zur Verbesserung der Prognose, wobei dieser Effekt im weiteren zeitlichen Verlauf abnimmt. In Bezug auf die antidiabetische Therapie konnte für Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-Major Adverse Cardiac Event (MACE) durch Empagliflozin [4] oder Canagliflozin [5] gegenüber Placebo gezeigt werden. Zusätzlich reduzierte Empagliflozin signifikant die Gesamtmortalität [3]. In DECLARE zeigte sich hier kein signifikanter Effekt für Dapagliflozin vs. Placebo [6]. Von entscheidender Bedeutung je-

► **Tab. 1** Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Untersuchungsbefund <sup>a</sup>	Symptome ± Untersuchungsbefund <sup>a</sup>	Symptome ± Untersuchungsbefund <sup>a</sup>
	2	LVEF ≤ 40 %	LVEF 41–49 % <sup>b</sup>	LVEF ≥ 50 %
	3	–	–	Objektive Hinweise auf strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die auf eine diastolische LV-Dysfunktion/erhöhte LV-Füllungsdrücke hindeuten, einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide <sup>c</sup>

<sup>a</sup> In Frühstadien der HF (insbesondere bei HFpEF) und bei optimal behandelten Patienten können die Untersuchungsbefunde fehlen.

<sup>b</sup> Das Vorliegen anderer Untersuchungsbefunde einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. Vergrößerung des linken Vorhofs, LV-Hypertrophie oder echokardiographischer Nachweis einer gestörten LV-Füllung) macht die Diagnose einer HFmrEF wahrscheinlicher.

<sup>c</sup> Für die Diagnose von HFpEF gilt: Je mehr Anomalien vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit von HFpEF.  
LVEF: Left ventricular ejection fraction.

doch scheint für die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien jedoch weniger die einzelne Substanz als die Patientenpopulation zu sein. In gleicher Weise zeigten sich in LEADER mit Tiraglutide [7], in SUSTAIN-6 Semaglutide [8], in HARMONY mit Albiglutide [9], in REWIND mit Dulaglutide [10] sowie in PIONEER-6 [11] mit oralem Semaglutide vs. Placebo eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MA-CE-Endpunktes. Darüber hinaus konnte Tiraglutide und orales Semaglutid vs. Placebo in der LEADER-Studie bzw. PIONEER 6 Studie die Gesamtmortalität reduzieren. Die Gabe von Semaglutid führte zur signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [12]. Vor dem Hintergrund dieser Daten sollte eine Therapie mit einer dieser Substanzen integraler Bestandteil der blutzuckersenkenden Therapie bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen sein.

Bei Vorliegen von interventions-/operationsbedürftigen Koronarstenosen unterscheidet sich die Therapie der koronaren Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes nicht von der Therapie bei Patienten ohne Diabetes. Bei komplexen Koronarbefunden mit Mehrgefäßerkrankung und niedriger perioperativer Mortalität scheint die Bypass-Operation der Koronarintervention überlegen zu sein. Die Entscheidung über das durchzuführende Revaskularisationsverfahren (Koronarintervention oder Bypass-Operation) sollte bei komplexer koronarer Herzerkrankung stets im interdisziplinären Herzteam gefällt werden.

## Diabetes und Herzinsuffizienz

Epidemiologische und klinische Daten der letzten Jahre konnten zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz haben und dass die Prognose von Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz deutlich schlechter ist als die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes [13, 14]. Nach Empfehlung der Europäischen Kardiologischen Leitlinie werden Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) unterschieden (► **Tab. 1**) [15]. Prinzi-

piell lässt sich sagen, dass die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufweisen. Bei Patienten mit HFrEF unterscheidet sich die Therapie der Herzinsuffizienz nicht zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Dies gilt sowohl für die medikamentöse als auch in Bezug auf die Device-Therapie (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator [ICD], kardiale Resynchronisationstherapie [CRT]). Medikamentös wird die HFrEF standardmäßig mit einer Vierfachttherapie bestehend aus ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI),  $\beta$ -Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) und SGLT2-Inhibitor behandelt. Die Hinzunahme der SGLT2-Inhibitoren zur initialen Herzinsuffizienztherapie beruht auf den Daten der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced-Studien, die beide bei Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes durchgeführt wurden. Die Gabe von Dapagliflozin bzw. Empagliflozin führte unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus bei Patienten mit HFrEF zu einer signifikanten Reduktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz, des kardiovaskulären Todes oder der Gesamtmortalität [16–18]. Auf dem Boden dieser Daten sind beide Substanzen zur Behandlung der HFrEF zugelassen.

Für Patienten mit HFpEF und HFmrEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] >40 %) existierten lange keine Daten, die eine Verbesserung der Prognose der Patienten sicher belegten. Kürzlich haben 2 große kardiovaskuläre Outcome-Studien, EMPEROR-preserved [1] und DELIVER [20], mit den SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin beziehungsweise Dapagliflozin, bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion größer 40 % gezeigt, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren den kombinierten Endpunkt der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert. Vorgegebene Subgruppenanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus [1]. Auf dem Boden dieser Daten sind Empagliflozin und Dapagliflozin nun zur Therapie der Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion zugelassen. Zusätzlich zur Gabe des SGLT2-Inhibitors sollten die Patienten weiterhin eine symptomatische Therapie – z. B. die Gabe von Diuretika – und eine Therapie der Komorbiditäten – z. B. Einstel-

► **Tab. 2** Ansatz, basierend auf Risikofaktoren, ausgedrückt als Punktesystem mit dem Akronym CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score.

Risikofaktor	Score
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung <sup>1</sup>	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Anmerkung: Da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden kann, beträgt der maximale Score 9.

<sup>1</sup> Z. n. Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque.

lung des arteriellen Hypertonus – erhalten. Zusätzlich gilt bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz zu beachten, dass aufgrund des erhöhten Risikos einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz Glitazone sowie der DPP4-Inhibitor Saxagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert sind.

Zwei Studien (FIGARO-DKD [21] und FIDELIO-DKD [22]) untersuchten die Wirkung des neuartigen nicht-steroidalen Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten Finerenon bei Patienten mit Diabetes, CKD und Albuminurie. In beiden Studien reduzierte Finerenon im Vergleich zu Placebo das Risiko von Nierenversagen und kardiovaskulären Ereignissen. Eine präspezifizierte Analyse beider Studien gemeinsam (FIDELITY), zeigte bei 13 171 Patienten, dass Finerenon in Kombination mit einer optimierten RAS-Blockade das Risiko des zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 14 % reduzierte, wobei die Wirkung hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz getrieben wurde, obwohl Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion in diesen Studien ausgeschlossen waren [23]. Ob Finerenon Herzinsuffizienz Endpunkte bei Patienten mit HFpEF reduzieren kann, wird gegenwärtig in einer großen kardiovaskulären Endpunktstudie untersucht (FINARTS-HF; NCT04435626).

## Diabetes und Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist ein separater Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern. Sämtliche Patienten mit Vorhofflimmern sollten in Bezug auf ihr Thromboembolierisiko mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (► **Tab. 2**) risikostratifiziert werden und dementsprechend eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und neue orale Anti-

koagulanzen (NOAKs) erhalten [19]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine Daten, die einen prognostischen Vorteil einer Rhythmisierung (Kardioversion in den Sinusrhythmus) oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zeigen. Diesbezüglich ist das Vorgehen bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar.

## Interessenkonflikt

KS hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, OmniaMed, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisc und MSD durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Amgen, Bayer, Böhlinger Ingelheim und Lilly fungiert.

DMW hat Vorträge und Beratungen für Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, NovoNordisc und Sanofi-Aventis durchgeführt. NM hat Vorträge gehalten für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisc;

NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim und MSD unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisc, Lilly und Bayer fungiert.

ALB hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, NovoNordisc und MSD durchgeführt und als Berater für Böhlinger Ingelheim, AstraZeneca und NovoNordisc fungiert.

AZ war als Consultant tätig für: Bayer Health Care; Boehringer Ingelheim; Rigil; Cardioentis; Medscape; Stealth Peptides; Sanofi Aventis; Medtronic; Novartis. Er erhielt Honorare von: Bayer Health Care; AstraZeneca; Medtronic; ResMed; Boehringer Ingelheim; Rigil; Sanofi Aventis; Pfizer; Janssen-Cilag; Novartis; Bristol Myers Squibb; Thoratec; Abiomed; Daiichi Sankyo; Abbott; Cardiac Dimensions.

TF hat folgende Interessenkonflikte: Speaker Panel: Abbott; AstraZeneca; Böhlinger Ingelheim, Berlin Chemie; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis, Novo Nordisc; Sanofi. Advisory Panel: AstraZeneca; Bayer; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; Novo Nordisc; Pfizer; Sanofi; Bayer; Roche; Eyesense

## Literatur

- [1] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461
- [2] Di Angelantonio E, Kaptoge S. Emerging Risk Factors C et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60
- [3] Consentino FF, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323
- [4] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373
- [5] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
- [6] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–357
- [7] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [8] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [9] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529
- [10] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130

- [11] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851
- [12] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [13] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879–1884
- [14] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377–1385
- [15] McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726
- [16] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008
- [17] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424
- [18] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819–829
- [19] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962
- [20] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett BE et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–1098
- [21] Pitt B, Filippatos GD, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252–2263
- [22] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219–2229
- [23] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474–484

# Nephropathie bei Diabetes

## Autorinnen/Autoren

Ludwig Merker<sup>1</sup>, Thomas Ebert<sup>2</sup>, Erwin Schleicher<sup>3</sup>, Martina Guthoff<sup>4</sup>, Berend Isermann<sup>5</sup>

## Institute

- 1 Diabetologie im MVZ am Park Ville d'Eu, Haan, Deutschland
- 2 Medizinische Klinik III – Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
- 3 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor; Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik IV, Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 5 Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S342–S347

DOI 10.1055/a-2076-0202

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S342–S347. doi: 10.1055/a-2076-0202

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Merker L, Bautsch B-W, Ebert T et al. Nephropathie bei Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S327–S331. doi: 10.1055/a-1908-0801

## Korrespondenzadresse

Dr. Ludwig Merker

Diabetologie im MVZ am Park Ville d'Eu, 42781 Haan, Deutschland

diabetes@luckycloud.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Überblick zur Diagnostik und den daraus resultierenden Maßnahmen bei Menschen mit Diabetes und CKD

**Begründung:** Neue Leitlinien

**Stützende Quellenangabe:** [3, 4]

**Neuerung 2:** Neues Therapiekapitel zur gezielten medikamentösen Progressionshemmung

**Begründung:** Neue Zulassungen in Deutschland sowie neuere Daten zu SGLT2-Hemmern

**Stützende Quellenangabe:** (u. a.) [16]

**Neuerung 3:** Einsatz von Finerenon als nichtsteroidaler Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist bei Typ-2-Diabetes und CKD

**Begründung:** Neue Zulassung in Deutschland

**Stützende Quellenangabe:** [17]

**Neuerung 4:** Aktualisierte Übersicht zur Zulassung von Antidiabetika bei chronischer Niereninsuffizienz in Deutschland

**Begründung:** Neue Zulassungen in Deutschland, neue Therapieprinzipien

**Stützende Quellenangabe:** (u. a.) [16]

## Vorbemerkung

Menschen mit Diabetes, die von einer Nierenschädigung betroffen sind, haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dies erfordert eine frühzeitige Diagnosestellung, eine konsequente und zielwertorientierte Therapie des Diabetes, der arteriellen Hypertonie sowie aller Begleiterkrankungen und eine frühzeitige, enge und Patient\*innen-zentrierte Kooperation zwischen Allgemeinmedizin, Diabetologie, Nephrologie und Kardiologie.

## Definition

Unter Nephropathie bei Diabetes werden alle Formen der Nierenschädigung verstanden, die im zeitlichen oder ursächlichen Zusammenhang mit einem Diabetes auftreten können. Im Verlauf der Erkrankungen kann es zu einer Veränderung der Ausscheidung von Eiweiß (primär Albumin, aber auch andere Proteine) im Urin, zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erkennbar an einer Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), sowie zur Entwicklung und/oder Verstärkung von mit Diabetes assoziierten Begleiterkrankungen wie zum Beispiel arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen kommen.

Die Entwicklung eines Nierenschadens bei Typ-1-Diabetes verläuft typischerweise in 5 Stadien [1]. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes kann sich der Nierenschaden abweichend entwickeln und Nierenbiopsiestudien konnten eine hohe Rate an nicht diabetes-



				Albuminurie-Stadien, Beschreibung und Ausmaß (mg/g)		
				A1	A2	A3
				normaler bis leichter Anstieg	moderater Anstieg, Mikroalbuminurie	starker Anstieg, Makroalbuminurie
				<30	30–300	>300
eGFR-Kategorien, Beschreibung und Ausmaß (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normal oder hoch	90			
	G2	leichte Reduktion	60–89			
	G3a	leichte bis moderate Reduktion	45–59			
	G3b	moderate bis starke Reduktion	30–44			
	G4	starke Reduktion	15–29			
	G5	Nierenversagen	<15			

► **Abb. 1** Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gemäß KDIGO [2]. Farblich markiert ist das Risiko für einen ungünstigen Verlauf (grün: niedriges Risiko [wenn keine Marker von chronischen Nierenerkrankungen vorhanden sind, keine CKD]; hellorange: moderat erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; dunkelrot: sehr hohes Risiko). CKD: Chronic Kidney Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

assoziierten Veränderungen nachweisen. Insofern klassifiziert man das Ausmaß der Nierenschädigung unabhängig von der Grunderkrankung nach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (► **Abb. 1**) durch Bestimmung der eGFR sowie des Ausmaßes der Albuminurie, gemessen am Verhältnis von Urin-Albumin zu Urin-Kreatinin (Albumin-Kreatinin-Ratio, ACR) [2]. Die Albuminurie ist ein wichtiger prognostischer Parameter für das Voranschreiten einer Nierenfunktionseinschränkung und wird in 3 „A“-Stadien unterteilt; das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung wird als eGFR in 6 „G“-Stadien unterteilt (► **Abb. 1**). Die Bestimmung der ACR kann auch zur Beurteilung eines Therapieansprechens genutzt werden.

## Screening, Untersuchung und Diagnosestellung

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte mindestens jährlich, beginnend 5 Jahre nach Diagnosestellung, das Screening erfolgen, bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mindestens jährlich, beginnend mit der Diagnosestellung. Dieses Screening erfolgt durch Untersuchung des Spoturins (Bestimmung der ACR) und des Blutes (Bestimmung der eGFR) [3]. Wichtig ist das Verhältnis von Urin-Albumin zu Urin-Kreatinin (ACR), welches eine standardisierte und Harnkonzentrations-unabhängige Bestimmung des Ausmaßes der Albuminurie ermöglicht. Zuvor empfiehlt sich zum Ausschluss von Störfaktoren, wie z. B. einer Harnwegsinfektion, die Durchführung eines Urin-Mehrfelder-Streifen-Tests. Bei unklarem oder pathologischem Ergebnis wird eine wiederholte Bestimmung, zum Beispiel in 3-monatigen Abständen, zur Validierung angeraten. Die Bestimmung der eGFR erfolgt heute in der Regel nach der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) oder ersatzweise nach der MDRD-Formel (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease). Auch die Bestimmung des Cystatin C im Serum kann genutzt werden. Limitationen aller Schätzformeln sind unter anderem erhebliches Übergewicht oder Untergewicht, hohes Lebensalter, aber auch eine sich rasch ändernde Nierenfunktion.

## Differenzialdiagnose

Nicht jeder von Diabetes Betroffene hat bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion und/oder einer Albuminurie einen durch Diabetes verursachten Nierenschaden. Engmaschige Befundkontrollen und die Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen und/oder eine nephrologische Vorstellung sind erforderlich:

- bei plötzlich auftretender hoher Proteinurie,
- bei rasch zunehmender Proteinurie,
- bei raschem Abfall der eGFR bzw. bei Anstieg des Kreatinins oder Cystatin C im Serum,
- bei pathologischem Urinstreifentest, insbesondere Nachweis von Erythrozyten und/oder Leukozyten,
- bei Diabetesdauer ≤ 5 Jahre bei Menschen mit Typ-1-Diabetes,
- bei auffälligen sonografischen Veränderungen der Nieren, asymmetrischer Nierengröße, einseitiger Verkleinerung etc.
- Bei Patient\*innen ohne Albuminurie oder Proteinurie kann eine hypertensive Nephropathie vorliegen;
  - bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen (siehe Kapitel Blutdruck).

## Ergänzende Diagnostik

- Untersuchung des Pulsstatus, insbesondere im Bereich der Füße, Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes, gegebenenfalls Gefäß-doppleruntersuchung
- Langzeit-Blutdruckmessung
- Elektrokardiogramm (EKG) und/oder Ergometrie
- Fundoskopie
- Bestimmung des Lipidstatus, insbesondere Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (gemessen), non-High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und einmalig Lipoprotein(a) (Lp[a])

## Prophylaxe und Progressionshemmung des Nierenschadens

Die Modifikation des Lebensstils kann einen günstigen Einfluss auf die Entwicklung als auch Progression eines Nierenschadens haben, zum Beispiel durch

- Nichtrauchen [4],
- Reduktion des Salzkonsums auf maximal 5 g NaCl/Tag (entspricht 2 g Na/Tag) [4],
- regelmäßige körperliche Betätigung, Ziel 150 Minuten/Woche [4],
- Gewichtsreduktion bei Vorliegen einer Adipositas [4],
- gegebenenfalls Normalisierung einer erhöhten Eiweißaufnahme (Ziel 0,8 g Protein/kg Körper-Ziel-Gewicht/Tag bei Menschen mit CKD ohne Dialysetherapie) [4].

Allgemeinmaßnahmen in der alltäglichen Diagnostik und/oder Therapie:

- differenzierte Indikationsstellung bei der Anwendung von Kontrastmitteln in der Radiologie,
- Vermeidung der Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika,
- antibiotische Therapie von symptomatischen Harnwegsinfekten,
- Dosisanpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion und Beachtung der Gefahr der Kumulation und Interaktion von Medikamenten bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Neben den erwähnten Lebensstiländerungen und Allgemeinmaßnahmen können frühzeitige und konsequente therapeutische Maßnahmen die Entwicklung und/oder Verschlechterung eines Nierenschadens günstig beeinflussen durch

- zielwertorientierte Blutdrucktherapie (siehe Kapitel „Therapie des Blutdrucks“),
- zielwertorientierte Diabetestherapie (siehe Kapitel „Therapie des Diabetes“),
- zielwertorientierte Lipidtherapie (siehe Kapitel „Therapie der Dyslipidämie“),
- gezielte medikamentöse Progressionshemmung (siehe Kapitel „Medikamentöse Progressionshemmung“).

In enger Abstimmung mit der Nephrologie erfolgt, sofern empfohlen, die Therapie der renal bedingten Störungen des Säure-Basen- und des Calcium-Phosphat-Haushalts, eventuell der Anämie, bzw. die Reduktion der Eiweißzufuhr.

## Therapie

### Therapie des Blutdrucks

#### Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes ohne manifeste arterielle Hypertonie

- Bei normotensiven Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit persistierender erhöhter Albuminurie (Stadium A2 KDIGO) kann eine Therapie mit ACE-Hemmern erwogen werden; bei Betroffenen mit Makroalbuminurie (Stadium A3 KDIGO) sollte eine solche Behandlung erfolgen. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern kann bei beiden Gruppen ein AT-1-Blocker ersatzweise eingesetzt werden.

#### Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und arterieller Hypertonie

- Die ESC/ESH-Leitlinien [5] empfehlen eine antihypertensive Therapie für alle Menschen bei einem Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg. Der Blutdruck sollte bei Menschen mit Hypertonie und Diabetes auf Zielwerte  $\leq 130/80$  mmHg gesenkt werden. Bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD) wird ein systolischer Zielblutdruck von 130–139 mmHg empfohlen. Die KDIGO-Leitlinien zum Management des Blutdrucks bei CKD [6] empfehlen einen systolischen Blutdruck-Zielwert von  $< 120$  mmHg, auch bei Menschen mit Diabetes und CKD. Der Zielblutdruck muss jedoch individuell angepasst werden in Abhängigkeit vom Ausmaß der ACR, den Begleiterkrankungen und der Therapiesicherheit.
- Zur medikamentösen Therapie sollten primär eingesetzt werden: ACE-Hemmer – bei Unverträglichkeit AT1-Blocker – in Kombination mit Kalziumantagonisten sowie gegebenenfalls anderen Substanzen. Betablocker und Diuretika sind als weitere Kombinationspartner zur Prävention koronarer Komplikationen und zur Blutdruckeinstellung empfohlen; die Datenlage zur möglichen Verschlechterung der glykämischen Kontrolle beim Einsatz dieser Substanzen ist uneinheitlich. Die kombinierte Therapie von ACE-Hemmern und AT1-Blockern wird wegen dabei auftretender gefährlicher Hyperkaliämien nicht empfohlen.

### Therapie des Diabetes

- Zur Vorbeugung eines Nierenschadens wird ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,5 % (48 mmol/mol) und 8 % (64 mmol/mol) empfohlen. Der obere Zielbereich zwischen 7,0 und 8 % (53–64 mmol/mol) wird bei Menschen mit einer Makroangiopathie und/oder Vorliegen einer Wahrnehmungsstörung für Unterzuckerungen empfohlen [3, 4].
- Zur Verhinderung der Progression des diabetischen Nierenschadens wird ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von etwa 7 % (53 mmol/mol) empfohlen.

Für Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer klinisch im Vordergrund stehenden chronischen Niereninsuffizienz wird neben Lifestyle- und Metformin-Therapie bei Fehlen von Kontraindikationen eine Natrium/Glucose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Hemmer-Therapie empfohlen. Falls dies nicht möglich ist, sollte mit Glucagon-like-Peptide-1 (GLP1)-Rezeptor-Agonisten mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen therapiert werden [7, 8].

Ab Stadium G3b/G4 KDIGO ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert kein zuverlässiger Parameter mehr für die Güte der Stoffwechseleinstellung, da er, insbesondere bei Vorliegen und/oder Behandlung einer renalen Anämie, unzuverlässig sein kann.

Für Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigt ► **Abb. 2** eine Übersicht zur Auswahl und möglichen Dosisanpassung einiger Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dabei ist zu beachten, dass Menschen mit Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion ein massiv erhöhtes Risiko für Hypoglykämien haben; dies ist bedingt durch einen verlangsamten Abbau von Insulin (insbesondere exogen zugeführtem Insulin), eine reduzierte Glukoneogenese der Niere sowie eine verlängerte renale Elimination oraler Antidiabetika mit konsekutiv verlängerter Halbwertszeit. Daher sollte die

## Antidiabetika und Nierenfunktion basierend auf der eGFR

Antidiabetika		Nierenfunktion basierend auf der eGFR					Hypos
Substanzklasse	Substanz	G2: 89-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G3a: 59-45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G3b: 44-30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G4: 29-15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G5: <15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> bzw. Dialyse	
Biguanide	Metformin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
α-Glukosidase-Inh.	Acarbose	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	ja
	Glimepirid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	ja
Glinide	Repaglinid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	ja
Glitazone	Pioglitazon	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	Dialyse nicht empf.	nein
GLP1-RA	Exenatid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Exenatid LAR	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Liraglutid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Dulaglutid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Semaaglutid	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
Duale Co-Agonisten	Tirzepatid†	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
DPP-4 Inh.	Saxagliptin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Sitagliptin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
	Vildagliptin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	kontraindiziert bzw. nicht empfohlen	nein
SGLT-2 Inh.	Dapagliflozin*	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Beginn <25 nicht empf.	Beginn nicht empf.	nein
	Empagliflozin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Beginn <20 nicht empf.	Beginn nicht empf.	nein
	Ertugliflozin	Kein Risiko/keine Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Risiko/Dosisanpassung	Beginn nicht empf.	Beginn nicht empf.	nein

Kein Risiko/keine Dosisanpassung

Risiko/Dosisanpassung

kontraindiziert bzw. nicht empfohlen

► **Abb. 2** Übersicht: Zulassung von Antidiabetika bei chronischer Niereninsuffizienz in Deutschland sowie Hypoglykämierisiko der einzelnen Substanzen. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Zulassung als Antidiabetikum. Daten nach: jeweilige Gebrauchsinformation für Fachkreise (Stand Juli 2023) sowie ifap App-Version 3.15.2 (Datenstand 15.06.2023; ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH). \* Bestimmte SGLT-Inhibitoren können auch bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Dapagliflozin: eGFR <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Empagliflozin: eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) weitergeführt werden, ein Neubeginn wird jedoch nicht empfohlen. † Aktuell noch nicht verfügbar in Deutschland. Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Inh.: Inhibitor; RA: Rezeptoragonist; empf.: empfohlen.

Nierenfunktion stadienabhängig alle 3/6/12 Monate überprüft werden und eine Dosisanpassung der verwendeten Antidiabetika unter Berücksichtigung der Begleitmedikation erfolgen.

Der Einsatz von kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) ist formal bei CKD und unter Dialysetherapie nicht zugelassen, zahlreiche Publikationen und Fallberichte weisen jedoch auf einen sicheren Einsatz hin.

Für Menschen mit Diabetes und CKD bis hin zur Dialyse lässt sich durch eine Sensor-gestützte Insulinpumpentherapie, ggf. mit automatischer Insulinabgabe (sog. AID- bzw. Hybrid Closed-Loop-Systeme) eine bessere Stoffwechselkontrolle erzielen als mittels subkutaner Insulingabe [9, 10], wenn auch hier formal seitens der Hersteller keine Zulassung besteht. Aufgrund von Besonderheiten in der Insulintherapie bei Dialysepatient\*innen sollte die Betreuung zum aktuellen Zeitpunkt durch spezialisierte Zentren erfolgen.

### Therapie der Dyslipidämie

Entsprechend den ESC/EAS-Leitlinien [11] soll das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit CKD in den eGFR-Stadien G3–G5 als hoch oder sehr hoch klassifiziert werden. Daneben erhöht das Vorliegen eines Diabetes ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko. Bei nicht dialysepflichtigen Menschen mit CKD ist eine an den aktuellen Zielwerten [11] orientierte Statin- bzw. Statin/Ezetimib-Kombination indiziert. Eine Therapie mit Atorvastatin oder Fluvastatin ist vorzuziehen, da eine Dosisanpassung bei Änderung der eGFR nicht notwendig ist. Bei Dialysetherapie ohne atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sollte keine Statintherapie neu be-

gonnen werden. Sofern eine lipidsenkende Therapie vor Dialysebeginn bestand, kann diese jedoch weitergeführt werden.

### Medikamentöse Progressionshemmung

Durch das Ausmaß der ACR und die Einschränkung der Nierenfunktion wird das Risiko der Progression der Niereninsuffizienz maßgeblich bestimmt. Prinzipiell sind bei optimal kontrollierten Parametern für Blutzucker und Blutdruck, insbesondere bei Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die diabetesbedingten Veränderungen an den Glomeruli zumindest teilweise reversibel. Zudem wirkt die Blockade des RAAS gesichert kardioprotektiv. Eventuell sind auch neuere Substanzen, die die Aldosteronwirkung gezielt beeinflussen, ähnlich wirksam.

Die antidiabetische Therapie mit bestimmten GLP1-Rezeptor-Agonisten [12] und SGLT2-Hemmern [13] konnte in mehreren großen Studien neben einer Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit eine positive Beeinflussung der Albuminurie beziehungsweise des eGFR-Verlustes über die Studienzeit zeigen und somit einen nephroprotektiven Einfluss dieser medikamentösen Therapien nachweisen.

Die gezielt auf eine Reduktion renaler Endpunkte ausgerichteten Studien konnten den nephroprotektiven Effekt von Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin eindrucksvoll belegen [14–16]. In fast allen Studien und Metaanalysen dazu konnten kardio- wie nephroprotektive Effekte für Dapagliflozin und Empagliflozin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion gezeigt werden. Daher sollen SGLT2-Inhibitoren nicht nur bei Menschen mit Diabetes, sondern auch bei Menschen ohne Vorliegen eines Diabetes in anderen zuge-

lassenen Indikationen eingesetzt werden. Dies gilt auch bei eingeschränkter Nierenfunktion unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungsbedingungen bis hin zum Stadium G5. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes werden SGLT2-Inhibitoren aufgrund des erhöhten Risikos für eine Ketoazidose explizit nicht empfohlen. Neuere Daten zu dem nichtsteroidalen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Finerenon zeigen ebenfalls nephro- und kardioprotektive Effekte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und CKD mit einer Albuminurie im Stadium  $\geq$ A2 [17]. Die Substanz ist in dieser Indikation seit dem Frühjahr 2023 in Deutschland verfügbar.

## Verlaufsbeobachtung

Je nach Nephropathiestadium sollten 1- bis 4-mal im Jahr folgende Parameter überprüft werden:

- Bestimmung der eGFR,
- Bestimmung des ACR, auch zur Beurteilung der Therapieeffektivität,
- Blutdrucktherapie einschließlich Selbstkontrolle und eventuell Langzeitblutdruckmessung,
- Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Werts,
- Bestimmung der Lipide (insbesondere LDL-Cholesterin, gegebenenfalls Triglyzeride).

### Cave

**Eine fortbestehende Urin-ACR  $\geq$  30 mg/g und/oder eine fortbestehende eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder ein anderer Nachweis eines Nierenschadens erlauben die Diagnosestellung einer CKD bei Diabetes und erfordern die Einleitung einer evidenzbasierten Therapie [3, 4] wie zuvor beschrieben.**

Bei Vorliegen einer CKD ab dem Stadium G3a (siehe ► **Abb. 1**) ist für Menschen mit Diabetes eine nephrologisch-fachärztliche Betreuung zu empfehlen. Da die Nierenfunktion mit dem Alter physiologischerweise abnimmt, sollte die nephrologische Vorstellung für Menschen mit Diabetes, die älter sind als 75 Jahre, spätestens im Stadium G3b erfolgen. Jede höhergradige Nierenfunktionseinschränkung oder Befunde, die auf eine nicht durch Diabetes hervorgerufene Nierenerkrankung hinweisen, erfordern die sofortige nephrologisch-fachärztliche Vorstellung.

## Interessenkonflikt

LM hat in den letzten 3 Jahren Honorare und/oder Kostenerstattungen folgender Firmen/Institutionen erhalten: Amgen, ÄZQ, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim Pharma, Diaplan, DDG, DGfN, Eli Lilly Pharma, Esanum, Kassenärztliche Bundesvereinigung, MedLearning, Merck Inc., MSD Sharp&Dohme, Novartis, NovoNordisk, RG Ärztefortbildung, Uniklinik Essen. Er erklärt, keinen Interessenkonflikt mit dem erstellten Beitrag zu sehen.

TE hat in den letzten 3 Jahren Honorare/Kostenerstattungen der Firmen Lilly, Bayer Vital, Novo Nordisk, CME-Verlag, Santis, Fresenius Medical

Care Deutschland sowie Sanofi erhalten. Im Rahmen einer Beratertätigkeit erhielt er ein Honorar von den Firmen Bayer und Sanofi. Er wurde weiterhin unterstützt durch ein Novo Nordisk Postdoctoral Fellowship, welches in Gemeinschaft mit dem Karolinska Institutet durchgeführt wird, sowie durch ein Mentorship-Programm der European Foundation for the Study of Diabetes (EFS), welches durch ein „Educational grant“ von AstraZeneca gefördert wird.

MG erhielt Honorare/Kostenerstattungen/Studienzuwendungen von folgenden Firmen: Alexion, Astellas, AstraZeneca, Baxter, Bayer, Boehringer/Lilly, Chiesi, Novartis.

BI ist Mitglied des Scientific Advisory Board von Functional therapeutic und erhält eine wissenschaftliche Förderung der European Foundation for the Study of Diabetes (EFS), welches durch Lilly gefördert wird.

ES erklärt, keine potenziellen Interessenkonflikte zu haben.

## Literatur

- [1] Mogensen CE. Introduction: Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney Int* 1982; 21: 673–675
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013; 3: 1–150. Im Internet (Stand: 25.07.2023): [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
- [3] de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075–3090
- [4] Rossing P, Caramori ML, Chan JCN et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102: S1–S127
- [5] Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J* 2018; 39: 3021–3104
- [6] Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99: S1–S87
- [7] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–2786
- [8] Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetol Stoffwech* 2022; 17 (Suppl 2): S159–S204
- [9] Bally L, Gubler P, Thabit H et al. Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2019; 96: 593–596
- [10] Boughton CK, Tripyla A, Hartnell S et al. Fully automated closed-loop glucose control compared with standard insulin therapy in adults with type 2 diabetes requiring dialysis: an open-label, randomized crossover trial. *Nat Med* 2021; 27: 1471–1476
- [11] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
- [12] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–662
- [13] Baigent C, Emberson JR et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet* 2022; 400: 1788–1801

- [14] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306
- [15] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446
- [16] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–127
- [17] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474–484

# Diabetische Retinopathie und Makulopathie

## Autoren

Hans-Peter Hammes<sup>1</sup>, Klaus Dieter Lemmen<sup>2</sup>, Bernd Bertram<sup>3</sup>

## Institute

- 1 V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland
- 2 Augenärztliche Praxis, Düsseldorf, Deutschland
- 3 Augenärztliche Praxis, Aachen, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S348–S354

DOI 10.1055/a-2076-0217

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2021; 16 (Suppl 2): S329–S335

## Korrespondenzadresse

PD Dr. Klaus Dieter Lemmen  
Augenarztpraxis Drs. Lemmen & Vahdat, Blumenstr. 28,  
40212 Düsseldorf, Deutschland  
kdlemmen@t-online.de

Professor Dr. med. Hans-Peter Hammes  
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim  
V. Medizinische Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,  
68167 Mannheim, Deutschland  
hans-peter.hammes@medma.uni-heidelberg.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Epidemiologie

Die diabetische Retinopathie ist eine häufige mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus.

## Menschen mit Typ-1-Diabetes

- Bei Kindern vor der Pubertät ist eine Retinopathie selten.
- Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie beträgt 24–27 % bei Menschen mit Typ-1-Diabetes.
- Ein klinisch signifikantes Makulaödem kann bei bis zu 10 % der Menschen mit Typ-1-Diabetes auftreten.

## Menschen mit Typ-2-Diabetes

- Bei Diagnosestellung besteht bei 2–16 % bereits eine Retinopathie.
- Eine Retinopathie kann bei 9–16 % nachgewiesen werden.
- Eine diabetische Makulopathie kann bei 6 % auftreten.

## Symptome

Die diabetische Retinopathie und die Makulopathie verlaufen lange Zeit symptomlos. Daher müssen auch ohne Verschlechterung des Sehvermögens regelmäßige ophthalmologische Kontrollintervalle eingehalten werden.

Warnzeichen, die auf Netzhautkomplikationen hindeuten, sind:

- plötzliche Visusveränderungen oder
- nicht korrigierbare Visusverschlechterungen;

wenn die Makula betroffen ist:

- Leseschwierigkeiten bis zum Verlust der Lesefähigkeit,
- Farbsinnstörungen,
- eine allgemeine Sehverschlechterung im Sinne von Verschwommensehen,
- „Rußregen“ vor dem Auge infolge Glaskörperblutungen bis zur praktischen Erblindung infolge persistierender Glaskörperblutungen oder bei traktiven Netzhautablösungen.

## Risikofaktoren

- Diabetesdauer
- Hyperglykämie
- arterielle Hypertonie
- Nephropathie
- hormonelle Umstellung (Schwangerschaft, Pubertät)
- Rauchen (bei Typ-1-Diabetes)
- männliches Geschlecht

## Besonderheit

Eine Frühverschlechterung („euglycemic reentry“, „early worsening“) der Retinopathie betrifft Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Sie ist selten (< 5 % der Patienten), tritt vor allem innerhalb der ersten 12 Monate der Stoffwechselverbesserung (insbesondere durch intensivere Insulintherapie, kontinuierliche subkutane Insulininfusion, GLP-1-Rezeptoragonisten und durch adipositaschirurgische Maßnahmen) auf, ist vor allem bei langer Diabetesdauer (> 10 Jahre) und langfristig schlecht eingestelltem Blutzucker (HbA<sub>1c</sub>-Wert > 10 %) häufiger. Wichtigster Faktor ist aber eine vorbestehende Retinopathie, gleich welchen Grades. Sie wird nicht durch eine graduelle Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts verhindert. Auf lange Sicht überwiegt der positive Effekt der Blutzuckerverbesserung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sowie nach bariatrischer Operation.

## Diagnostik

Untersucht werden müssen:

- Sehschärfe,
- vorderer Augenabschnitt,
- Augenhintergrund mit binokular-biomikroskopischer Funduskopie (bei erweiterter Pupille),
- Augendruck bei schwerer, nicht proliferativer oder proliferativer Retinopathie, bei Iris-Neovaskularisationen,
- optische Kohärenztomografie (OCT) optional zur Differenzialdiagnose einer Makulopathie oder obligat bei Vorliegen einer therapiebedürftigen diabetischen Makulopathie,
- Fluoreszein-Angiografie bei bestimmten Konstellationen einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie oder Makulopathie.

Für die wichtige interdisziplinäre Kommunikation ist es zielführend, den Befund der augenärztlichen Untersuchung dem überweisenden Kollegen auf dem Dokumentationsbogen „Augenärztliche Mitteilung“ zu übermitteln (s. ► **Abb. 1**).

### PRAXISTOOL (ANHANG)

- **Abb. 1:** Dokumentationsbogen für die hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt
- **Abb. 2:** Dokumentationsbogen für die augenfachärztliche Mitteilung an den Hausarzt/Diabetologen. Download unter: [www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen](http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen)
- **Abb. 3:** Vorgehen bei Diabetes gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie Diabetische Retinopathie und Makulopathie. S. S 423: Gesundheitspass Diabetes

## Bedeutung der Diagnose „Retinopathie“ für die diabetologische Behandlung

Mit der erstmaligen Feststellung einer diabetischen Retinopathie zumeist wegen Mikroaneurysmen oder Punktblutungen (s. unten) sind diabetologisch folgende Fakten zu berücksichtigen:

Sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetes nimmt ab dem Vorliegen einer Retinopathie die Wirkstärke einer Euglykämie auf den weiteren Verlauf ab – sie beträgt ohnehin nur 11 %, d. h., 89 % der Effekte sind durch zumeist unbekannte Faktoren bestimmt.

Eine milde Retinopathie ist der mit Abstand stärkste Prädiktor der Progression zur visusbedrohenden Retinopathie – weit stärker als HbA<sub>1c</sub>-Wert, Blutdruck oder Cholesterin.

Mit dem Auftreten einer milden diabetischen Retinopathie müssen die ophthalmologischen Untersuchungszeitpunkte stadiengerecht angepasst werden.

Die Feststellung einer diabetischen Retinopathie als Organkomplikation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes reiht diese ein in die Kategorie „very high risk“ für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) der „Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Damit ist jede Form einer diabetischen Retinopathie ein unverzichtbarer Biomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Bei Auftreten eines diabetischen Makulaödems ist eine umfassende Diagnostik hinsichtlich einer häufig synchron auftretenden diabetischen Nephropathie angezeigt.

## Behandlungsziele

Vermeiden von Sehverlust und Erblindung durch interdisziplinäre Kooperation mit:

- normnaher Blutzuckereinstellung (siehe DDG-Leitlinie „Therapie des Diabetes mellitus Typ 1“ und „Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“),
- Blutdrucknormalisierung (s. DDG-Leitlinie „Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus“) und
- ophthalmologischer Therapie.

### PRAXISTOOL (ANHANG)

- **Tab. 1:** Stadieneinteilung, ophthalmologischer Befund und Therapie

## Untersuchungszeitpunkte

### Grundsätzlich

- Wenn keine Retinopathie und keine allgemeinen Risikofaktoren bestehen, Untersuchung durch den Augenarzt alle 2 Jahre. Die allgemeinen Risikofaktoren sollen dem Augenarzt dabei auf dem Dokumentationsbogen „Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt“ vorher übermittelt worden sein (► **Abb. 1**).
- Wenn keine Retinopathie besteht und einer oder mehrere allgemeine Risikofaktoren vorliegen oder dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt sind: Untersuchung durch den Augenarzt einmal jährlich.

- Wenn bereits eine Retinopathie besteht: Kontrollintervalle nach Maßgabe des Augenarztes.

durch bariatrische Operation sollte durch sorgfältige Beachtung einer Retinopathiever schlechterung begleitet werden.

## Ausnahmen von der Regel

- Kinder vor dem 11. Lebensjahr müssen erst untersucht werden, wenn der Diabetes bereits 5 Jahre besteht.
- Schwangere: sofort bei Feststellung der Schwangerschaft, dann alle 3 Monate. Falls während der Schwangerschaft eine Retinopathie entsteht oder fortschreitet, entscheidet der Augenarzt über die Intervalle.
- Patienten mit Typ-1-Diabetes ab dem 11. Lebensjahr oder mit Typ-2-Diabetes: sofort bei Feststellung der Erkrankung.
- Vor geplanter und nach schneller und deutlicher Blutglukosesenkung müssen alle Patienten kurzfristig vom Augenarzt überwacht werden (Gefahr der vorübergehenden Verschlechterung der Retinopathie), insbesondere wenn eine Retinopathie vorbekannt ist.
- Therapieintensivierung mit Insulin (CSII, intensivierte konventionelle Insulintherapie [ICT]), mit GLP-1-Rezeptoragonisten oder

## Adressen im Internet

- Webseite der Deutschen Diabetes Gesellschaft: [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)
- Website der Initiative Gruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen (IFDA) und der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Auge (AGDA): [www.diabetes-auge.de](http://www.diabetes-auge.de)
- Informationen rund um das Thema diabetische Augenerkrankungen des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat\\_brosch/diabetes.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat_brosch/diabetes.pdf)
- Informationen des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin: Nationale Versorgungsleitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Langfassung 2. Aufl. 2015 unter: [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)



Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr	Arzt-Nr.	Datum

### Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt

Das Risiko für eine Netzhautkomplikation bei Diabetes setzt sich zusammen aus

- dem allgemeinen Risiko, das vom Hausarzt/Diabetologen eingeschätzt wird und
- dem ophthalmologischen Risiko, das vom Augenarzt eingeschätzt wird.

In dieser Mitteilung gibt der Hausarzt/Diabetologe seine Einschätzung des allgemeinen Risikos wie der. Das Gesamtrisiko kann erst nach der Untersuchung beim Augenarzt eingeschätzt werden.

Diabetes-Typ:	<input type="checkbox"/> Typ-1 Diabetes <input type="checkbox"/> Typ-2 Diabetes
Diabetes bekannt seit:	.....Jahren (Grenzwert*:> 10Jahre)
HbA1c :	.....% (Grenzwert*:> 7,5%)
Repräsentativer Blutdruckwert:	.....mmHg (Grenzwert*:> 140/85mmHg)
Bestehende Gefäßkomplikation, insbesondere Niere:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Integrierende Einschätzung des allgemeinen Risikos auf Basis oben aufgeführter Risikofaktoren und des Gesamtbild des Patienten	<input type="checkbox"/> eher geringes Risiko <input type="checkbox"/> eher erhöhtes Risiko

\*Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko. Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, muss es immer zu einer integrativen Beurteilung aller Risikofaktoren zusammen kommen.

Weitere hausärztliche/diabetologische Diagnosen/Bemerkungen:

Für die Netzhautuntersuchung ist eine medikamentöse Pupillenerweiterung erforderlich, sodass danachwei bis vier Stunden kein Fahrzeug geführt werden kann.

Datum, Unterschrift und Stempel des Hausarztes/Diabetolog

► **Abb. 1** Dokumentationsbogen für die hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015. [www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de](http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de); DOI: 10.6101/AZQ/000318. [rerif]

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		
		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

### Augenfachärztliche Mitteilung

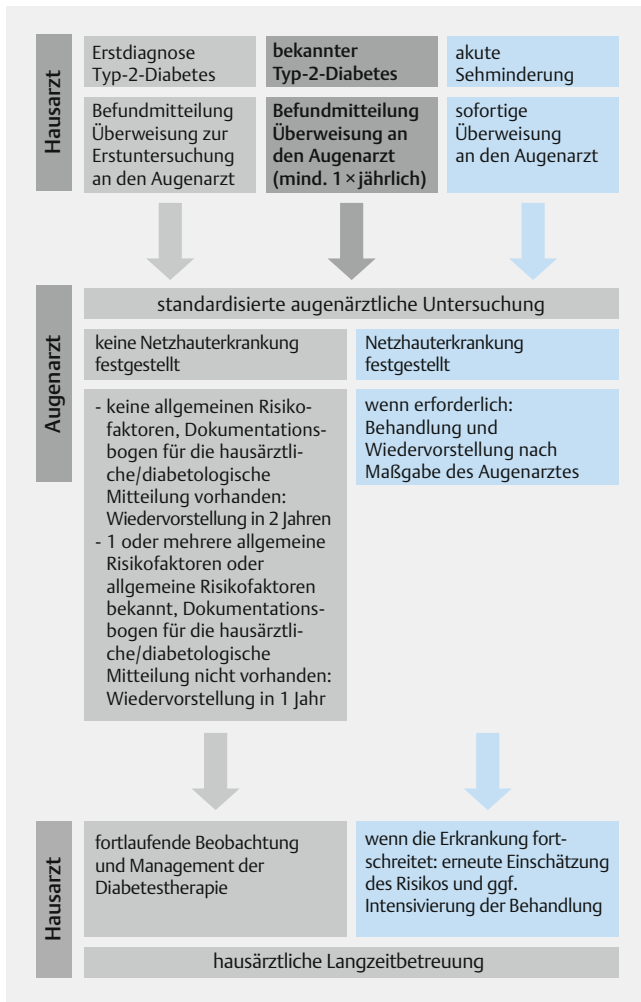
Der Augenhintergrund soll bei erweiterter Pupille untersucht werden.

	rechtes Auge	linkes Auge
<b>Vorderabschnitte:</b> Rubeosis iridis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Retinopathiestadium:</b>		
Keine diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milde oder mäßige diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Befund im Vergleich zur Voruntersuchung :</b>		
gleich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
besser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schlechter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorbefund nicht bekannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedere:</b>		
OCT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fluoreszeinangiographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Panretinale Laserkoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fokale Laserkoagulation am hinteren Augenpol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intravitreale Medikamenteneingabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vitrektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bester korrigierter Fernvisus:</b>	_____	_____
<b>Weitere augenärztliche Diagnosen/Bemerkungen:</b>		
<b>Kontrolluntersuchung bezüglich diabetischer Retinopathie:</b>	<input type="checkbox"/> in 2 Jahren <input type="checkbox"/> in 1 Jahr <input type="checkbox"/> in ..... Monaten	
Untersuchungsdatum, Unterschrift und Stempel des Augenarztes		

► **Abb. 2** Dokumentationsbogen für die augenfachärztliche Mitteilung an den Hausarzt/Diabetologen. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015. [www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de](http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de); DOI: 10.6101/AZQ/000318. [rerif]

► **Tab. 1** Stadieneinteilung, ophthalmologischer Befund und Therapie bei Retinopathie und Makulopathie.

Stadium	ophthalmologischer Befund	ophthalmologische Therapie
<b>1.1 nicht proliferative diabetische Retinopathie</b>		
milde Form	Mikroaneurysmen	keine Laserkoagulation
mäßige Form	zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen (venöse Kaliberschwankungen)	keine Laserkoagulation
schwere Form	„4-2-1-Regel“ > 20 einzelne Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten	Laserkoagulation nur bei Risikopatienten
<b>1.2 proliferative diabetische Retinopathie</b>		
	Papillenproliferation, papillenferne Proliferation	Laserkoagulation, nur in ausgewählten Fällen intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)
	Glaskörperblutung, Netzhautablösung	Laserkoagulation, wenn möglich; sonst eventuell Vitrektomie
<b>2. diabetische Makulopathie</b>		
2.1 diabetisches Makulaödem	punkt-/fleckförmige Zone(n) von Ödem, intraretinalen Blutungen oder harten Exsudaten am hinteren Pol	keine Laserkoagulation
	<b>visusbedrohend</b> , wenn makulanah = klinisch signifikant	
	▪ ohne Beteiligung der Fovea	gezielte Laserkoagulation
	▪ mit Beteiligung der Fovea	intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM), optional gezielte Laserkoagulation
2.2 ischämische Makulopathie	Diagnose durch Fluoreszein-Angiografie: Verschluss des perifovealen Kapillarnetzes	keine Therapie möglich



► **Abb. 3** Vorgehen bei Typ-2-Diabetes gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie Diabetische Retinopathie und Makulopathie. Quelle: Ziemssen F, Lemmen K, Bertram B et al. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL). Diabetische Retinopathie – 2. Auflage der NVL zur Therapie der diabetischen Retinopathie. Ophthalmologe 2016; 113: 623–638. [rerif]

## Interessenkonflikt

K. D. Lemmen: Vortragshonorare: Fa. Bayer, Novartis, Beraterhonorar (Advisory Board) Fa. Novartis, Fa. Pharm-Allergan.  
H.-P. Hammes: Vortragshonorare: Novartis, Bayer, MSD, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sanofi.  
B. Bertram: kein Interessenkonflikt.

## Literatur

- [1] Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Träger: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Langfassung. 2015 2. Aufl. Version 1. AWMF-Register-Nr.: nvl-001b
- [2] Schorr S, Hammes HP, Müller UA et al. Nationale Versorgungsleitlinie. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 816–823
- [3] Ziemssen F, Lemmen K, Bertram B et al. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL). Diabetische Retinopathie – 2. Auflage der NVL zur Therapie der diabetischen Retinopathie. Ophthalmologe 2016; 113: 623–638
- [4] Bertram B, Lemmen KD, Agostini J et al. Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Der Diabetologe 2016; 12: 509–521
- [5] Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial – revisited. Diabetes 2008; 57: 995–1001
- [6] Scanlon PH, Stratton IM, Histed M et al. The influence of background diabetic retinopathy in the second eye on rates of progression of diabetic retinopathy between 2005 and 2010. Acta Ophthalmol 2013; 91: e335–e339
- [7] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323
- [8] Neff KJ, Le Roux CW. The Effect of Metabolic Surgery on the Complications of Diabetes: What Are the Unanswered Questions? Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 304
- [9] Yu CW, Park LJ, Pinto A et al. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol 2021; 225: 117–127
- [10] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1834–1844

# Diabetische Neuropathie

## Autoren

Dan Ziegler<sup>1</sup>, Jutta Keller<sup>2</sup>, Christoph Maier<sup>3</sup>, Jürgen Pannek<sup>4</sup>

## Institute

- 1 Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität
- 2 Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Deutschland
- 3 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
- 4 Neuro-Urologie, Schweizer Paraplegiker-Zentrum Nottwil, Nottwil, Schweiz

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S355–S369

DOI 10.1055/a-2076-0232

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023;

18 (Suppl 2): S336–S350. doi:10.1055/a-2076-0232

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Ziegler D, Keller J, Maier J et al. Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S339–S353. doi: 10.1055/a-1916-2156

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dan Ziegler, FRCPE

Institut für Klinische Diabetologie,  
Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
dan.ziegler@ddz.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Übernahme der Empfehlungen zum Screening auf DSPN aus der NVL Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0.

**Stützende Quellenangabe:** [12]

## Anmerkung

Die Praxisempfehlung der DDG „Diabetische Neuropathie“ entstand in enger Anlehnung an die Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung, Version 1.2, 28. November 2011, basierend auf der Fassung von August 2011 [1, 2]:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, Version 1.2, 2011 [cited: 01.08.2012]. Available from: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>.

Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>, <http://www.awmf-leitlinien.de>.

Im Juni 2016 wurde die NVL durch die Mitglieder der Leitlinien-gruppe geprüft. Bis zur Fertigstellung der aktualisierten Version wurden mehrere Abschnitte „in Überarbeitung“ dargestellt (Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage, 2011, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-001e. Available from: <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/neuropathie>). Vorbehaltlich der Überarbeitung der NVL geben die in dieser Praxisempfehlung überarbeiteten Abschnitte die Position der DDG wieder.

## Diabetische sensomotorische Polyneuropathie

### Definition, Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge eines Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt. Sie kann das so-

matische und/oder das autonome Nervensystem betreffen. Das Risiko für die distal-symmetrische diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN) und autonome Neuropathie steigt mit den folgenden Risikofaktoren, -indikatoren bzw. Komorbiditäten:

- Diabetesdauer
- Diabeteseinstellung (Hyperglykämie)
- arterielle Hypertonie
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Mediasklerose vom Typ Mönckeberg
- diabetische Retino- und Nephropathie
- Depression
- viszerale Adipositas
- Hyperlipidämie
- Alkohol, Nikotin
- mangelnde körperliche Aktivität
- demografische Faktoren (Alter, Körpergröße, Körpergewicht)

Eine DSPN ist in 85–90 % an der Ätiologie des diabetischen Fußsyndroms beteiligt und hat damit einen erstrangigen Stellenwert in der Risikokonstellation für Fußulkus und Amputation. Weiterhin gilt sie als wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Bei manifestem Diabetes Typ 1 und Typ 2 ist mit einer mittleren Prävalenz der DSPN um 30 % zu rechnen. Etwa 13–26 % der Menschen mit Diabetes weisen eine schmerzhaftige Neuropathie auf.

## Verlaufsformen

Aufgrund klinischer Kriterien können unterschiedliche Verlaufsformen unterschieden werden:

- subklinische Neuropathie (keine Symptome und klinischen Befunde, aber pathologische quantitative neurophysiologische Tests)
- chronisch-schmerzhaftige Neuropathie (häufig)
- akut-schmerzhaftige Neuropathie (sog. Insulin-Neuritis) (selten)
- schmerzlose Neuropathie (häufig)
- fokale Neuropathien, z. B. diabetische Amyotrophie (selten)
- als Komplikation das diabetisch-neuropathische Fußsyndrom mit Fußulkus, Neuroosteoarthropathie und Amputation

## Screening

Das Screening auf DSPN soll folgende Daten und Untersuchungen (immer bilateral) umfassen:

- Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten (siehe H 3 „Basisdiagnostik“) sowie Erfassung von Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinischen Korrelaten für die DSPN.
- Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl), insbesondere anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisation und schmerzauslösenden Situationen (mithilfe validierter Fragebogen).
- Inspektion und klinische Untersuchung (Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fußulkus, Verletzungen, Hauttemperatur).
- Screening auf Fußkomplikationen und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (siehe NVL „Typ-2-Diabetes“).
- Einfache neurologische Untersuchungsmethoden: 1. Vibrationsempfindung mit C64 Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer) oder Druck- bzw. Berührungsempfindung mit dem 10 g-Monofila-

ment und 2. Schmerzempfindung (z. B. 512 mN Pinprick-Stimulatoren o. ä.) oder Temperaturempfindung (z. B. mit stiftförmigem Instrument mit flachem Kunststoff- und Metallende o. ä.) (zur Durchführung und Auswertung siehe NVL Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0 [12]). Bei Verdacht auf DSPN soll die Basisdiagnostik (siehe „Basisdiagnostik“) erfolgen.

Ein Screening auf sensomotorische und/oder autonome diabetische Neuropathie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes erfolgen und bei Menschen mit Typ-1-Diabetes spätestens 5 Jahre nach Diagnosestellung. Ist das Risiko nach individueller Risikoeinschätzung durch den Arzt/die Ärztin erhöht, wird ein jährliches Screeningintervall empfohlen. Liegt bei der Eingangsuntersuchung keine Neuropathie vor und besteht nach individueller Risikoeinschätzung kein erhöhtes Risiko, ist ein Screeningintervall von 2 Jahren vertretbar.

## Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik umfasst alle Untersuchungen, die beim niedergelassenen Allgemeinmediziner, Internisten oder Diabetologen als Mindeststandard durchgeführt werden, um die Diagnose einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie zu stellen und Risikopatienten frühzeitig zu erkennen. Darüber hinaus sollen Komplikationen einer diabetischen Neuropathie (z. B. Fußkomplikationen) frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden. Die Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße soll beidseits und seitenvergleichend erfolgen. Eine Diagnostik sollte erfolgen bei allen symptomatischen Patienten, v. a. bei unklaren Schmerzen oder anderen neuropathischen Symptomen, und bei allen asymptomatischen Patienten, die in der Screeninguntersuchung (siehe „Screening“) einen pathologischen Wert aufweisen.

Die Inspektion der Beine und Füße soll umfassen:

- Haut: Farbe, Turgor, Rhagaden, Blasenbildung, subkutane Einblutungen;
- Hyperkeratosen und Kallusbildung;
- abgeheilte Fußläsionen, Hypo- bzw. Anhidrose;
- Zeichen einer bakteriellen Infektion und/oder Mykose,
- Fußdeformitäten (z. B. Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie), Hammerzehen, Krallenzehen);
- Fußulkus mit genauer Beschreibung von Lokalisation, Ausdehnung und Begleitinfektion.

Die klinische Untersuchung soll umfassen:

- Erhebung des peripheren Pulsstatus (Palpation der Fußpulse der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis beidseits);
- Prüfung der Hauttemperatur, des Hautturgors und der Schweißbildung;
- orientierende Erfassung von Fußdeformitäten als Hinweis auf eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) sowie orientierende Erfassung der Muskel- und Gelenkfunktion;
- Beurteilung des Gangs, optische und Tastkontrolle von Schuhen und Einlagen (Veränderungen am Ober- und Futtermaterial, übermäßige Abnutzung der Laufsohlen, Fußabdruck auf der Einlage, Wundsekret auf der Einlage, Ermüdung des Polstermaterials).

Akute Veränderungen an Haut, Weichteilen oder Gelenken mit oder ohne Trauma sind richtungweisend für eine schwere Komplikation. Daher soll in solchen Fällen eine Infektion oder eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) ausgeschlossen werden. Hinweisend auf eine Infektion ist das Vorliegen einer Hautläsion (Eintrittspforte), nach der gesucht werden muss.

Subjektive Symptome können klinisch mit dem Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und der Schweregrad neuropathischer Defizite mit dem Neuropathie-Defizit-Score (NDS) [3] oder dem Michigan Neuropathie-Screening-Instrument (MNSI) [4] erfasst werden ([https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/michigan-neuropathy-screening-instrument#contact\\_and\\_conditions\\_of\\_use](https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/michigan-neuropathy-screening-instrument#contact_and_conditions_of_use)). Ein NDS  $\geq 3$  oder MNSI  $\geq 2,5$  Punkte liefert Hinweise für eine DSPN. Bestehen neuropathische Symptome (NSS  $\geq 3$ ) oder Defizite (NDS  $\geq 3$  oder MNSI  $\geq 2,5$ ) allein, ist das Vorliegen einer DSPN möglich. Liegen neuropathische Symptome und Defizite vor, ist eine DSPN wahrscheinlich [5].

Die Motorik wird getestet durch die Kontrolle der Spreizfähigkeit der Zehen, die Widerstandsprüfung der Streckung (Zehengang) sowie Beugung von Zehen (Krallen) und Füßen sowie die Prüfung des Fersengangs.

Liegen neuropathische Schmerzen vor, wird deren Intensität mithilfe der numerischen Ratingskala (NRS: 11 Punkte) von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= maximal vorstellbarer Schmerz) erfasst.

## Verlaufskontrollen

Die Intervalle der Kontrolluntersuchungen und ggf. erforderliche weiterführende Diagnostik (s. u.) richten sich nach dem individuellen Risiko. Wenn keine Neuropathie vorliegt, soll einmal jährlich ein Neuropathie-Screening durchgeführt werden. Ergibt sich aus dem Screening der Verdacht auf das Vorliegen einer Neuropathie, soll die Diagnose mithilfe der Methoden der Basisdiagnostik evtl. unter Hinzuziehung der erweiterten Diagnostik gesichert werden. Bei Verdacht auf oder bei Vorliegen einer diabetischen Neuropathie sollte, abhängig von der individuellen Krankheitssituation, zumindest eine halbjährliche Verlaufskontrolle der Neuropathie stattfinden. Liegen zusätzlich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder Fußdeformitäten vor, werden Untersuchungsabstände von drei Monaten empfohlen.

### PRAXISTOOLS (S. ANHANG)

- ▶ **Abb. 1:** Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und Neuropathie-Defizit-Score (NDS)
- ▶ **Tab. 1:** Einfache neurologische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie.

## Weiterführende Diagnostik

Wenn die auf Symptomen beruhende Verdachtsdiagnose einer diabetischen Neuropathie nicht durch die Basisuntersuchungen gesichert werden kann, sollen spezifische Untersuchungen (Elektro-neurografie und vor allem bei Verdacht auf eine sog. Small-Fiber-Neuropathie eine Quantitative Sensorische Testung) durch-

geführt werden. Dazu soll der Patient an einen mit den genannten Methoden vertrauten Arzt überwiesen werden.

Bei ätiologisch unklaren oder bei therapieresistenten Schmerzen sollte ein in Schmerzdiagnostik und Schmerztherapie erfahrener Arzt einbezogen werden. Die Schmerzdokumentation sollte möglichst eine Angabe zur Stärke (Intensität) und zum subjektiven Schweregrad bzw. zur Erträglichkeit (Tolerabilität) des Schmerzes umfassen sowie eine Dokumentation der schmerzauslösenden Konstellationen (Ruheschmerz, evozierbare Schmerzen durch Berührung und/oder belastungsabhängige Schmerzen [Stand, Gehen]). Letztere sind atypisch für eine schmerzhaftige Neuropathie.

## Wichtige Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch kommen in Betracht: Medikamente (z. B. Zytostatika), Metalle, Toxine (z. B. Alkohol), Niereninsuffizienz, pAVK, Vitamin-B-Mangel (B1, B6, B12), Tumorleiden, Paraproteinämien, Infektionen (z. B. Human Immunodeficiency Virus (HIV), Borreliose), Vaskulitiden, erbliche Neuropathien, Endokrinopathien (Hypothyreose, Akromegalie), Immunneuropathien, Engpasssyndrome.

Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss wird ein internistisches Minimalprogramm mit folgenden Laborparametern vorgeschlagen: Blutbild, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Vitamin B12, Folsäure, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Immunelektrophorese.

Eine Überweisung zum Neurologen sollte erfolgen, wenn eine oder mehrere der folgenden Befundkonstellationen zutreffen:

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

Eine Überweisung zu einem schmerzmedizinisch erfahrenen Arzt sollte erfolgen, wenn die Schmerzätiologie unklar bleibt und/oder wenn die unten beschriebene symptomatische Basisschmerztherapie nicht ausreichend wirksam ist oder nicht toleriert wird.

## Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention

Wichtige Therapieziele bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit ihrer Erkrankung, die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie), der Neuropathie und des diabetischen Fußsyndroms sowie die Prävention und Therapie von Symptomen der Erkrankung. Sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen die Therapieziele individualisiert werden. Sie hängen unter anderem ab von

(Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung sowie von der Lebensqualität der Betroffenen.

Bei allen Formen und in allen Stadien der Neuropathie sollen die Patienten in Bezug auf Lebensgewohnheiten, Diabetestherapie und Fußpflege beraten werden. Je nach Wunsch des Patienten sollen entsprechende Therapeuten und nach Möglichkeit Angehörige problembezogen eingebunden werden. Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes soll eine an den individuellen Patienten und sein Komorbiditäts- und Risikoprofil angepasste Diabeteseinstellung erfolgen.

Eine frühzeitige Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und bestehender Risikofaktoren (z. B. Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Bluthochdruck) bei Menschen mit Diabetes kann die Progression einer diabetischen Neuropathie verhindern oder zumindest hinauszögern oder verlangsamen. Patienten mit diabetischer Neuropathie soll empfohlen werden, Alkohol allenfalls in moderaten Mengen zu konsumieren und das Rauchen aufzugeben.

Patienten mit DSPN und Sensibilitätsverlust mit oder ohne Deformitäten/Dysproportionen an den Füßen sollen eine leitliniengerechte Schuhversorgung erhalten.

## Schmerztherapie

Falls sich Patienten mit DSPN in ihrem täglichen Leben nicht beeinträchtigt fühlen, ist es nicht notwendig, ihre Symptome zu behandeln. Eine Schmerzanalyse ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche individuelle Schmerztherapie. Die medikamentöse Therapie ist symptomatisch. Sie sollte durch nichtmedikamentöse Maßnahmen unterstützt werden. Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie soll eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben werden. Die Wahl der Pharmakotherapie bei DSPN soll unter Berücksichtigung häufiger Komorbiditäten und Kontraindikationen erfolgen. Nicht invasive, nicht pharmakologische Therapieoptionen wie Psychotherapie/Verhaltenstherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Muskelstimulation (sog. Hochtontherapie) oder Akupunktur können im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie einbezogen werden. Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die nach spätestens 12 Wochen Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung zeigen und deren Lebensqualität durch diese Schmerzen eingeschränkt ist, soll zur weiterführenden Therapie ein in der Schmerztherapie erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Bei Schmerzen, die nicht hinreichend auf die Pharmakotherapie ansprechen, ist die Indikation für eine elektrische Rückenmarkstimulation zu erwägen, die jedoch nur in hierfür spezialisierten Zentren durchzuführen ist.

### Leitsätze der medikamentösen Therapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie

1. Die Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie ist symptomatisch, nicht ursächlich.
2. Die medikamentöse Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen bei Diabetes mellitus sollte möglichst früh beginnen, sofern die Lebensqualität beeinträchtigende Schmerzen vorliegen.
3. Die Schmerztherapie sollte nicht allein eine Schmerzlinderung erreichen, sondern auch eine Verbesserung der Schlafqualität, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen.

4. Die Wahl des Medikaments richtet sich nach der Wirksamkeit und dem generellen Risikoprofil der Substanzen bei bekannten oder potenziellen Komorbiditäten.
5. Daher sollten im Fall gleicher analgetischer Wirksamkeit Medikamente bevorzugt werden, deren Organtoxizität und insbesondere deren Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen am niedrigsten sind.
6. Substanzen mit erhöhten renalen und kardiovaskulären Langzeitriskien (z. B. NSAR, Coxibe) sind daher bei der Therapie neuropathischer Schmerzen im Rahmen des Diabetes mellitus nicht indiziert.
7. Die analgetische Wirksamkeit ist individuell zu erproben.
8. Die individuell erforderliche Dosis ist bei Beachtung der zugelassenen Höchstdosen individuell zu titrieren. Es ist die minimale, aber noch wirksame Dosis anzustreben.
9. Die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie sollte bei Erreichen einer adäquaten Dosis frühestens nach zwei Wochen beurteilt werden. Analgetisch unwirksame Medikamente sollten nicht weiter verschrieben werden.
10. Analgetikakombinationen sind nur empfehlenswert, wenn sie individuell die Wirksamkeit verbessern und/oder das Risiko durch eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten verringert wird.
11. Psychopharmaka ohne analgetische Potenz sind für die Schmerztherapie nicht indiziert. Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxanzien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit.

Als realistische Ziele einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

1. Eine Schmerzreduktion um 30–50% auf der 11 Punkte visuellen Analogskala (VAS) oder der Numerischen Ratingskala (NRS),
2. eine Verbesserung des Schlafs,
3. eine Verbesserung der Lebensqualität,
4. die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe,
5. die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.

Die genannten Therapieziele müssen mit dem Patienten vor Beginn und im Verlauf der Therapie besprochen werden, um zu hoch gesteckte Ziele oder Erwartungen zu verhindern. So werden Enttäuschungen vermieden, aus denen eine Schmerzverstärkung resultieren kann.

### PRAXISTOOLS (S. ANHANG)

- **Abb. 2:** Algorithmus zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen sensomotorischen Neuropathie.

## Autonome diabetische Neuropathie

### Klassifikation und Prognose

Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen diabetischen Neuropathie die häufigste Form von



Störungen am peripheren Nervensystem. Symptomatische Manifestationen lassen sich von asymptomatischen nur durch Funktionstests unterscheiden. Grundsätzlich kann die ADN jedes autonom innervierte Organ betreffen. Die Einteilung der ADN erfolgt entsprechend den betroffenen Organen und Funktionssystemen nach klinisch-phänomenologischen Kriterien.

Für die Pathogenese der ADN werden prinzipiell die gleichen Pathomechanismen und Risikofaktoren diskutiert wie für die sensorische diabetische Neuropathie.

Es besteht heute kein Zweifel darüber, dass eine ADN erhebliche Konsequenzen hinsichtlich einer reduzierten Lebenserwartung, Risikoabschätzung für Endorganschäden und einer eingeschränkten Lebensqualität hat. Bei Patienten mit kardiovaskulärer autonomer diabetischer Neuropathie (KADN), diagnostiziert anhand von  $\geq 2$  Tests, ist das Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne KADN im Lauf von bis zu 16 Jahren um den Faktor 3,5 erhöht [6].

## Screening

Geeignete Testverfahren für ein Screening auf eine autonome diabetische Neuropathie gibt es nicht. Folgende Symptome können jedoch für diese hinweisend sein, wenn auch mit geringer Spezifität und Sensitivität. Sie sollen zu den Screeningintervallen im Rahmen einer Früherkennung erfasst werden [7]:

- Ruhetachykardie
- Störungen im gastrointestinalen Bereich (dyspeptische Symptome, Obstipation, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz)
- Blasenfunktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen
- gestörte Hypoglykämiewahrnehmung
- Schweißsekretionsstörungen
- anderweitig nicht begründete Blutglukoseschwankungen

Mit dem Survey of Autonomic Symptoms (SAS) wurde ein einfacher Fragebogen mit 12 Fragen für autonome Symptome validiert [8, 9] (► **Tab. 2**). Prospektive Studien zur weiteren Validierung sind jedoch erforderlich, um die Aussagekraft des SAS in der Praxis abschließend beurteilen zu können.

## Diagnostik

Die Symptome einer autonomen Dysfunktion sollen bei der Anamneseeerhebung abgefragt werden, v. a. im Hinblick auf die notwendige Differenzialdiagnose und die Möglichkeiten einer symptomatischen, organspezifischen Therapie. Das Vollbild einer symptomatischen ADN mit Multiorganbefall tritt nur selten auf. Klinisch findet sich zumeist ein heterogenes Muster von Symptomen verschiedener Organsysteme, was zu Fehlinterpretationen führen kann (s. Praxistools, ► **Tab. 3**).

Beim Nachweis einer sensorischen diabetischen Neuropathie muss wegen einer Koinzidenz von etwa 50 % für eine KADN immer auch an mögliche Manifestationen einer ADN gedacht werden. Ebenso bestehen Beziehungen zwischen ADN und anderen chronischen diabetischen Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie).

Das Vorgehen bei der Diagnostik entspricht grundsätzlich dem bei der sensorischen Neuropathie (s. o.). Hinzu kommen: kardiovaskuläre autonome Funktionstests und organspezifische Untersuchungen in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen (► **Tab. 3**). Die Basisdiagnostik umfasst alle Untersuchungen, die beim niedergelas-

senen Allgemeinmediziner, Internisten oder betreuenden Diabetologen als Mindeststandard durchgeführt werden. Die weiterführende Diagnostik erfolgt durch den Spezialisten, z. B. durch Neurologen/Kardiologen zur Synkopenabklärung, durch Gastroenterologen bei gastrointestinalen und durch Urologen bei urogenitalen Störungen.

## Kardiovaskuläre autonome Neuropathie (KADN)

Eine KADN ist bei ca. 20 % der Patienten mit Diabetes anzutreffen [6] und weist als frühes Zeichen einer vagalen Schädigung eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) auf, die häufig vor Manifestation klinischer Symptome am kardiovaskulären System und an anderen Organsystemen nachweisbar ist. Fortgeschrittene KADN-Stadien weisen eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz (vorwiegend Vagusläsion) und eine orthostatische Hypotonie (vorwiegend Sympathikusläsion) auf.

Entsprechend den Empfehlungen der Konsensuskonferenz von Toronto [6] sind zur Diagnose und Verlaufskontrolle mindestens zwei autonome Reflextests zur Erfassung einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie erforderlich: die Herzfrequenzvariabilität (HRV) sowie der Orthostase-Test. Die Basisdiagnostik umfasst daher die Messung der HRV unter tiefer Atmung und nach Lagewechsel sowie die Blutdruckänderung im Orthostase-Test. Daraus ergeben sich folgende diagnostische Konstellationen:

1. ein abnormer HRV-Test: mögliche oder frühe KADN, die im Verlauf zu bestätigen ist;
2. mindestens zwei abnorme HRV-Tests: definitive oder bestätigte KADN;
3. zusätzlich zu abnormen HRV-Tests auftretende orthostatische Hypotonie: schwere oder fortgeschrittene KADN.

### 1. HERZFREQUENZVARIABILITÄT UNTER TIEFER ATMUNG → UNTERSUCHUNGSABLAUF

Bei Testung der HRV unter tiefer Respiration atmet der liegende Proband über 1–2 min mit einer Frequenz von 6 Zügen/Minute. Die Dauer der Inspiration und Expiration beträgt jeweils 5 Sekunden. Es wird der Atemzyklus mit dem längsten R-R-Intervall während der Expiration (R-R<sub>max</sub>) und dem kürzesten R-R-Intervall während der Inspiration (R-R<sub>min</sub>) ermittelt und der Quotient (R-R<sub>max</sub>)/(R-R<sub>min</sub>) als sog. E/I-Quotient berechnet. Normwerte: Alter 20–30 Jahre:  $\geq 1,12$ ; 31–49 J.:  $\geq 1,11$ ; 50–69 J.:  $1,10$ ;  $\geq 70$  J.:  $\geq 1,09$ .

### 2. HERZFREQUENZVARIABILITÄT NACH LAGEWECHEL → UNTERSUCHUNGSABLAUF

Unter EKG-Dokumentation erhebt sich der bislang liegende Proband und stellt sich neben die Untersuchungsliege. Die Aufzeichnung beginnt mit dem Moment des aktiven Aufstehens. Als Testparameter wird der Maximum/Minimum-30:15-Quotient definiert als das längste R-R-Intervall zwischen Schlag 20 und 40, geteilt durch das kürzeste R-R-Intervall zwischen Schlag 5 und 25 nach dem Aufstehen. Normwerte: Alter 20–49 Jahre:  $\geq 1,10$ ; 50–79 J.:  $\geq 1,09$ ;  $\geq 80$  J.:  $\geq 1,08$ .

### 3. ORTHOSTASE-TEST → UNTERSUCHUNGSABLAUF

Beim Orthostase-Test wird der Blutdruck zweimal innerhalb einer Minute im Liegen gemessen, anschließend direkt nach aktivem Aufstehen und danach alle 30 Sekunden über 3 Minuten. Normwert für den systolischen Blutdruckabfall:  $\leq 27$  mmHg. Andere Fachgesellschaften haben zur Diagnose einer orthostatischen Hypotonie bereits einen systolischen Blutdruckabfall ab 20 mmHg zusammen mit Orthostasesymptomen empfohlen.

Als weiterführende Diagnostik werden bei allen symptomatischen Patienten, bei denen die Basisdiagnostik zu keinem eindeutig pathologischen Befund geführt hat, computergestützte Tests durch den Spezialisten durchgeführt. Sie dienen neben der Sicherung der Diagnose der Feststellung des Schweregrads und der Risikoabschätzung bzw. Prognose der KADN.

#### Autonome Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

Störungen des Verdauungstrakts treten bei Patienten mit Diabetes mellitus gehäuft auf. Sie führen zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und erfordern eine differenzialdiagnostische Abklärung. Im Rahmen der Basisdiagnostik soll eine ausführliche Anamnese erfolgen, in der folgende Symptome und Befunde gezielt erfragt werden: gastrointestinale Symptome einschließlich Dysphagie/Odynophagie, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Blähungen, Diarrhoe, Obstipation, Stuhlinkontinenz oder Blut im Stuhl; Dauer und mögliche Progredienz gastrointestinaler Symptome; Vorliegen von B-Symptomen (Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust) und Bedeutung der Beschwerden für die Lebensqualität.

Ein Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen sollte erfolgen bei allen Beschwerden, die progredient verlaufen oder mit Warnsymptomen einhergehen (z. B. Blutung, Anämie, ungeklärter Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Dysphagie/Odynophagie, anhaltendes Erbrechen, Familien- oder Eigenanamnese mit gastrointestinalen Tumoren, frühere peptische Ulzera, Lymphknotenvergrößerungen, tastbare Resistenzen, Malnutrition, Blut im Stuhl, paradoxe Diarrhoen, Alter  $> 50$  Jahre), wenn diese neu aufgetreten sind und noch keine adäquate Diagnostik stattgefunden hat. Bei länger als 4 Wochen andauernden Beschwerden, die subjektiv belastend sind, ist anhand der Symptomatik zu entscheiden, ob eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik (z. B. an einen gastroenterologisch erfahrenen Arzt) unmittelbar oder erst nach einem erfolglosen Therapieversuch eingeleitet wird.

Eine besondere Verantwortung liegt in dem anspruchsvollen Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen, weil zahlreiche schwerwiegende gastrointestinale Erkrankungen sich gerade in ihren Frühstadien nur durch geringe und/oder unspezifische Symptome manifestieren können. Beispiele dafür sind sämtliche gastrointestinalen Malignome, aber auch Erkrankungen wie die Zöliakie und das peptische Ulkus.

#### Autonome Neuropathie am Urogenitaltrakt

Die diabetische Zystopathie wird als eine primär neurogene sensorimotorische Schädigung aufgefasst. Im Rahmen der Basisdiagnostik sollte jeder Patient mit Diabetes regelmäßig gezielt nach Miktionsstörungen (Miktionsfrequenz, Restharn, Harnwegsinfekte, Harnstrahlabschwächung, Notwendigkeit der Bauchpresse, Inkontinenz) und der Zufriedenheit im Sexualleben befragt werden. Weiterhin sollte eine Medikamentenanamnese zum Erkennen unerwünschter Wirkungen der Medikation auf den Harntrakt erfolgen. Als wesentlicher Bestandteil der Basisdiagnostik sollte ein Miktionsstagebuch (Miktionsfrequenz, Miktionsvolumina und Trinkmenge) über 48 Stunden geführt werden. Bei Änderung der anamnestischen Angaben sollte das Führen eines Miktionsstagebuchs wiederholt werden. Die Anamnese sollte bei asymptomatischen Patienten jährlich erfolgen.

Die Basisdiagnostik bei sexuellen Funktionsstörungen besteht in der gezielten anamnestischen Exploration bei Frau und Mann. Bei belastenden Störungen im Sexualleben soll eine genauere Abklärung erfolgen, bei Männern mithilfe des IIEF5-Fragebogens (International Index of Erectile Function-5) [10] (s. Praxistools, ▶ Tab. 4, 5).

Bei Miktionsbeschwerden, erhöhten Restharnwerten ( $> 20\%$  der Blasenkapazität bzw.  $> 100$  ml) und/oder rezidivierenden Harnwegsinfekten (mehr als drei Harnwegsinfekte pro Jahr) sollte eine fachärztlich-urologische Untersuchung initiiert werden.

#### Perioperative Betreuung

Patienten mit KADN weisen im Vergleich zu Patienten ohne diese Komplikation eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität auf. Als einfache präoperative Maßnahmen bei elektiven Eingriffen zur Detektion einer relevanten autonomen Neuropathie sollen durchgeführt werden: Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten sowie Erfassung von Risikofaktoren und -indikatoren bzw. von klinischen Korrelaten für sensorimotorische und autonome diabetische Neuropathien, körperliche Untersuchung sowie Auswertung von Vorbefunden einschließlich früherer Narkoseprotokolle. Patienten mit diabetischer Neuropathie sollten auch bei großen operativen Eingriffen nicht zwangsläufig ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhalten. Ebenso wie Patienten ohne Neuropathie dürfen Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie bis sechs Stunden vor Narkoseinduktion feste Nahrung und bis zwei Stunden vor Narkoseinduktion klare Flüssigkeiten zu sich nehmen.

#### PRAXISTOOLS (S. ANHANG)

- ▶ **Tab. 2:** Survey of Autonomic Symptoms (SAS) zum Screening auf autonome Symptome
- ▶ **Tab. 3:** Klinisch wichtige Manifestationen, zugeordnete Diagnostik und spezielle Therapie der autonomen Neuropathie bei Diabetes mellitus.
- ▶ **Tab. 4, 5:** Der IIEF-5 (International Index of Erectile Function) Fragebogen/Interpretation der im IIEF-5 erreichten Punkte zur Diagnose einer erektilen Dysfunktion.

## Therapie

Die o. g. Grundsätze der allgemeinen Behandlungsstrategien und Prävention bei der diabetischen sensomotorischen Neuropathie gelten gleichermaßen für die autonomen Neuropathien. Zur Pharmakotherapie der symptomatischen autonomen diabetischen Neuropathie ist anzumerken, dass nur wenige größere kontrollierte Studien vorliegen (Ausnahme: erektile Dysfunktion), sodass sich einige Empfehlungen zusätzlich auf Evidenz aus Untersuchungen bei Patienten ohne Diabetes mit entsprechenden Symptomen beziehen (s. Praxistools, ► **Tab. 3**).

Bei der KADN sollten die über physikalische Maßnahmen hinausgehenden Therapieoptionen nicht außerhalb von Einrichtungen mit Kompetenz in der Behandlung der KADN durchgeführt werden. Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (z. B. Pindolol) und trizyklische Antidepressiva in antidepressiv wirksamer Dosierung (z. B. Amitriptylin, Imipramin) sollten bei Patienten mit KADN aufgrund ihres ungünstigen Einflusses auf die HRV und der erhöhten Gefahr von Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden.

Manifeste Störungen des Gastrointestinaltrakts sollen symptomorientiert und nach den auch für Menschen ohne Diabetes mellitus gültigen Vorgaben therapiert werden. Dabei gilt, dass diabetesspezifische Risiken und Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Messbare gastrointestinale Funktionsstörungen, die weder mit subjektiven Beschwerden noch mit relevanten morphologischen Veränderungen oder mit einer Beeinträchtigung der Stoffwechselsituation verbunden sind, sind nicht behandlungsbedürftig. Patienten mit diabetischer Gastropathie in Form einer beschleunigten Magenentleerung sollte eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit Vermeidung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate. Patienten mit einer diabetischen Gastroparese soll eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit reduzierter Fettzufuhr und wenig Ballaststoffen. Allgemeine Maßnahmen wie das gründliche Kauen

und eine aufrechte Körperhaltung (für mind. 30 Min.) nach dem Essen sollen empfohlen werden. Bei unzureichendem Erfolg können Prokinetika versucht werden. Die Zulassung von Metoclopramid und Domperidon wurde eingeschränkt, sodass die Gabe als Prokinetika einen Off-Label-Use darstellt. Bei einem Off-Label-Use müssen folgende Kriterien berücksichtigt werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Die Behandlungsmöglichkeiten bei symptomatischen gastrointestinalen Störungen sind in ► **Tab. 3** genannt.

Die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen (diabetische Zystopathie) soll die subjektiven Beschwerden der Betroffenen bessern (z. B. Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfekte). Da ein Teil der möglichen Folgen einer diabetischen Zystopathie (z. B. Restharnbildung mit nachfolgender Schädigung des oberen Harntrakts) asymptomatisch oder mit nur sehr diskreten Symptomen verlaufen kann, ist eine subtile Anamnese mit gezieltem Ansprechen der möglichen Beschwerden Voraussetzung für das Erkennen dieser Folgen, die Vermeidung von Komplikationen und die gezielte Therapie. Verhaltensstrategien wie „timed voiding“ (Miktion nach der Uhr) oder „double voiding“ (zwei Blasenentleerungen innerhalb kurzer Zeit) können als Erstmaßnahme durchgeführt werden, da eine Verbesserung der Blasenentleerung ohne medikamentöse oder operative Intervention möglich ist. Insgesamt sind die Symptome und die Folgen der diabetischen Zystopathie durch eine medikamentöse Therapie nur eingeschränkt beeinflussbar. Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Folgeerkrankungen sind Harnwegsinfektionen bei Menschen mit Diabetes mellitus als kompliziert zu werten. Bei diesen komplizierten Harnwegsinfekten wird eine Therapiedauer von mindestens 7 Tagen empfohlen.

Die symptomatische Pharmakotherapie an verschiedenen Organ- und Funktionssystemen (s. Praxistools, ► **Tab. 3**) ist in der Regel durch die entsprechenden Spezialisten im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit einzuleiten.

## Praxistools

**Neuropathie Symptom-Score (NSS)\***

Symptomatik an Fuß/Unterschenkel	ja	nein	
Brennen	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	
Taubheitsgefühl	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	
Parästhesien	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> Punkte
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	
Krämpfe	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	
Schmerzen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> Punkte
<b>Lokalisation</b>			
Füße	<input type="checkbox"/> 2		
Unterschenkel	<input type="checkbox"/> 1		
Andere Lokalisation	<input type="checkbox"/> 0		<input type="checkbox"/> Punkte
<b>Exazerbation</b>			
nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 2		
tagsüber und nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 1		
nur tagsüber vorhanden	<input type="checkbox"/> 0		
Patient wird durch Symptome aus dem Schlaf geweckt	Score von <input type="checkbox"/> 1	addieren	<input type="checkbox"/> Punkte
<b>Besserung der Symptome beim</b>			
Gehen	<input type="checkbox"/> 2		
Stehen	<input type="checkbox"/> 1		
Sitzen oder Hinlegen	<input type="checkbox"/> 0		<input type="checkbox"/> Punkte

Gesamtscore:  Punkte

**Bewertung:**

3–4 = leichte Symptome  
 5–6 = mäßige Symptome  
 7–10 = schwere neuropathische Symptome

\* In jeder Punktespalte kann die maximale Punktzahl nur einmal vergeben werden (insgesamt fünfmal)

**Neuropathie Defizit-Score (NDS)**

Achillessehnenreflex	Seite	rechts	links
Reflexe	normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
	abgeschwächt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
	fehlend	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
<b>Vibrationsempfindung</b>			
Messung distal am Großzehendgelenk**			
	normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
	abgeschwächt/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<b>Schmerzempfindung</b>			
Messung am Fußrücken			
	normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
	abgeschwächt/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<b>Temperaturempfindung</b>			
Messung am Fußrücken			
	normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
	abgeschwächt/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Gesamtscore:  Punkte

**Bewertung:**

3–5 = leichte neuropathische Defizite  
 6–8 = mäßige neuropathische Defizite  
 9–10 = schwere neuropathische Defizite

\*\* altersabhängige Normwerte siehe Tabelle 1

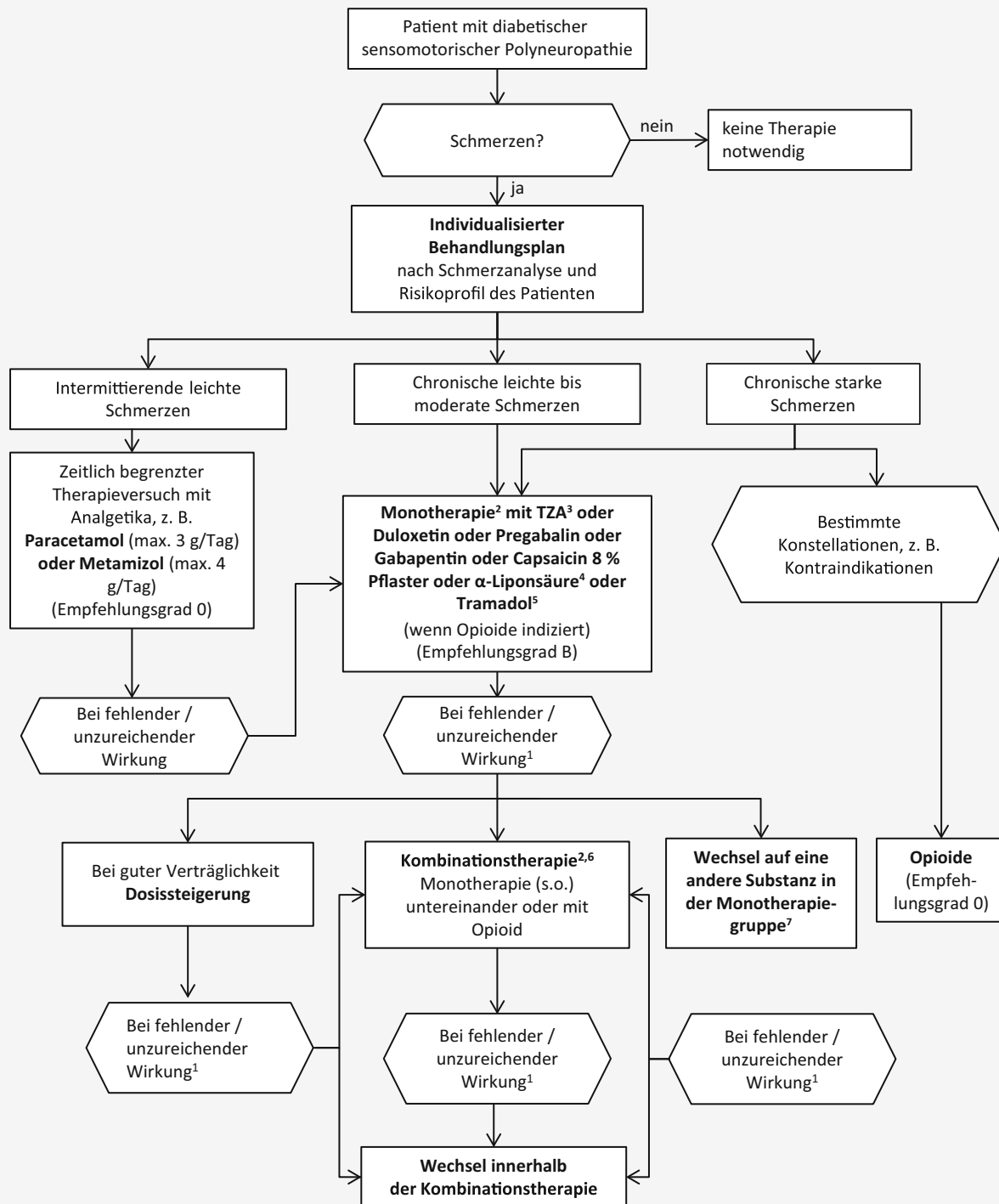
► **Abb. 1** Diagnosekriterien für die sensomotorische diabetische Neuropathie. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011. Available from: [www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de); DOI: 10.6101/AZQ/000302. [rerif]

Anmerkung: Ein hoher Score im NSS muss nicht zwangsläufig auf schwere Symptome hinweisen, sondern kann Polyneuropathie-typische Symptome widerspiegeln; ferner können auch andere neuropathischen Symptome vorkommen, die durch den NSS nicht erfasst werden, z. B. Gangunsicherheit, Fremdkörper- oder Kältegefühl.

► **Tab. 1** Einfache neurologische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (Durchführung immer bilateral). Daten nach [1, 2].

Qualität	Untersuchung	Befunde bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie
Schmerzempfindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip</li> <li>Es sollte gefragt werden: „Ist es schmerzhaft?“ (nicht: „Können Sie die Nadel fühlen?“)</li> </ul>	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Berührungsempfindung	z. B. mit Wattebausch	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Druck- und Berührungsempfindung	10-g-Monofilament an der Plantarseite des Metatarsale 1–2; plantar distal an der Großzehe; ggfs. zusätzlich an der Basis des Metatarsale 3 und 5. Cave: Untersuchung an nicht verhornten Stellen durchführen.	positiver Screeningtest: fehlende Empfindung an zumindest einer Hautstelle
Temperaturempfindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit kaltem Metall (z. B. Stimmgabel), eiswassergekühltem Reagenzglas oder TipTherm</li> </ul>	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Vibrationsempfindung mit C64-Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zunächst am Großzehen-Interphalangealgelenk; falls Vibrationsempfindung bds. = 0/8, Untersuchung einer proximalen Stelle (Malleolus medialis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>untere Normgrenze am Großzehen-Interphalangealgelenk: <ul style="list-style-type: none"> <li>für Alter bis 39 Jahre 5/8<sup>1</sup></li> <li>für Alter 40–59 Jahre 4,5/8<sup>1</sup></li> <li>für Alter 60–74 Jahre 4/8<sup>1</sup></li> <li>für Alter ≥ 75 Jahre 3,5/8<sup>1</sup></li> </ul> </li> </ul>
Muskeigenreflexe	Achilles- und Patellarsehnenreflex	bds. Minderung oder Aufhebung der Auslösbarkeit

<sup>1</sup> Untere Normgrenzen für Vibrationsempfindung [11].



<sup>1</sup> Bei therapeutischem Ansprechen kann eine Erhaltungstherapie versucht werden.

<sup>2</sup> Wahl der Substanz entsprechend des individuellen Risikoprofils des Patienten.

<sup>3</sup> vorzugsweise Amitriptylin.

<sup>4</sup> alternativ ggf. Benfotiamin.

<sup>5</sup> alternativ ggf. Tilidin erwägen.

<sup>6</sup> Substanzen aus einer Klasse (Antidepressiva: TZA, Duloxetin; Antikonvulsiva: Pregabalin, Gabapentin; Opiode: Tramadol, starke Opiode) sollen jeweils nicht miteinander kombiniert werden.

<sup>7</sup> ggf. Natriumkanalblocker oder Cannabinoide erwägen.

► **Abb. 2** Algorithmus zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen sensomotorischen Neuropathie. Quelle: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage, Version 5. 2011. Available from: [www.dmneuropathie-versorgungsleitlinien.de](http://www.dmneuropathie-versorgungsleitlinien.de); DOI: 10.6101/AZQ/000 302. TZA: Trizyklische Antidepressiva. [rerif]

► **Tab.2** Survey of Autonomic Symptoms (SAS) zum Screening auf autonome Symptome. Daten nach [9]

Symptom/Gesundheitsproblem	Frage 1a: Hatten Sie eine der folgenden Gesundheitsbeschwerden während der letzten 6 Monate? (1 = ja; 0 = nein)		Frage 1b: Wenn Sie bei Frage 1a mit ja geantwortet haben, was würden Sie sagen, wie stark Sie diese Symptome stören? (1 = überhaupt nicht; 2 = ein bisschen; 3 = etwas; 4 = mäßiges Ausmaß; 5 = stark)				
	1	0	1	2	3	4	5
1. Haben Sie ein Gefühl von Blutleere im Kopf?	1	0	1	2	3	4	5
2. Haben Sie einen trockenen Mund oder trockene Augen?	1	0	1	2	3	4	5
3. Sind ihre Füße blass oder bläulich?	1	0	1	2	3	4	5
4. Sind ihre Füße kälter als der Rest Ihres Körpers?	1	0	1	2	3	4	5
5. Ist das Schwitzen an Ihren Füßen im Vergleich zum restlichen Körper verringert?	1	0	1	2	3	4	5
6. Ist das Schwitzen an ihren Füßen verringert oder fehlend (beispielsweise nach körperlicher Aktivität oder bei heißem Wetter)?	1	0	1	2	3	4	5
7. Ist das Schwitzen an Ihren Händen im Vergleich zum restlichen Körper erhöht?	1	0	1	2	3	4	5
8. Haben Sie Übelkeit, Erbrechen oder Blähungen nach dem Essen einer kleinen Mahlzeit?	1	0	1	2	3	4	5
9. Haben Sie ständigen Durchfall (mehr als 3-mal weichen Stuhlgang pro Tag)?	1	0	1	2	3	4	5
10. Haben Sie ständig Verstopfung (weniger als 1 Stuhlgang jeden zweiten Tag)?	1	0	1	2	3	4	5
11. Haben Sie Harnverlust?	1	0	1	2	3	4	5
12. Haben Sie Schwierigkeit, eine Erektion zu bekommen (Männer)?	1	0	1	2	3	4	5

► **Tab. 3** Klinisch wichtige Manifestationen, zugeordnete Diagnostik und spezielle Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie bei Diabetes mellitus. Daten nach [2, 7].

Organmanifestationen und Klinik	Untersuchungsmethoden	Therapie
<b>kardiovaskuläres System</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ruhetachykardie</li> <li>reduzierte Herzfrequenzvariabilität</li> <li>orthostatische Hypotonie</li> <li>Belastungsintoleranz (inadäquater Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck unter Belastung)</li> <li>perioperative Instabilität mit vermehrten Blutdruck- und Frequenzabfällen</li> <li>verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien unter Belastung</li> <li>stumme bzw. symptomarme Myokardinfarkt</li> <li>QTc-Verlängerung</li> <li>plötzlicher Herztod</li> </ul>	<p>Basisdiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HRV unter tiefer Respiration und nach Lagewechsel</li> <li>Orthostasetest</li> </ul> <p>weiterführende Diagnostik</p> <p>Autonome Funktionstests (Testbatterie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HRV in Ruhe (Frequenz- und Zeitbereich)</li> <li>Expirations-/Inspirationsquotient unter tiefer Respiration</li> <li>max/min 30:15-Quotient</li> <li>Valsalva-Quotient (Valsalva-Manöver)</li> <li>Orthostase-Test</li> </ul> <p>24-h-HRV ggf. Synkopenabklärung</p>	<p><i>kardiovaskuläre autonome Neuropathie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>im Allgemeinen keine spezielle Behandlung notwendig (wichtig: Diagnose und Therapie koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz)</li> <li>bei Sinustachykardie kardioselektive <math>\beta</math>-Rezeptorenblocker</li> </ul> <p><i>orthostatische Hypotonie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>allgemeine Maßnahmen: liberalisierte Kochsalzzufuhr, körperliches Training, Kompressionsstrümpfe, Beachtung hypoton wirkender Pharmaka</li> <li>blutdrucksteigernd wirksame Medikamente mit kurzer Halbwertszeit (Midodrin)</li> <li>Fludrocortison (Beginn mit niedriger Dosis)</li> </ul>
<b>Gastrointestinaltrakt</b>		
alle gastrointestinalen Manifestationen	<p><i>Basisdiagnostik am GI-Trakt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnese</li> <li>Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen</li> </ul>	
Dysphagie und Refluxerkrankung	<p><i>weiterführende Diagnostik:</i></p> <p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ösophagogastroduodenoskopie</li> <li>ggf. auch sonstige bildgebende Untersuchungen</li> </ul> <p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ösophagusmanometrie</li> <li>24-h-pH-Metrie mit/ohne Impedanzmessung</li> </ul>	<p><i>Dysphagie:</i> Allgemeinmaßnahmen Prokinetika in Einzelfällen</p> <p><i>Reflux:</i> Protonenpumpeninhibitoren</p>
diabetische Gastropathie (dyspeptische Symptome, postprandiale Hypoglykämie)	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ösophagogastroduodenoskopie</li> <li>Abdomensonografie</li> <li>ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen</li> <li>Laboruntersuchungen</li> </ul> <p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Magenentleerungsszintigrafie</li> <li><math>^{13}\text{C}</math>-Oktansäure-Atemtest (feste Nahrung), <math>^{13}\text{C}</math>-Acetat-Atemtest (Flüssigkeiten)</li> </ul>	<p>Gastroparese (Gastropathie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ernährungsmodifikation: häufige kleine Mahlzeiten, ballaststoffarm, fettreduziert</li> <li>Anpassung des Spritz-Ess-Intervalls</li> <li>Prokinetika (alle Off-Label): Metoclopramid, Domperidon, ggf. Prucaloprid, Erythromycin bei schweren refraktären Symptomen</li> <li>Bei Bedarf Antiemetika ergänzen zur symptomatischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen (Antihistaminika, 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten)</li> <li>ggf. gastrale Neurostimulation („Magen-schrittmacher“)</li> <li>Jejunalsonde</li> <li>parenterale Ernährung</li> </ul>
diabetische Cholezystopathie	Laboruntersuchungen, Abdomensonografie	Ggf. Cholezystektomie bei symptomatischer Cholezystolithiasis
diabetische Diarrhö (Enteropathie) und exokrine Pankreasinsuffizienz	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endoskopie</li> <li>Abdomensonografie</li> <li>Laboruntersuchungen, einschließlich Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime</li> <li>ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen</li> </ul> <p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Laktose-/Fruktose-/Sorbitol-Wasserstoffatemtest</li> <li>Glukose-Wasserstoffatemtest</li> <li>ggf. fäkale Elastase-1</li> <li>ggf. Laktulose-Wasserstoffatemtest</li> <li>ggf. D-Xylose-Test</li> </ul>	<p>Diarrhö:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quellstoffe</li> <li>Loperamid</li> <li>Cholestyramin</li> <li>Clonidin</li> <li>Octreotid</li> <li>bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms Breitspektrumantibiotika, z. B. Rifaximin (off label) über 10 Tage mit medizinischer Hefe (z. B. Perenterol)</li> </ul> <p>schwere exokrine Pankreasinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pankreasenzyme</li> </ul>



► **Tab. 3** (Fortsetzung)

Organmanifestationen und Klinik	Untersuchungsmethoden	Therapie
diabetische Obstipation (Hypomotilität des Kolons)	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ digitale rektale Untersuchung</li> <li>▪ Ileokoloskopie</li> <li>▪ Laboruntersuchungen</li> <li>▪ ggf. Abdomensonografie</li> <li>▪ ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen</li> </ul> <p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (MRT-)Defäkografie</li> <li>▪ anorektale Manometrie</li> <li>▪ Hinton-Test</li> <li>▪ neurologische Untersuchungen</li> </ul>	<p>Obstipation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ausreichend Flüssigkeit, Ballaststoffe, Bewegung</li> <li>▪ Gelbildner (Pektine, Flohsamenschalenpräparate)</li> <li>▪ Faserstoffe (z. B. Weizenkleie, Leinsamen)</li> <li>▪ Laxanzien: z. B. Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Makrogol, Laktulose/Laktitol nach Verträglichkeit und Effekt</li> <li>▪ ggf. Biofeedback bei rektaler Entleerungsstörung</li> <li>▪ ggf. Prucaloprid bei verzögertem Transit (Prokinetikum, zugelassen bei laxanzienrefraktärer Obstipation)</li> </ul>
diabetische Stuhlinkontinenz	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ digitale rektale Untersuchung</li> <li>▪ rektale Endosonografie</li> <li>▪ (MRT-)Defäkografie</li> </ul> <p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anorektale Manometrie</li> <li>▪ ggf. neurologische Untersuchungen</li> </ul>	<p>Stuhlinkontinenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidiarrhoika</li> <li>▪ Beckenbodengymnastik</li> <li>▪ Biofeedback</li> <li>▪ ggf. sakrale Neurostimulation in refraktären Fällen</li> </ul>
<b>Urogenitaltrakt</b>		
diabetische Zystopathie (Blasenentleerungsstörung)	<p>Basisdiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miktionstagebuch über 48 h</li> </ul> <p>weiterführende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifischer Fragebogen (z. B. Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS)-Fragebogen)</li> <li>▪ Uroflowmetrie</li> <li>▪ Restharnbestimmung</li> <li>▪ digitorektale Untersuchung beim Mann</li> <li>▪ ggf. urodynamische Untersuchung</li> </ul>	<p>Zystopathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verhaltensmodifikaton</li> <li>▪ Elektrostimulation</li> <li>▪ Biofeedback</li> <li>▪ Antimuskarinika</li> <li>▪ Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten</li> <li>▪ Alpharezeptorenblocker</li> <li>▪ ggf. antibiotische Therapie</li> <li>▪ Blasenhalsinzision</li> <li>▪ Selbstkatheterisation</li> <li>▪ suprapubische Harnableitung</li> </ul>
erektile Dysfunktion	<p><i>Basisdiagnostik</i></p> <p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sexualanamnese, IIEF-5</li> <li>▪ Laboruntersuchungen</li> <li>▪ Gesamttestosteron (fakultativ freies Testosteron), Prolaktin, FSH, LH</li> </ul> <p>Stufe 2 (fakultativ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Test mit einem PDE5-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Avanafil)</li> </ul>	<p>erektile Dysfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vermeidung medikamentöser Nebenwirkungen (bedingt durch Antihypertonika, Tranquilizer, Antidepressiva)</li> </ul> <p>1. Stufe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Phosphodiesterase-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil)</li> </ul> <p>2. Stufe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erektionshilfesystem (Vakuumpumpe)</li> <li>▪ Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT)</li> </ul> <p>3. Stufe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwellkörperimplantat</li> </ul>
	<p><i>erweiterte Diagnostik</i></p> <p>Stufe 3 (nur wenn eine operative Therapie geplant oder sinnvoll ist):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwellkörperinjektionstest (SKIT)</li> <li>▪ Doppler-/Duplex-Sonografie</li> <li>▪ Kaverosometrie und Kaverosografie</li> <li>▪ nächtliche Tumescenzmessung</li> </ul>	<p>Hypogonadismus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Testosteron-Substitution</li> </ul>

► Tab. 3 (Fortsetzung)

Organmanifestationen und Klinik	Untersuchungsmethoden	Therapie
<b>neuroendokrines System (endokrine Dysfunktion)</b>		
hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation</li> <li>▪ gestörte Hypoglykämiewahrnehmung</li> <li>▪ erhöhte Glukoseschwelle für Hypoglykämiesymptome bei Blutglukoseabfall</li> <li>▪ verminderte Katecholaminsekretion im Stehen und unter körperlicher Belastung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ engmaschige Blutglukosekontrollen (insbesondere Selbstkontrollen), besonders auch nachts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vermeiden von symptomatischen und asymptomatischen (oftmals nächtlichen) Hypoglykämien</li> <li>▪ Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining (BGAT)</li> </ul>
<b>Sudomotorik und Vasomotorik</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dyshidrose, Anhidrose („trockene Füße“)</li> <li>▪ gustatorisches Schwitzen</li> </ul>	Schweißtests: QSART: Quantitative sudomotor axon reflex test TST: Thermoregulatory sweat test SSI: Silastic sweat imprint ACHSST: Acetylcholine sweatspot test Neuropad: Indikatorpflaster Sudoscan: Kutane elektrochemische Leitfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fett- oder harnstoffhaltige Externa</li> <li>▪ Vermeidung starker Hitzeexposition</li> <li>▪ Prophylaxe bei identifizierter Ursache des Schwitzens (Nahrungsbestandteile)</li> <li>▪ Anticholinergika, Clonidin (niedrige Dosis)</li> <li>▪ Glycopyrrrolat-Creme</li> <li>▪ bei fokaler Hyperhidrose Versuch mit Botulinumtoxin</li> </ul>
<b>pupillomotorisches System</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miosis</li> <li>▪ gestörte Pupillenreflexe</li> <li>▪ verminderte Dunkeladaption</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Untersuchung</li> <li>▪ Infrarotpupillografie (Konstriktions-, Dilatationsgeschwindigkeit, Latenzzeit des Pupillenreflexes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hinweis an den Patienten auf verminderte Dunkeladaption und Gefährdung bei Nachtblindheit</li> <li>▪ Glaukomgefährdung (Kontrolle des Augendrucks)</li> </ul>
<b>respiratorisches System</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemantrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxämie</li> <li>▪ Schlafapnoe-Syndrom</li> <li>▪ Atemstillstand</li> </ul>	ggf. Schlaflabor	ggf. CPAP-Therapie
HRV: Heart Rate Variability; GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt; IIEF-5: International Index of Erectile Function-5; FSH: Follikel-stimulierendes-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon; PDE5-Hemmer: Phosphodiesterase-5-Hemmer; CPAP-Therapie: Continuous Positive Airway Pressure-Therapie.		

► **Tab. 4** Der IIEF-5-Fragebogen (5-item International Index of Erectile Function). Daten nach [10].

Auftreten innerhalb der letzten 6 Monate. (Bei jeder Frage nur eine Antwort ankreuzen, die die individuelle Situation am besten beschreibt).					
	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
1. Wie groß ist die Zuverlässigkeit, eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?					
2. Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens/immer
3. Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrechterhalten?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens/immer
4. Wie schwierig ist es für Sie, Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	extrem schwierig	sehr schwierig	schwierig	etwas schwieriger	nicht schwierig
5. Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens/immer
Punkte	1	2	3	4	5

► **Tab. 5** Interpretation der im IIEF-5 erreichten Punkte zur Diagnose einer erektilen Dysfunktion. Daten nach [10].

Gesamtpunktzahl aus den Fragen 1–5	Punktzahl (gesamt)	Interpretation der erektilen Dysfunktion (ED)
Frage 1: ____	5–7	schwere ED
Frage 2: ____	8–11	mittelschwere ED
Frage 3: ____	12–16	leichte bis mittelschwere ED
Frage 4: ____	17–21	leichte ED
Frage 5: ____	22–25	keine ED
Punkte: ____		

## Interessenkonflikt

DZ erhielt Forschungsmittel der Firmen Wörwag, Novartis und Mitsubishi Tanabe, Honorare für Vorträge der Firmen Meda, Wörwag, Berlin-Chemie, Takeda, Lilly und Impeto Medical und Honorare für Beratung der Firmen Meda, Wörwag, Takeda, Berlin-Chemie, Pfizer, Trigo Care, Astellas, Teva, Lilly, AstraZeneca, Biogen, Novartis, Mitsubishi Tanabe, Shire, Allergan und Mundipharma.

## Literatur

- [1] Haslbeck M, Redaelli M, Parandeh-Shab F et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R [Hrsg.] Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. 1. Aufl. 2000. ISBN: 3-933740-12-6
- [2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell-

schaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. 2011. Version 1.2. Im Internet (Stand: 22.05.2023): <http://www.diabetes-versorgungsleitlinien.de>  
<http://www.awmf-leitlinien.de>

- [3] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150–154
- [4] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281–1289
- [5] Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628
- [6] Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–653
- [7] Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B et al. Deutsche Evidenz-basierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diagnose und Therapie der autonomen diabetischen Neuropathien. *Diabetol Stoffwechs* 2001; 10: 113–132
- [8] Zilliox L, Peltier AC, Wren PA et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011; 76: 1099–1105
- [9] Jost WH, Papanas N, Rizos A et al. Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS). *Diabetol Stoffwechs* 2012; 7: 30–32
- [10] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319–326
- [11] Martina ISJ, van Koningsveld R, Schmitz PIM et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 743–747
- [12] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie. Typ-2-Diabetes. Langfassung. 2023. Version 3.0. Im Internet (Stand: 18.07.2023): <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/version-3>

# Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)

**Bernd Balletshofer<sup>1</sup>, Dittmar Böckler<sup>2</sup>, Holger Diener<sup>3</sup>, Jörg Heckenkamp<sup>4</sup>, Wulf Ito<sup>5</sup>, Marcus Katoh<sup>6</sup>, Holger Lawall<sup>7</sup>, Nasser Malyar<sup>8</sup>, Hui Jing Qiu<sup>9</sup>, Peter Reimer<sup>10</sup>, Kilian Rittig<sup>11</sup>, Markus Zähringer<sup>12</sup>**

## Institute

- 1 Angiologiezentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 2 Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 3 Abteilung für Gefäß- und Endovaskularchirurgie, Krankenhaus Buchholz, Buchholz, Deutschland
- 4 Klinik für Gefäßchirurgie, Niels-Stensen-Kliniken, Marienhospital Osnabrück, Osnabrück, Deutschland
- 5 Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu, Kempten, Deutschland
- 6 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland
- 7 Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. C. Diehm/Dr. H. Lawall, Max-Grundig Klinik Bühlerhöhe, Ettlingen, Deutschland
- 8 Klinik für Kardiologie I – Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 9 Klinik für Innere Medizin 1 für Diabetologie, Endokrinologie, Kardiologie und Angiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 10 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland
- 11 Praxis Rittig und Kollegen, Teltow, Deutschland
- 12 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S370–S380

DOI 10.1055/a-2076-0248

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S354–S364. doi:10.1055/a-2076-0248

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Balletshofer B, Böckler D, Diener D et al. Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S354–S364. doi: 10.1055/a-1908-0612

## Korrespondenzadressen

Ansprechpartner für die DDG

PD Dr. med. Kilian Rittig, Praxis Rittig und Kollegen, Mahlowerstraße 152, 14513 Teltow, Deutschland  
rittig@praxis-rittig.de

Ansprechpartner für die DGA

Dr. med. Holger Lawall, Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. C. Diehm/Dr. H. Lawall, Lindenweg 1, 76275 Ettlingen, Deutschland  
holger.lawall@gmail.com

Ansprechpartner für die DeGIR

Prof. Dr. med. Peter Reimer, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe, Deutschland  
peter.reimer@partner.kit.edu

Ansprechpartner für die DGG

Univ.-Prof. Dr. med. Dittmar Böckler, MHBA, Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland  
dittmar.boeckler@med.uni-heidelberg.de

## Aktualisierungshinweis

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

### INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Abschnitt zu Bempedoinsäure hinzugefügt.

**Begründung:** Publikation einer groß angelegten CLEAR-Studie [73] mit 13 970 Patienten zu diesem Thema.

Dieses Positionspapier basiert auf den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen [1–3] und dient als kurze, klinisch orientierte Handlungsanweisung zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).

Periphere Durchblutungsstörungen der Becken- und Beinarterien sind eine der Folgekomplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus (DM). Der Begriff umfasst Stenosen, Verschlüsse und – in geringerem Maße – aneurysmatische Gefäßveränderungen der Becken-Bein-Arterien.

Arterielle Gefäßläsionen treten zumeist in höherem Lebensalter auf. Menschen mit Diabetes mellitus sind jedoch oft vorzeitig betroffen. Bei diesen Patienten ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation zudem abhängig von Erkrankungsdauer und Güte der Stoffwechseleinstellung. Nur 25 % der betroffenen Patienten haben Symptome.

Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus verläuft die Atheromatose der peripheren Gefäße aufgrund chronischer inflammatorischer Gefäßwandprozesse und der Hyperkoagulabilität aggraviert.

DM ist nach dem Nikotinabusus der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK [4].

Patienten mit DM haben ein 2- bis 4-fach höheres Risiko, eine pAVK zu entwickeln, als Patienten ohne DM.

Bis zu 30 % aller Patienten mit Claudicatio und 50 % aller Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI) sind Menschen mit Diabetes mellitus [5].

pAVK-Patienten mit DM haben spezifische anatomisch-morphologische sowie klinische Charakteristika, die es beim diagnostischen und therapeutischen Herangehen zu berücksichtigen gilt. Im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus entwickelt sich die pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus früher, schreitet schneller voran und geht häufiger in die kritische Extremitätenischämie (CLI) über. Anatomisch-morphologisch ist eine multisegmentale Manifestation mit langstreckigen, kalzifizierten Stenosen/Verschlüssen der Unterschenkelarterien mit unzureichender Kollateralbildung typisch. Klinisch präsentieren sich Menschen mit Diabetes mellitus häufig mit einer kritischen Ischämie, auch weil die einer kritischen Ischämie vorausgehende Claudicatio intermittens und der Ruheschmerz durch die diabetische sensible Polyneuropathie lange Zeit maskiert bleiben können. Die schlechte Prognose hinsichtlich amputationsfreien Überlebens bei Menschen mit Diabetes mellitus ist einerseits bedingt durch die hohen

Ischämie- und Ulkusrezidivraten und die damit einhergehenden Minor- und Majoramputationen, andererseits durch eine hohe Rate an Komorbiditäten und Koprävalenz von Endorganschäden wie Herz- und Niereninsuffizienz, die die Mortalität unabhängig erhöhen.

Die bedeutendsten Konsequenzen diabetischer peripherer Durchblutungsstörungen sind Fußläsionen (Ulzerationen und Gangrän) und als Folge des ischämischen oder neuroischämischen diabetischen Fußsyndroms (DFS) kleine (Minor-) und große (Major-) Amputationen ([► Tab. 1]).

### WAS IST VON BEDEUTUNG?

- Die Zahl der Patienten mit pAVK und DM nimmt stetig zu.
- Das Amputationsrisiko von Menschen mit Diabetes mellitus ist bei Vorhandensein einer pAVK deutlich erhöht.
- Rechtzeitiges Erkennen der pAVK reduziert die Amputationsrate und verringert bei leitliniengerechter Behandlung die kardiovaskuläre Ereignisrate.
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit und rasche Revaskularisation sind bei kritischer Extremitätenischämie entscheidend.

## Diagnostik der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus

Die nichtinvasive hämodynamische Gefäßfunktionsdiagnostik bei Menschen mit Diabetes mellitus erlaubt eine Aussage zur Schwere der Durchblutungsstörung und gibt prognostische Hinweise zum Spontanverlauf, zum kardiovaskulären Risiko und/oder zur Wundheilung.

Eine zielgerichtete Diagnostik erleichtert die Wahl der geeigneten Therapie und ermöglicht eine Verlaufsbeobachtung unter und nach gefäßmedizinischer Behandlung.

### GEFÄSSDIAGNOSTIK BEI MENSCHEN MIT DIABETES MELLITUS

- klinische Untersuchung mit Erfassung von Pulsstatus und Kapillarpuls sowie im Seitenvergleich qualitativ Hautfarbe und -temperatur
- Ultraschall-Knöchel- oder -Zehendruckmessung (ABI (= Knöchel-Arm-Index); TBI (= Zehen-Arm-Index))
- farbkodierte Duplexsonografie mit Pulscurvenanalyse
- Pulsoszillografie der Digitalarterien (DPO) bzw. LRR (= Licht-Reflexions-Rheografie)
- transkutane Sauerstoffdruckmessung (tcPO<sub>2</sub>)

Bei Menschen mit Diabetes mellitus sollten diese nichtinvasiven diagnostischen Verfahren großzügig angewandt werden, wenn der Verdacht auf eine pAVK besteht oder eine Fußläsion vorliegt bzw. nicht heilt.

In der klinischen Untersuchung ist neben der Palpation der Fußpulse die Untersuchung der reaktiven Hautdurchblutung der

► **Tab. 1** Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) nach Fontaine und Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Stadium	klinisches Bild	Grad	Kategorie	klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte CI
IIb	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige CI
		I	3	schwere CI
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

CI: Claudicatio intermittens.

Füße (Kapillarpuls) von Bedeutung. Die Pulsuntersuchung der unteren Extremitäten ist zwar hilfreich, im Fall fehlender Pulse wird die Häufigkeit der pAVK aber überschätzt. Umgekehrt schließen tastbare Fußpulse das Vorhandensein einer pAVK nicht aus.

Der Kapillarpuls als reaktive Füllung der Haut nach Druck gibt Hinweise auf das Vorliegen einer kritischen Durchblutungsstörung.

### Bei Menschen mit Diabetes mellitus mit pAVK soll regelmäßig eine klinische Fußuntersuchung erfolgen

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (KAI oder „ankle-brachial-index“, ABI) mittels nichtinvasiver Messung des Dopplerverschlussdrucks in Ruhe und/oder nach Belastung ist ein geeigneter Test zum Nachweis der pAVK.

Erniedrigte periphere Druckwerte sind beweisend für das Vorhandensein einer pAVK und weisen auf das kardiovaskuläre Risiko des Patienten hin. Für die Diagnose einer pAVK ist der ABI-Wert mit dem niedrigsten Knöchelarteriendruck maßgeblich. Ein ABI-Wert in Ruhe unter 0,9 gilt als beweisend für das Vorliegen einer pAVK.

Bei Vorliegen einer Mediasklerose (ABI > 1,3) kommt der Pulscurvenanalyse, der Pulsoszillografie der Digitalarterien und der Zehendruckmessung mit Bestimmung des TBI („toe-brachial index; Zehendruck-Index) eine besondere Bedeutung zu; sie dienen zum Nachweis einer pAVK [1, 2].

### ABI-Messung wichtig zum Nachweis einer pAVK und zur Risikostratifizierung

Ein Gefäßmediziner muss konsultiert werden, wenn bei Patienten mit DM ein ABI < 0,7, systolische Zehendrücke < 40 mmHg, systolische Knöcheldrücke < 70 mmHg oder ein transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcPO<sub>2</sub>)-Wert < 30 mmHg ermittelt wird [3]. In diesen Fällen ist das Risiko für die Entstehung einer Fußläsion (DFS) erhöht (► **Tab. 2**).

► **Tab. 2** Schweregrad und Prognose der pAVK anhand der Dopplerwerte. Daten nach [1–3]

	ABI	Knöcheldruck (mmHg)	Zehendruck (mmHg)
pAVK	< 0,9		
Mediasklerose	> 1,3		
CLI		< 50	< 30
fehlende Wundheilung	< 0,7	< 70	< 40

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; CLI: Critical Limb Ischemia.

Eine regionale Fußischämie kann auch bei palpablen Fußpulsen oder annähernd normalen Zehendruckwerten vorliegen (Beispiel: Fersenläsion bei dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes mellitus).

Nichtinvasive hämodynamische Funktionsuntersuchungen der Beingefäße sind erforderlich zur Beurteilung des Schweregrads, des Verlaufs und zur Therapiestratifizierung bei Patienten mit pAVK.

Bildgebende Verfahren (Ultraschallsonografie, Magnetresonanztomographie (MR)-Angiografie, Computertomographie (CT)-Angiografie, i. a.-Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)) sollten bei symptomatischen oder gefährdeten Patienten nur bei therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden.

Dabei ist wegen der Komorbidität der Menschen mit Diabetes mellitus (Nieren, Augen, Herz) die interdisziplinäre Diagnostik und Therapieplanung indiziert.

### BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

- farbkodierte Duplexsonografie
- MR-Angiografie der Becken-Bein-Arterien
- CT-Angiografie der Becken-Bein-Arterien
- intraarterielle Angiografie mit Kontrastmittel (KM) oder CO<sub>2</sub>

Als nichtinvasive Methode hat die farbkodierte Duplexsonografie eine herausragende Bedeutung. Sie verknüpft hämodynamische Ergebnisse mit morphologischen Befunden und erlaubt damit Aussagen zur Lokalisation und Morphologie von Gefäßläsionen.

Bei unklarer Situation wird die radiologische Schnittbildgebung mittels ce-MR-Angiografie oder CT-Angiografie empfohlen, wobei auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten ist. Eine intraarterielle Angiografie soll ein für eine potenzielle chirurgische Bypassanlage anschlussfähiges Gefäßsegment identifizieren und darstellen.

Die oft eingeschränkte Nierenfunktion bei Menschen mit Diabetes mellitus spielt bei Kontrastmittelgabe eine besondere Rolle, wobei die kontrastmittelinduzierte Nephropathie mit den heute üblichen niedrig- oder isoosmolaren Kontrastmitteln deutlich seltener ist. Zu beachten sind Hydratation, Komorbidität und Medikation der Patienten.

Eine Möglichkeit zur Reduktion kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörungen bietet die CO<sub>2</sub>-Angiografie, die gezielt im Rahmen von interventionellen Eingriffen eingesetzt werden kann. In der Unterschenkel-Bildgebung wird sie ergänzt durch die gezielte Gabe von wenigen Millilitern eines jodhaltigen Kontrastmittels.

Die Indikation zur weiterführenden radiologischen Diagnostik sollte interdisziplinär gestellt werden.

## Therapie der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus

### Grundprinzipien der Therapie

Die Therapie der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus hat 2 grundsätzliche Ziele: die Verbesserung des peripheren Blutflusses bei symptomatischen Patienten sowie die Therapie vaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung koronarer und zerebrovaskulärer Gefäßerkrankungen (► Tab. 3, 4).

Die Basisbehandlung umfasst bis Fontaine-Stadium IIb das strukturierte Gehtraining (z. B. auch in Sportgruppen für Menschen mit Diabetes mellitus). Dabei sind armergometrische Übungsbehandlungen bei Kontraindikationen oder Einschränkungen (z. B. orthopädische Probleme, PNP, DFS u. a.) zu Gehübungen ebenso effektiv wie Gehtraining. Neben dem Gefäßsport sind die Gewichtsreduktion bei massivem Übergewicht, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus anerkannte therapeutische Maßnahmen.

Die konservative Behandlung bei Menschen mit Diabetes mellitus mit symptomatischer pAVK umfasst die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich), die Gabe von Statinen und ein strukturiertes Gefäßsportprogramm [3, 4].

### Gerinnungshemmende Therapie bei pAVK

Patienten mit symptomatischer Arteriosklerose benötigen als Sekundärprophylaxe eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Clopidogrel. Clopidogrel hat seine Überlegenheit gegenüber ASS insbesondere bei symptomatischen pAVK-Patien-

ten gezeigt [6]. Herz-Kreislauf-Gesunden sollte ASS nicht routinemäßig verordnet werden [7–9], dies gilt auch für asymptomatische pAVK-Patienten [2]. Eine duale Therapie mit ASS und Clopidogrel bringt gegenüber der Monotherapie mit ASS keine Vorteile [10], ebenso wenig die Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel [11]. Für Patienten mit stabiler symptomatischer pAVK nach invasiver Revaskularisation und hohem Risiko für ischämische Ereignisse konnte eine kombinierte Therapie mit Rivaroxaban und ASS eine Reduktion der Endpunkte MACE (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) und MALE (Major-Adverse-Limb-Event, schwere Durchblutungsstörung/Amputation) zeigen [12]. Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit Diabetes mellitus. Deshalb empfiehlt die aktuelle gemeinsame Leitlinienempfehlung der Arbeitsgruppe pAVK der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Diabetesgesellschaft bei Diabetikern mit pAVK die kombinierte Gabe von ASS 100 mg und Rivaroxaban 2 × 2,5 mg täglich [13].

### Therapie des Bluthochdrucks bei Patienten mit pAVK

Generell profitieren alle Patienten mit einer arteriellen Hypertonie von einer Blutdrucksenkung [14], insbesondere wird dadurch die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit pAVK (= Hochrisikopatienten) verbessert. In einigen Studien war eine intensivierete Blutdrucktherapie mit einer niedrigen kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert [15, 16]. Bei Patienten mit pAVK kommt es bei einem RR < 120 mmHg und > 160 mmHg zu mehr Beinereignissen [17]. Daher sollte der Blutdruck bei pAVK-Patienten nicht zu niedrig eingestellt werden. Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind bei pAVK-Patienten Mittel der Wahl. pAVK-Patienten mit kardialer Komorbidität können auch bei Claudicatio intermittens und kritischer Extremitätenischämie mit Betablockern behandelt werden.

#### EMPFEHLUNGEN ZUR GERINNUNGHEMMENTEN THERAPIE BEI PAVK

##### Primärprävention

keine Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

##### Sekundärprävention

- asymptomatische pAVK: keine klare Indikation für TAH
- symptomatische pAVK: Clopidogrel 75 mg besser als ASS 100 mg
- bei hohem Risiko für ischämische Ereignisse: Rivaroxaban 2 × 2,5 mg + ASS 100 mg

#### EMPFEHLUNG RR-ZIELE BEI PATIENTEN MIT PAVK

Blutdruck-Ziel bei pAVK-Patienten:

- 18–65 Jahre < 130 mmHg
- > 65 Jahre < 140 mmHg
- generell > 120 mmHg

Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind bei pAVK-Patienten Mittel der Wahl.

► Tab. 3 Behandlungsziele.

Ziel	Stadium	Therapie
Hemmung der Progression der pAVK	Fontaine I–II Rutherford 1–3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapie der Risikofaktoren</li> <li>Gehtraining</li> </ul>
Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Fontaine I–IV Rutherford 0–6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapie der Risikofaktoren</li> <li>Gehtraining</li> </ul>
Verbesserung von Gehleistung und Lebensqualität sowie Schmerzreduktion	Fontaine II Rutherford 2–4	
Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse	Fontaine II–IV Rutherford 3–6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion erneuter Gefäßeingriffe</li> <li>Vermeidung einer akuten Ischämie (ALI)</li> </ul>
Beinerhalt	Fontaine III–IV Rutherford 4–6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermeidung von Minor- oder Majoramputation</li> </ul>

## Lipidtherapie bei Diabetes und pAVK

### Statine und Ezetrol

Es besteht allgemeiner Konsens, dass eine cholesterinsenkende Therapie Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetespatienten mit pAVK positiv beeinflusst, allerdings ist die Studienlage zum Outcome auf pAVK bezogener Endpunkte bei Diabetespatienten deutlich schwächer. Bestehende Empfehlungen resultieren mehr aus Subgruppenanalysen großer Endpunktstudien und Beobachtungsstudien bezüglich koronarer Herzerkrankung und zerebraler Angiopathie als gezielt aus prospektiven randomisierten Studien zur pAVK. Wenige Arbeiten lassen eine Verringerung der Amputationsrate [18] und eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke vermuten. Dies gilt entsprechend einer aktuellen Auswertung der Veterans-affairs-Studie sowohl für die überlegenere intensiviertere (z. B. Atorvastatin 40–80 mg) als auch die Low-Dose-Therapie (z. B. Atorvastatin 10–20 mg bzw. Simvastatin 10–40 mg) [19]. Wenngleich für die Senkung der Amputationsrate und der Gesamtmortalität gute Hinweise vorliegen, existieren bezüglich einer Verbesserung der Gehstrecke auch kleinere Studien ohne signifikanten Effekt. Im Schnitt lässt sich bei pAVK-Patienten allgemein eine Verbesserung der Gehstrecke um ca. 160 m erreichen [20].

Als Zielwerte für das Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin werden bei pAVK-Patienten ein absolutes LDL-Cholesterin-Ziel < 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l oder eine Absenkung um mehr als 50 % bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von 70–135 mg/dl bzw. 1,8–3,5 mmol/l empfohlen [2]. Bei Diabetikern mit hohem Risiko, d. h. mit amputationsbedrohter Extremität, wird ein LDL-Cholesterinwert von < 55 mg/dl empfohlen [13].

Für Ezetrol liegen keine robusten Daten zur pAVK vor.

### Bempedoinsäure

Seit 11/20 ist in Deutschland Bempedoinsäure, ein Inhibitor der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase, ein der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) vorgelagertes Enzym im Cholesterin-Biosyntheseweg, zugelassen. Die Sub-

stanz (Prodrug) greift damit in der Kaskade oberhalb dem Zielenzym der Statine in den Cholesterinbiosyntheseweg ein. Die groß angelegte CLEAR-Studie [73] mit 13 970 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion der „major adverse cardiovascular events (MACE)“ mit 180 mg Tagesdosis gegenüber Placebo nach einer medianen Laufzeit von 40,6 Monaten. Untersucht wurden Patienten mit Unverträglichkeit bzw. ablehnender Haltung gegenüber einer Statintherapie.

Gezielte Interventionsstudien bei pAVK liegen mit dieser Substanz bislang noch nicht vor, so dass sie aus diesem Blickwinkel lediglich als Ausweichsubstanz bei oben genannter Patientengruppe eingesetzt werden kann. Als Nebenwirkung müssen Nierenfunktion, Harnsäure und Leberenzyme kontrolliert werden.

### Fibrate

Formal senken Fibrate die Triglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin stärker als Statine. Subgruppenanalysen (tertiärer Endpunkt) z. B. der FIELD-Studie zeigen eine absolute Reduktion der mikroziirkulationsbedingten Amputationsrate um relativ 36 % bei Menschen mit Diabetes mellitus. Die Rate an Majoramputationen und bei Patienten mit Makroangiopathie war nicht unterschiedlich [21].

### PCSK9-Inhibitoren

Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie zeigen eine 42 %ige Reduktion von pAVK-bezogenen Ereignissen (akute Extremitätenischämie, Amputation oder dringende periphere Revaskularisation) für Patienten mit oder ohne bekannte pAVK zu Studienbeginn [22]. Damit können PCSK-9-Hemmer (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) bei Patienten mit progressiver pAVK unter Statintherapie oder bei Statinunverträglichkeit im Rahmen der zu prüfenden Verordnungsfähigkeit der gesetzlichen Kassen unter dem Vorbehalt der hohen Therapiekosten eingesetzt werden.



► **Tab. 4** Stadienadaptierte Therapieverfahren. Daten nach [1]

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: ASS oder Clopidogrel	(+)	+	+	+
physikalische Therapie: strukturierter Gefäßsport/Sport für Menschen mit Diabetes mellitus	+	+		
medikamentöse Therapie: Cilostazol oder Naftidrofuryl		+		
strukturierte Wundbehandlung				+
interventionelle Therapie		+*	+	+
operative Therapie		+*	+	+

+ Empfehlung; \* bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie.

#### FAZIT

- Bei nachgewiesener pAVK sollte zur Senkung des Amputationsrisikos und der Mortalität eine Statintherapie mit der für den Patienten jeweils maximal tolerablen Dosierung gewählt werden (mit und ohne gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung).
- Zielwerte bei pAVK: LDL-Cholesterin < 70 mg/dl oder Absenkung um mehr als 50 % (bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von 70–135 mg/dl).

## Antidiabetika bei pAVK

### Biguanide

Metformin ist auch bei Menschen mit Diabetes und pAVK das orale Antidiabetikum der ersten Wahl. Dies gilt, obgleich die Datenlage diesbezüglich dünn ist. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie belegt erneut den positiven Effekt auf das kardiovaskuläre (CV)-Überleben, nicht jedoch auf Extremitätenerhalt und Offenheitsrate nach peripherer Revaskularisation [23].

### Sulfonylharnstoffe und Glinide

Für beide Stoffgruppen liegen keine robusten Daten zur pAVK vor. Sie sollten generell nur noch in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden, wenn Kosten die Therapie bestimmen. Wegen des relativ hohen Hypoglykämierisikos sowie der vermutlich ungünstigen Effekte bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung besitzen diese Stoffgruppen kaum noch Relevanz [24].

### Thiazolidindione (PPAR-γ-Agonisten)

Für das einzige noch in Deutschland erhältliche Thiazolidindion Pioglitazon liegen mit der PROACTIVE- und der IRIS-Studie positive

Endpunktstudien für das kardiovaskuläre Überleben bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und prädiabetischen Patienten vor [25–29]. In der PROACTIVE-Studie wurden auch Amputationen als primärer Endpunkt betrachtet. Es konnte jedoch kein signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden. Bei bestehender Herzinsuffizienz sind TZDs kontraindiziert.

### DPP4-Inhibitoren

Die kardiovaskulären Endpunktstudien SAVOR-Timi 53, EXAMINE, TECOS und CAROLINA zeigen eine Nichtunterlegenheit von DPP4-Inhibitoren in Bezug auf die untersuchten Endpunkte CV-Tod, nicht fataler Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Placebo oder Glimperid. In der SAVOR-Timi-53-Studie wurde allerdings eine signifikant häufigere Hospitalisation unter Saxagliptin wegen Herzinsuffizienz beobachtet, weshalb diese Substanz bei Patienten mit vorbekannter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Eine kardiovaskuläre Überlegenheit oder Vorteile bei Vorliegen einer gleichzeitigen pAVK sind nicht belegt [30–34].

### GLP-1-Agonisten

Sowohl für Liraglutid als auch für Dulaglutid und Semaglutid konnte in Endpunktstudien ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse wie tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt sowie nichttödlicher Schlaganfall gegenüber Placebo belegt werden [35–37]. Für Semaglutid zeigt sich jedoch in Kombination mit Insulin eine erhöhte Rate an mikrovaskulären Augenkomplikationen, weshalb dieser GLP-1-Agonist bei Patienten mit einer unkontrollierten diabetischen Retinopathie in Kombination mit Insulin bis auf Weiteres nicht zum Einsatz kommen sollte [36]. Hinsichtlich der pAVK liegen für diese Stoffgruppe jedoch leider ebenfalls keine Endpunktdaten vor.

## SGLT2-Inhibitoren

Für die Substanzen Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin liegen mit der EMPAREG-Outcome-Studie, der DECLARE-TIMI-Studie und der CANVAS-Studie gleichermaßen Daten für die positive Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall vor [38–41]. In der EMPAREG-Outcome-Studie und in der DECLARE-TIMI-Studie zeigte sich keine erhöhte Amputationsrate. Bei Canagliflozin, das in Deutschland nicht auf dem Markt ist, war die Amputationsrate in der CANVAS-Studie signifikant erhöht. Bei der kürzlich publizierten CREDENCE-Studie war ein solches Signal jedoch nicht zu beobachten [39]. Der Einsatz von Canagliflozin bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und pAVK ist gegenwärtig dennoch nicht zu empfehlen.

## Basalinsulin

Für die Therapie mit Basalinsulin liegen keine Endpunktstudien für Patienten mit pAVK vor. Neben der ORIGIN-Studie für Insulin glargin konnte auch für Insulin degludec keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte belegt werden. Es kam jedoch auch nicht zum vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, womit die Therapie kardiovaskulär als sicher betrachtet werden kann [43, 44].

Insulin sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus gerade bei vorliegenden kardiovaskulären Komplikationen – außer in der primären Einstellungsphase – nach Möglichkeit erst nach einer optimierten oralen bzw. GLP-1-basierten subkutanen antidiabetischen Therapie zum Einsatz kommen.

### FAZIT

- Die Datenlage hinsichtlich antidiabetischer Therapie und pAVK-Outcome ist dürftig.
- Metformin ist auch bei Menschen mit Diabetes und pAVK das orale Antidiabetikum der ersten Wahl.
- Bei vorbekannter pAVK sollte als nächstes die Hinzunahme eines SGLT2-Inhibitors oder eines GLP-1-Agonisten erfolgen.
- Die Anwendung von Empagliflozin und Dapagliflozin ist nach aktueller Datenlage sicher. Canagliflozin hingegen hat in einer großen Outcome-Studie ein erhöhtes Amputationsrisiko ergeben (allerdings in retrospektiver Subgruppenanalyse).
- Die Therapie mit Basalinsulin-Analoga ist sicher, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse jedoch nicht belegt.

## Prinzipien der interventionellen Therapie

Die interventionelle Therapie der pAVK richtet sich auch beim Diabetiker nach Stadien der Erkrankung und betroffenen Gefäßsegmenten [45].

### Claudicatio intermittens

Bei einer Claudicatio ist das Therapieziel eine Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität. Den größten Erfolg hat eine initiale Intervention mit anschließendem strukturiertem Gehtraining [46].

Aortoiliakal liegt die primäre Offenheitsrate 5 Jahre nach perkutaner Intervention mit in der Regel einer Stentimplantation bei über 90 % [47]. Bei iliofemoralen Läsionen mit Beteiligung der A. femoralis com. sollte an ein Hybridverfahren gedacht werden.

Auch bei femoro popliteal Stenosen kann bei den Lebensstil limitierender pAVK eine Intervention erwogen werden, auch wenn in diesen Fällen die Restenoseraten deutlich höher sind. Infrapopliteal wird leitlinienübergreifend eine invasive Therapie im Stadium der Claudicatio intermittens nicht empfohlen [48, 49].

Femoro popliteal besteht bei kurzstreckigen Läsionen mit einer Länge von unter 5 cm weiter die Indikation zur primären Ballondilatation. Erst ab einer Läsionslänge von über 10 cm zeigen Studien einen deutlichen Vorteil durch die ergänzende Implantation von selbstexpandierenden Nitinolstents [50]. Ansonsten werden Stents bei Recoiling oder Dissektion auch bei kürzeren Läsionen eingesetzt. Mit Paclitaxel beschichtete Drug Eluting Ballons (DEB) und Stents (DES) zeigten gegenüber einer konventionellen PTA in mehreren randomisierten kontrollierten Studien mit Nachbeobachtungszeiträumen bis zu 5 Jahren einen signifikanten Vorteil durch Reduktion der Restenoserate [51, 52].

Bezüglich der möglicherweise erhöhten Mortalität nach Einsatz Medikamenten beschichteter Ballons und Stents gab es eine Aktualisierung der Empfehlungen für deren Einsatz durch die US Food and Drug Administration (FDA) im Februar 2021. Diese Empfehlungen wurden bereits im Januar 2021 im New England Journal of Medicine veröffentlicht [53]. Insgesamt war der Ton angesichts fehlender Hinweise für eine erhöhte Sterblichkeit nach Einsatz Medikamenten beschichteter Stents und Ballons in großen Registern, Analysen von Krankenkassendaten und großen randomisierten Studien (Voyager PAD) mit einer Anzahl von Patienten, die die von bisherigen Metaanalysen bei weitem übersteigt, deutlich zurückhaltender [53, 54]. Die Empfehlungen der FDA, in der sie den Anwendern aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sowie eine eingehende Patienteninformation empfahl, blieben zunächst bestehen. Dieser Empfehlung hatten sich das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wie auch die betroffenen deutschen Fachgesellschaften bereits 2019 angeschlossen. Die FDA hat ganz aktuell auch diesen Warnhinweis zurückgenommen und mitgeteilt, dass die seitdem geprüften Daten keine erhöhte Mortalität bei Verwendung Paclitaxel beschichteter Ballons oder Stents nachweisen. Spezifische Empfehlungen führen die Anwendung zurück in die klinische Routine mit den Hinweisen, nun wieder alle Behandlungsoptionen mit den Patienten inklusive Paclitaxel beschichteter Ballons/Stents zu besprechen und die Anwendung wieder im Rahmen routinemäßiger Nachuntersuchungen zu überprüfen. Betont wird, bei den Patienten eine optimale medizinische Therapie mit Reduktion der Risikofaktoren zu initiieren [55–57].

### Kritische Extremitätenischämie

Liegt bereits eine Durchblutungsstörung mit akuter Gefährdung einer Extremität vor, so ist neben der begleitend gegebenenfalls notwendigen Infektsanierung primär eine initiale Revaskularisation anzustreben. Dabei gewinnt die „Endovascular-first“-Strategie

bereits seit mehreren Jahren immer mehr an Bedeutung und wird auch in der gültigen deutschen S3-Leitlinie empfohlen [48].

In der Behandlung des aorto-iliakalen und des femoro-poplitealen Segments ergibt sich kein Unterschied in der Interventionsstrategie im Vergleich zur Claudicatio intermittens.

Zur infragenaalen endovaskulären Rekanalisation stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Grundsätzlich ist bei intraluminaler Vorgehensweise die Angioplastie zu bevorzugen. In ausgewiesenen Zentren kann nach perkutaner Angioplastie infrapopliteale eine Beinerhaltungsrate von über 90 % erreicht werden [58].

Während in kleinen randomisierten, kontrollierten Studien ein signifikanter Vorteil medikamentenbeschichteter Stents im Vergleich zur Ballon Angioplastie in Bezug auf das amputationsfreie Überleben nach 5 Jahren nachgewiesen werden konnte, lässt sich der Benefit medikamentenbeschichteter Ballons derzeit noch nicht endgültig bewerten [59, 60].

In einer Arbeit aus 2020 hat die Gruppe von Katsanos et al. eine weitere Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien zum Sterberisiko und zur Amputationsrate bei Einsatz von paclitaxelbeschichteten Ballons in der Behandlung infrapoplitealer Arterien veröffentlicht. Das amputationsfreie Überleben (amputation-free survival) war in der Gruppe mit paclitaxelbeschichteten Ballons signifikant schlechter als nach Behandlung mit nicht beschichteten Ballons.

Die Rate der Revaskularisation der Zielläsion (TLR/Target lesion revascularization) war bei Verwendung paclitaxelbeschichteter Ballons signifikant reduziert.

Die Ergebnisse zeigen eine Dosisabhängigkeit mit einer Signifikanz bei einer als hoch eingestuften Paclitaxeldosis (3,0–3,5 µg/mm) und fehlender Signifikanz bei einer Dosis <2,0 µg/mm). Ursächlich wird eine Non-Target-Embolisation von Paclitaxel diskutiert [61]. Auch diese Publikation ist mir der aktuellen FDA-Stellungnahme hinsichtlich der Anwendung Paclitaxel beschichteter Ballons/Stents korrigiert und die Anwendung in der klinischen Routine wieder möglich [57].

In einem Gutachten des Medizinischen Dienstes des Bundes der Krankenkassen von 10/2020 wurde eine Nutzenbewertung von DEB bei pAVK vorgenommen [62]. In dieser Bewertung der Nutzen- und Schaden-Endpunkte ergab die Analyse für die infrapoplitealen Arterien keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem unbeschichteten Ballon im Indikationsgebiet der De-novo-Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien. Dies betrifft unter anderem die Kriterien (Major-)Amputationen, Mortalität und Major Adverse Events. Auch bezüglich der Lebensqualität ergab sich zum Zeitpunkt 12 Monate nach dem Eingriff weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon. Daten zu längeren Zeiträumen liegen zu keinem dieser Endpunkte vor.

Das detaillierte Gutachten wird durch eine Analyse der verschiedenen Techniken zur Behandlung infrapoplitealer Arterien bestätigt, in der man wegen fehlender randomisierter, kontrollierter Studien zur Beurteilung von DES nicht randomisierte Studien mitberücksichtigte. Für die Behandlung der infrapoplitealen Arterien ergab sich kein signifikanter Vorteil einer Methode [63].

Eine weitere Option ergibt sich durch die Möglichkeit der retrograden Revaskularisation [64]. Bei kritischer Ischämie und fehlender antegrader Revaskularisationsmöglichkeit gelingt eine retrograde Gefäßrekanalisation in über 80 % der Fälle [65]. Allerdings steigen bei diesen komplexeren Eingriffen die Interventionsdauer und die Strahlenexposition für Patient und Untersucher an.

Die früher vorherrschende Meinung, beim diabetischen Fuß seien die Revaskularisationsergebnisse schlechter, ist inzwischen obsolet. Lediglich die Subgruppe der dialysepflichtigen Diabetiker weist sowohl in der Offenheits- als auch der Beinerhaltungsrate mit je 50–70 % nach einem Jahr signifikant schlechtere Ergebnisse bei tendenziell höherer Mortalitätsrate auf [24]. Generell sollte beim Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion und noch erhaltener Restausscheidung zur Angiografie und interventionellen Therapie auch an die Möglichkeit der Verwendung von CO<sub>2</sub> als negativem intravasalem Kontrastmittel zur Nephroprotektion gedacht werden [66]. Allerdings sind die Amputationsraten bei Patienten mit Diabetes Mellitus nach wie vor deutlich höher unabhängig von verbesserten Rekanalisationstechniken und der Tatsache, dass die Reinterventionsraten bei diesen Patienten nicht höher sind als bei Patienten ohne Diabetes mellitus [67].

### Akute Extremitätenischämie

Interventionell-endovaskuläre Ansätze sind die lokale Katheterlyse, die mechanische Thrombektomie mittels Aspiration oder spezielle Thrombektomiekatheter. Moderne Konzepte zeigen 6-Monats-Amputationsraten von unter 10 % mit dem besten Outcome bei einer Verschlussdauer von unter 14 Tagen [47].

### Nachsorge nach Gefäßeingriffen

Nach peripheren Gefäßeingriffen ist die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern zur Sekundärprophylaxe zwingend erforderlich. Zur Sekundärprophylaxe sind zudem (unabhängig vom LDL-Wert) Statine indiziert. Damit verbessert sich nicht nur das klinische Überleben, auch die Bypass-Offenheitsrate und die Gefäßigkeit werden signifikant verbessert.

In der Voyager-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Rivaroxaban in einer Dosierung von 2,5 mg 2-mal täglich zusätzlich zu Aspirin 100 mg bei Patienten nach peripheren Gefäßeingriffen oder Operationen das Risiko einer akuten Extremitätenischämie, Major-Amputationen aufgrund einer Gefäßerkkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung signifikant reduzierte. Es ist damit überhaupt die erste große randomisierte Studie, die den Nutzen einer Thrombozytenfunktionshemmung bzw. einer Antikoagulation bei Patienten nach peripherer Vaskularisation untersuchte. Insbesondere Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. erhöhtem Risiko eines erneuten Verschlusses (langstreckige Rekanalisation) sollte daher diese Therapie angeboten werden. Eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel hat in diesem Setting keinen weiteren Nutzen gezeigt [68].

Strukturiertes Gefäßtraining verbessert das Gehvermögen und das klinische Ergebnis auch nach revaskularisierenden Eingriffen.

## Chirurgische Revaskularisation

Neben der „Endovascular-first-Strategie“ sind chirurgische Revaskularisationen ein weiterer wesentlicher Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts. Die internationalen Leitlinien zur kritischen Beinischämie der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ESVS), der Amerikanischen Gesellschaft (SVS) und der World Federation of Vascular Societies (WFVS) wurden dazu im Jahr 2019 publiziert. Die International Working Group of Diabetes hat 2020 zusätzlich in einem systematischen Review Kriterien für die Indikation einer operativen Revaskularisation als komplementäre Therapiealternative benannt [69, 70].

Offen chirurgische Rekonstruktionsverfahren (Bypassverfahren) sind demnach bei ausgewählten Risikopatienten und bei kritischer Extremitätenischämie (Wound Ischemia and Infection Classification [= WIFI] Stadien 3 und 4 oder WIFI-Ischämiegrad 2 und 3) akzeptierte Behandlungsoptionen. Ein durchschnittliches operatives Risiko besteht bei periprozeduraler Mortalität > 5% und einer geschätzten 2-Jahres-Überlebensrate > 50%; ein hohes operatives Risiko besteht bei periprozeduraler Mortalität > 5% und einer geschätzten 2-Jahres-Überlebensrate < 50% [69].

Eine Qualitätssicherungsstudie der amerikanischen Fachgesellschaft (Society of Vascular Surgery, SVS) aus dem Jahr 2016 zeigte an 2566 Patienten, dass hinsichtlich primärer Offenheitsrate, Major-Amputation und Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetespatienten und Nicht-Diabetespatienten besteht [71]. Dies gilt für die endovaskuläre Intervention wie auch für die Bypasschirurgie. Nach entsprechender Risikoadjustierung zeigen die 1-Jahres-Ergebnisse keinen Unterschied zwischen Intervention und Bypasschirurgie. Schlussfolgernd können bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie aufgrund einer pAVK mit oder ohne Diabetes mellitus sowohl endovaskuläre Interventionen als auch offene Bypasschirurgie bei Diabetespatienten indiziert und erfolgreich durchgeführt werden [71].

Bei komplexen Gefäßpathologien, vorhandener körpereigener Vene (Vena saphena magna) und sog. pedalem „Run-off“ (offenem Unterschenkelabstrom in den Fuß) kann mit dem Ziel einer Einstrom- und Ausstromverbesserung bei vertretbarem operativem Risiko eine operative Versorgung gegenüber dem endovaskulärem Vorgehen abgewogen werden. Weitere Indikationen zur chirurgischen Revaskularisation sind frustrane endovaskuläre Rekanalisationen und wiederholte Rezidivverschlüsse nach vorausgegangenen endovaskulären Interventionen. Sog. Hybridverfahren (kombiniert offen-endovaskulär) sind in die Op-Planung einzubeziehen und stellen eine weitere Option einer gezielten chirurgischen Revaskularisation dar. Bei vorhandenen Wunden insbesondere im Rück- und Mittelfußbereich sollte eine angiosombezogene Revaskularisation durchgeführt werden, insbesondere wenn ein vorhandenes Zielgefäß verfügbar ist. Bevorzugtes Bypassmaterial infrainguinal ist die autologe Vene. Das präoperative Venen-Mapping sollte neben der Vena saphena magna und der Vena saphena parva stets auch die Armvenen umfassen und ist bei der Operationsplanung zu berücksichtigen. Nach femorocruraler Bypassanlage unter Verwendung autologer Venen sind Offenheitsraten von 82% und Beinerhaltungsrate von 85% nach 1 Jahr sowie 87% nach 2 Jahren publiziert. Die Offenheitsrate von pedal angelegten Bypassen beträgt in Zentren mit entsprechen-

der Expertise bis zu 79% nach 3 Jahren; die Beinerhaltungsrate bis 98% nach 1 Jahr, 82% nach 3 Jahren respektive 78–82% nach 5 Jahren [70]. Nicht autologes Bypassmaterial sollte nur zur Anwendung kommen, wenn kein autologes Material (Bein- oder Armvene) zur Verfügung steht und endovaskuläre Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Sollte kein geeignetes autologes Bypassmaterial (körpereigene Vene) vorhanden sein, können selbst crurale Bypassanlagen mit heparinbeschichteten PTFE-Grafts (PTFE: Polytetrafluorethylen) mit einer sekundären Offenheitsrate von 47,4%, einer Beinerhaltungsrate von 79,3% und einer Überlebensrate von 64,6% nach 2 Jahren ohne signifikanten Unterschied zu Ergebnissen der Venenbypässe angelegt werden [72].

Inguinal ist eine chirurgische Revaskularisation bei mindestens 50%iger hämodynamisch relevanter Stenose der A. femoralis communis und der A. femoralis profunda erforderlich. In diesen Regionen sind endovaskuläre Rekanalisationen primär zu vermeiden.

Bei ausgedehnter tiefer Weichteilinfektion (PEDIS-Klassifikation Stadium 3 und 4), Plantarabszess, feuchtem Gangrän und beginnender Sepsis ist eine dringliche chirurgische Infektsanierung primäres Vorgehen. Durch Abszessdrainagen, Weichgewebsdebridement und, falls erforderlich, Minorresektionen sind Majoramputationen zu vermeiden. In diesen Stadien ist additiv mindestens eine Einstromverbesserung iliakal und femoral erforderlich.

### Interessenkonflikt

NM erhielt Vortragshonorare sowie Reiseunterstützung von: Bayer Vital, BARD, Medtronic. HL erhielt Vortragshonorare und Beratungshonorare der Fa. Bayer Vital GmbH, Pfizer, medac. DB erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare und Beratungshonorare der Fa. Medtronic, W.L. Gore & Ass. und Siemens. BB erhielt Referentenhonorare der Firma Pfizer, die auch Sponsor von Fortbildungsveranstaltungen ist. Firma Amgen: nur Fortbildungen. Firma Abbott: früher Aktien.

### Literatur

- [1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der PAVK. AWMF-LL 065/003 2015
- [2] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity artery. *Eur Heart J* 2018; 39: 763–816
- [3] Hinchliffe RJ, Forsythe R, Apelquist J et al. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral arterial disease in patients with a foot ulcer and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 36: e3276
- [4] Fowkes GFR, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340
- [5] Malyar N, Freisinger E, Meyborg M et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral arterial disease and diabetic foot syndrome. *J Diab Compl* 2016; 30: 1117–1122
- [6] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 192–201
- [7] ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539

- [8] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Eng J Med* 2018; 379: 1509–1518
- [9] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- [10] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40
- [11] Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *EUR Heart J* 2018; 39: 3021–3104
- [12] Soga Y, Iida O, Takahara M et al. Beta-Blocker Treatment Does not worsen Critical Limb Ischemia in Patients Receiving Endovascular Therapy. *J Arterioscler Thromb* 2015; 22: 481–489
- [13] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in Collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323
- [14] Itoga NK, Taefik DS, Lee CK et al. Association of Blood Pressure Measurements with Peripheral Artery Disease Events. *Circulation* 2018; 138: 1805–1814
- [15] Zhang W, Zaang S, Deng Y et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Eng J Med* 2021; 285: 1268–1279
- [16] The SPRINT Research Group. Final Report of a trial of intensive versus standard bloodpressure control. *Eur Heart J* 2021; 384: 1921–1930
- [17] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229
- [18] Hsu CY, Chen YT, Su YW et al. Statin therapy reduces future risk of lower-limb amputation in patients with diabetes and peripheral artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2373–2381
- [19] Arya S, Khakharia A, Binney ZO et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–1446
- [20] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 463–474
- [21] Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. FIELD study investigators Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788
- [22] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation* 2018; 137: 338–350
- [23] Khan SZ, Rivero M, Nader ND et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg* 2019; 55: 63–77
- [24] Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls? *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1165–1173
- [25] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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: 1279–1289
- [26] Erdmann E, Dormandy JA, Massi-Benedetti M et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772–1780
- [27] Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events04). *Stroke* 2007; 38: 865–873
- [28] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188
- [29] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–1331
- [30] Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the saVor – tiMi 53 randomized trial. *Circulation* 2015; 132: e198
- [31] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- [32] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXaMinE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–2076
- [33] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242
- [34] Rosenstock J. CAROLINA®: Cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with T2D at high vascular risk. Oral presentation at the 79<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), 10 June 2019, San Francisco, CA, USA.
- [35] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [36] Marso SP, Bain SC, Consoli A. SUSTAIN-6 Investigators et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [37] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130
- [38] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- [39] Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- [40] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099
- [41] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
- [42] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 13: 2295–2306
- [43] Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucosetolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 877–886
- [44] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR. Investigators OT et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328
- [45] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 (Suppl 1): e 3266
- [46] Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femo-

- ropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 680–688
- [47] Kersting J, Kamper L, Das M et al. Leitliniengerechte Therapie der pAVK – aktuelle Studienlage und Ausblick. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 311–322
- [48] Lawall H, Huppert P, Zemmrich CS et al. S3-Leitlinie PAVK – Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripher arteriellen Verschlusskrankheit. *VASA* 2016; 45 (Suppl 95): 1–100
- [49] Gerhard-Hermann MD, Gornik HL, Barrett C et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. *Vasc Med* 2017; 22: NP1–NP43
- [50] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries for patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 1–9
- [51] Schlager O, Gschwandtner ME, Willfort-Ehringer A et al. Drug coated balloons in the superficial femoral artery. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 60–69
- [52] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver-PTX randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 1472–1483
- [53] Farb A, Malone M, Maisel WH et al. Drug-Coated Devices for Peripheral Arterial Disease. *Engl J Med* 2021; 384: 99–101
- [54] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 18: 1–13
- [55] Empfehlung des BfArM. Empfehlung für die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents (DES) und Ballons (DCB) in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Referenz Nr. 00092/19; Stand: 13.06.2019
- [56] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>
- [57] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>
- [58] Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 179–217
- [59] Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B et al. Long-term follow-up of the PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty versus drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004877
- [60] Langhoff R, Behne A, Buschmann E. Promising role of drug-coated balloons in the tibial vessels? *J Cardiovasc Surg* 2018; 57: 667–676
- [61] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P et al. Risk of death and amputation with use of paclitaxel-coated balloons in the infrapopliteal arteries for treatment of critical limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31: 202–212
- [62] Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS). Drug Eluting Balloons bei pAVK-Nutzenbewertung und Indikationskriterien (22.10.202). Im Internet (Stand: 01.09.2021): [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/GA\\_DEB\\_pAVK\\_Update\\_201022.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/GA_DEB_pAVK_Update_201022.pdf)
- [63] Matsuoka EK, Hasebe T, Ishii R et al. Comparative performance analysis of interventional devices for the treatment of ischemic disease in below-the-knee lesions: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv and Therapeutics* 2021; 37: 145–157
- [64] Manzi M. Innovations in the management of the diabetic foot. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 653–654
- [65] Walker CM. Tibiopedal access for crossing of infrainguinal artery occlusions: a prospective multicenter observational study. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 839–846
- [66] Safian RD. CO2 angiography: colorless, odorless but definitely not useless. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 449–450
- [67] Weissler EH, Narcisse DI, Adams GL et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Peripheral Vascular Intervention for Infringuinal Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Vasc Endovascular Surg* 2021; 55: 124–134
- [68] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004
- [69] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P. GVG Writing Group et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019; 69: 3S–125S.e40
- [70] Forsythe R, Apelqvist J, Boyko EJ et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 (Suppl 1): e3279
- [71] Hicks C, Najafian A, Farber A et al. Diabetes does not worsen outcomes following infrageniculate bypass or endovascular intervention for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1667–1674.e1
- [72] Hock C, Betz T, Töpel I et al. A comparison of tibial and peroneal venous and HePTFE bypasses in diabetics with critical limb ischemia. *Surgeon* 2017; 15: 69–75
- [73] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353–1364

# Diabetisches Fußsyndrom

## Autorinnen/Autoren

Stephan Morbach<sup>1</sup>, Michael Eckhard<sup>2</sup>, Armin Koller<sup>3</sup>, Ralf Lobmann<sup>4</sup>, Eckhard Müller<sup>5</sup>, Heinrich Reike<sup>6</sup>, Alexander Risse<sup>7</sup>, Gerhard Rümenapf<sup>8</sup>, Maximilian Spraul<sup>9</sup>

## Institute

- 1 Abteilung für Diabetologie und Angiologie, Marienkrankenhaus gGmbH, Soest, Deutschland
- 2 Universitäres Diabeteszentrum und Interdisziplinäres Zentrum Diabetischer Fuß Mittelhessen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen und GZW Diabetesklinik Bad Nauheim, Deutschland
- 3 Abteilung für Technische Orthopädie und Diabetes-Fuß-Chirurgie, Mathias-Spital, Rheine, Deutschland
- 4 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Klinikum Stuttgart, Deutschland
- 5 Schwerpunktpraxis für Diabetologie und Nephrologie, KfH-Nierenzentrum, Bernkastel-Kues, Deutschland
- 6 Dortmund, Deutschland
- 7 Diabeteszentrum am Sophie-Charlotte-Platz, Berlin, Deutschland
- 8 Oberrheinisches Gefäßzentrum, Klinik für Gefäßchirurgie, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus, Speyer, Deutschland
- 9 Diabetes Schwerpunktpraxis, Rheine, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S381–S392

DOI 10.1055/a-2076-0273

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S365–S375. doi: 10.1055/a-2076-0273

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Morbach S, Lobmann R, Eckhard M et al. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S365–S375. doi: 10.1055/a-1904–7527

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Stephan Morbach  
Marienkrankenhaus gGmbH, Abteilung Diabetologie und Angiologie, Widumgasse 5, 59494 Soest, Deutschland  
s.morbach@hospitalverbund.de

Dr. med. Michael Eckhard  
Universitäres Diabeteszentrum und Interdisziplinäres Zentrum Diabetischer Fuß Mittelhessen  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort, Giessen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Deutschland  
michael.eckhard@innere.med.uni-giessen.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Im Abschnitt 1.5.9 „Charcot Neuro-Osteo-Arthropathie (CNO)“ wurden die 24 Leitsätze aus dem komplett neuen Kapitel zur CNO in den IWGDF-Guidelines Update 2023 berücksichtigt und an unsere Versorgungsrealität adaptiert.  
Begründung: Update der IWGDF-Guidelines

## Definition

Unter diabetischem Fußsyndrom versteht man alle pathologischen Veränderungen am Fuß eines Menschen mit Diabetes mellitus. Dazu zählen auch „präulzeröse“ Läsionen wie z. B. abnorme Hornhautschwielen. Ulzera oder Nekrosen entwickeln sich meist als Folge von repetitiver Traumatisierung bei eingeschränktem Druck- und Schmerzempfinden im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie (z. B. als hohe Druck- und Scherkraftbelastung, insbesondere bei Fuß- und Zehendeformitäten). In Deutschland liegt zudem bei mehr als 50 % der Fälle eine relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor, deren Symptomatik (Claudicatio, Ruheschmerzen) häufig durch die Polyneuropathie verdeckt ist.

## Epidemiologie

Bedeutendste Manifestationen diabetischer Fußprobleme sind Ulzerationen, deformierende Veränderungen des Fußskeletts („Charcot-Fuß“) und Amputationen.

Die jährliche Neuerkrankungsrate für ein akutes diabetisches Fußsyndrom (DFS) liegt bei ca. 2%. Die Wahrscheinlichkeit eines DFS für die gesamte Lebensdauer eines Menschen mit Diabetes beträgt 19–34%.

Nachdem Deutschland hinsichtlich der Amputationszahlen lange Jahre europaweit im oberen Bereich lag, zeigt eine aktuelle große landesweite Studie einen Rückgang von Major- und Minoramputationen in der diabetischen verglichen mit der nichtdiabetischen Population. Das Ergebnis dieser Untersuchung bestätigt damit einen positiven Trend, der in den vergangenen Jahren bereits in kleineren und regionalen Studien beobachtet worden war [1]. 65–70% aller Amputationen werden auch heute noch bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt.

## Risikofaktoren

Fußläsionen oder erworbene Fußdeformitäten bei Menschen mit Diabetes sind das Ergebnis eines multifaktoriellen Geschehens mit folgenden wesentlichen Kausalfaktoren:

- Neuropathie (sensorisch, motorisch, autonom),
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK),
- eingeschränkte Gelenkmobilität (Limited Joint Mobility, LJM),
- Druckfehlbelastungen (z. B. durch ungeeignetes Schuhwerk, Fuß- und/oder Zehendeformitäten, Adipositas),
- Hornhautschwielenbildung als Zeichen einer solchen Druckfehlbelastung,
- biopsychosoziale Faktoren (z. B. Depression, Vernachlässigung, Krankheitsüberzeugungen, fehlende soziale Unterstützung).

## Untersuchung

Bei allen Menschen mit Diabetes sollten Füße und Schuhwerk regelmäßig untersucht werden (► **Tab. 1**).

Zu jeder Fußuntersuchung, die integraler Bestandteil der Kontrollen im Rahmen der entsprechenden Disease-Management-Programme (DMP) für Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist, gehören mindestens folgende Punkte:

- gezielte Anamnese (brennende oder stechende Schmerzen, Parästhesien, Taubheitsempfinden, Fehlen jeglicher Empfindung, [LOPS: Loss of protective sensation]),
- beidseitige Fußuntersuchung: Hautstatus (Integrität, Turgor, Schweißbildung, Schwielen), Muskulatur, Deformitäten, Beweglichkeit, Hauttemperatur etc. und
- Prüfen der Drucksensibilität mit dem 10-g-Monofilament und/oder Prüfen der Vibrationsempfindung mit der Rydell-Seiffer-Stimmgabel, Palpation der Fußpulse (A. tibialis posterior, A. dorsalis pedis).

► **Tab. 1** Kontrollintervalle des Fußbefundes in Abhängigkeit vom individuellen Risikostatus.

Risikokategorie	Risikoprofil	Untersuchung
0	keine periphere Neuropathie	1 × jährlich
1	periphere Neuropathie	1 × alle 6 Monate
2	periphere Neuropathie mit pAVK und/oder Fußdeformität	alle 3–6 Monate (Spezialist)
3	periphere Neuropathie und Ulkus oder Amputation in der Vorgeschichte	alle 1–3 Monate (Spezialist)

## Druckempfinden

Das Filament wird mit leichtem Druck aufgesetzt, sodass es sich leicht biegt; dabei wird ein Druck von 10 g erzeugt. Wird dieser nicht mehr wahrgenommen, ist das Druckempfinden bereits erheblich eingeschränkt und damit auch die natürliche Schutzfunktion nicht mehr verlässlich. Ungeeignet für die Testung sind stark überhornte oder vernarbte Stellen.

## Fußpulse

Das Auffinden der Fußpulse durch Tasten hängt von der Raumtemperatur ab. Bei nicht tastbaren Pulsen an den Füßen sollen obligat die Pulse der A. poplitea und der A. femoralis untersucht werden. Tastbare Fußpulse schließen eine pAVK nicht aus! Weitere Untersuchungen (s. evidenzbasierte Leitlinie „Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms“ der DDG, [www.AWMF.de](http://www.AWMF.de)).

- Messung des arteriellen Verschlussdrucks über der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior,
- Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI) sowie
- besser: Bestimmung des Zehen-Arm-Index (TBI).

## pAVK

Die gewohnten Symptome der pAVK (Claudicatio intermittens, Ruheschmerz, pathologische Hauttemperatur und -farbe) fehlen häufig bei einer gleichzeitig bestehenden Neuropathie. Das Ausmaß der Gefährdung wird daher unterschätzt. Bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie mit assoziierter Mediasklerose und dadurch bedingter Inkompressibilität der Unterschenkel- und Fußarterien ist der ABI als Screeningmethode nur sehr eingeschränkt verwertbar. Die zuverlässigste Kombination von Befunden zum Ausschluss einer relevanten pAVK beim DFS sind ein Zehen-Arm-Index  $\geq 0,75$  und der Nachweis von triphasischen Dopplerflüssigkeitsignalen [9]. Der weitere Untersuchungsgang umfasst neben der farbkodierten Duplexsonografie (FKDS) die Kernspinalangiografie (MRA) der Becken- und Beinarterien sowie ggf. die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) in Interventionsbereitschaft. Vor und nach der Angiografie ist zur Vermeidung einer Kontrastmittel-nephropathie auf eine adäquate Hydrierung zu achten. Bei Vorlie-



gen einer Niereninsuffizienz sollte die MRA nur unter Abwägung von Nutzen und potenziellem Risiko (gering!) einer durch Gadolinium induzierten systemischen Fibrose nach Einzelfallentscheidung durchgeführt werden. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit der DSA unter Verwendung von CO<sub>2</sub> zur Kontrastgebung. Die computertomografische Angiografie (CTA) eignet sich bei Menschen mit Diabetes aufgrund des hohen Kontrastmittelbedarfs und der geringen Trennschärfe zwischen Gefäßlumen und Kalkplaques gerade der Unterschenkelarterien nicht. Alle nationalen/internationalen Leitlinien sehen eindeutig vor, dass bei einer Gefäßbeteiligung diese Minderdurchblutung wieder zu korrigieren ist, idealerweise mittels minimalinvasiver Verfahren (PTA) oder gefäßchirurgisch. Wenn beides nicht mehr möglich ist („nicht rekonstruierbare Extremität“, „no-option“), werden viele alternative Methoden zur vermeintlichen Verbesserung der arteriellen Perfusion angeboten und oft auch angewendet, für die es wenig oder keine Evidenz gibt [2].

Good Clinical Practice beim diabetischen Fußsyndrom bedeutet stets das Beschreiten interdisziplinärer und multiprofessioneller Behandlungspfade. Diese umfassen mindestens die abgestimmte Kombination von Wunddebridement, Infektbehandlung, stadiengerechtem Wundmanagement, zielführender Druckentlastung sowie arteriell revascularisierenden und chirurgischen Maßnahmen.

Wird bei einem Patienten eine Läsion im Sinne eines diabetischen Fußsyndroms diagnostiziert, sollte diese nach dem Ausmaß der Gewebeerstörung und dem Vorliegen einer Infektion und/oder Ischämie klassifiziert werden (Klassifikation nach Wagner, kombinierte Wagner-Armstrong-Klassifikation) (► **Abb. 1a, b**, ► **Tab. 2, 3**). Die aktuelle International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)-Leitlinie beinhaltet ein ganzes Kapitel zur Klassifikation diabetischer Fußulzera [3]. Die Implementierung der darin formulierten Empfehlungen für Deutschland wird derzeit in den Gremien diskutiert.

## Behandlung

Nur durch ein multidisziplinäres, multiprofessionelles und transsektorales Vorgehen bei der Behandlung von Fußulzera kann die Häufigkeit von Amputationen bedeutend gesenkt werden. Wesentliche Komponenten der Behandlung diabetischer Fußulzera sind:

- Stoffwechseleoptimierung und Behandlung internistischer Grunderkrankungen,
- Infektionskontrolle,
- Debridement avitaler Gewebeanteile,
- effektive Druckentlastung,
- stadiengerechte lokale Wundbehandlung,
- Therapie von Gefäßerkrankungen,
- fußchirurgische Korrektur von Deformitäten und/oder Fehlstellungen sowie
- Patientenschulung.

## Stoffwechseleoptimierung und Behandlung internistischer Grunderkrankungen

Zur Optimierung der Immunkompetenz, zur Verbesserung der Hämorheologie und damit der Mikrozirkulation sowie zur Verhinderung fortschreitender pathologischer Glykierung ist eine Stoffwechseleoptimierung unabdingbar. Begleiterkrankungen, die die

- Immunkompetenz,
- Hämoperfusion oder
- Gewebsoxygenierung

beeinträchtigen, sollten angemessen therapiert werden.

## Infektion

Die Diagnose einer Infektion wird klinisch bei Vorliegen systemischer oder lokaler Zeichen gestellt. Das Ausmaß einer Infektion beim diabetischen Fußsyndrom wird in leicht, moderat und schwer sowie lebensbedrohlich oder nicht lebensbedrohlich eingestuft (► **Tab. 4**). Die stationäre Aufnahme ist bei schwerer (ggf. auch bei moderater) Infektion indiziert (Maßnahmen: ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Stoffwechselkontrolle, kalkulierte, wenn möglich gezielte antibiotische Therapie, Drainage, vollständige Druckentlastung, ggf. weitere chirurgische Maßnahmen). Die Infektion mit multiresistenten Keimen verschlechtert die Prognose. Unbedingt sind Infektionen von Kolonisation und Kontamination abzugrenzen. Zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen sollte nach den Kriterien der Antibiotic Stewardship (ABS) behandelt werden: die richtige Indikation, das richtige Medikament (gezielte kulturgesteuerte Gabe), die richtige Applikationsform, die richtige Dosis. Bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Fußläsionen oder rezidivierenden Gaben von Antibiotika wird das Führen eines Antibiotikapasses empfohlen [9].

## Wunddebridement

Das Wunddebridement ist bedeutsam für die Wirksamkeit sonstiger Behandlungsmaßnahmen.

- Mechanisches Debridement (z. B. mittels Schere, Skalpells, scharfen Löffels, CuretteEntfernung nekrotischer Beläge im Wundbett, ggf. Debridement der Wundränder. Vor Durchführung des Debridements sollte eine ausreichende arterielle Perfusion sichergestellt sein. Eine Narkose ist aufgrund der Neuropathie selten notwendig; streng aseptische Bedingungen sind aufgrund der bestehenden Keimbesiedlung in der Regel nicht erforderlich.
- Biomechanisches Debridement: Verflüssigung von Wundbelägen und nekrotischem Gewebe durch Proteasen im Madensekret (Fliegenlarven).

## Druckentlastung

Prinzipiell muss allen Beteiligten (Patienten, Angehörigen, Behandler) klar sein, dass der alltagstauglichen effektiven Druck- und Scherkräftentlastung eine essenzielle Bedeutung zukommt. Gleichzeitig stellt dies aufgrund des meist vorhandenen Verlusts

Fuß-Dokumentationsbogen der AG-Fuß in der DDG

**Stammdaten**

**Einrichtung:**

Hausarzt: .....

Überw.Arzt: .....

**Anamnese:**

wichtige Dauerdiagnosen :

.....

.....

frühere Fuß-Läsionen (Jahr)       keine      Fuß-Operationen (Jahr)       keine

.....

.....

Antibiotische Vorbehandlung:  nein  ja ..... MRSA ...  z. Zeit  früher schon mal....

Bisherige Schuhversorgung:

keine spezielle       Schuttschuh       Maßschuh       Weichpolstereinlage       DAF

Entlastungsschuh

Versorgung ist suffizient       Versorgung ist insuffizient, weil .....

Angiologie:

pAVK vorhanden       nein  ja       kritische Ischämie:  nein  ja

Bypass (von ...auf)	re	li
PTA	re	li
<b>Pulsstatus</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>
A. femoralis		
A. poplitea		
A. dorsalis pedis		
A. tibials posterior		
Claudikatio		
<b>Angiographie</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>

Doppler/Duplexbefund

letzter Doppler/Duplex am .....

<b>Verschlussdruck [mmHg]</b>						<b>Strömungsprofile</b>	
	<b>rechts</b>			<b>links</b>			
A. brachialis							
A. poplitea							
A. dorsalis pedis							
A. tib. posterior							
A. fibularis							
DI/cm (Pole Test)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 50	<input type="checkbox"/> 70	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 50	<input type="checkbox"/> 70	sonstiges: (z.B. TcPO <sub>2</sub> )
Doppl.geräusch							
<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>	<b>rechts</b>						<b>links</b>
CVI Grad/PTS							

► **Abb. 1a** Fuß-Dokumentationsbogen – Seite 1. Quelle: AG Fuß der DDG.

**Fußbefund:** vom .....  keine Läsion

Läsionsalter: .....  Rezidiv      Rezidivfreie Zeit ..... Monate

Läsion:      mutmaßlicher Auslöser .....

Lokalisation/Beschreibung/Größe

rechts								Links							
O Foto								O Foto							
Wundheilungsstadium															
Ausdehnung nach Wagner Armstrong															
		0	1	2	3	4	5			0	1	2	3	4	5
A								A							
B								B							
C								C							
D								D							
PEDIS	P	E	D	I	S	P	E	D	I	S					
DOAP															
Sanders															
Levin															

Deformitäten:       keine

	rechts	links
Hallux valgus		
Kralien-/Hammer-/Reiterzehen		
sonstige		

Limited joint mobility  keine

Hallux limitus		
Morbus Ledderhose		
sonstige		

**Neurologie:**      PNP mit Sensibilitätsverlust vorhanden       nein       ja

	Rechts			Links		
Vibration [x/8]	D1	Mall	Tib	D1	Mall	Tib
ASR auslösbar	nicht	schwach	gut	nicht	schwach	gut
10g Sem. Weinstein Filament	MFK1	MFK 5	D1	MFK1	MFK5	D1
Neuropathie Symptome (Score)						
Sonstiges						

Diagnosen /:

.....

.....

.....

.....

Datum: .....	Unterschrift: .....
--------------	---------------------

► **Abb. 1b** Fuß-Dokumentationsbogen – Seite 2. Quelle: AG Fuß der DDG.

► **Tab. 2** Klassifikation nach Wagner.

Wagner-Grad	Ausmaß	Maßnahme
0	keine Läsion, ggf. Fußdeformation oder Zellulitis	regelmäßige Kontrolle der Füße
1	oberflächliche Ulzeration	im Vordergrund stehen Druckentlastung und lokale Wundbehandlung
2	tiefes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder zur Kapsel	im Vordergrund stehen Druckentlastung und lokale Wundbehandlung
3	tiefes Ulkus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel	Infektionskontrolle; unter systemischer Antibiose und konsequenter Druckentlastung kommt es meist zur Ausheilung kleinerer osteomyelitischer Herde, größere Herde müssen in der Regel reseziert werden; die Röntgenkontrolle hinkt dem tatsächlichen Zustand des Knochens etwas hinterher; bei klinisch gebesserter Befund kann man die Fortsetzung der Antibiose zusätzlich von Entzündungszeichen im Blut abhängig machen; normalerweise benötigen selbst kleinere Prozesse eine Antibiose von 6 und mehr Wochen Dauer
4	begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbereich	in der Behandlung geht es vor allem darum, die Amputationsgrenze möglichst distal zu halten und eine aufsteigende Infektion zu verhindern; bei pAVK sollte vor jeder Amputation angiografiert werden
5	Nekrose des gesamten Fußes	in der Behandlung geht es vor allem darum, die Amputationsgrenze möglichst distal zu halten und eine aufsteigende Infektion zu verhindern; bei pAVK sollte vor jeder Amputation angiografiert werden

► **Tab. 3** Wagner-Armstrong-Klassifikation. Beschreibungsmöglichkeiten des diabetischen Fußsyndroms mittels der kombinierten Wagner-Armstrong-Klassifikation.

Wagner-Grad	0	1	2	3	4	5
Armstrong-Stadium						
A	prä- oder post-ulzeröser Fuß	oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehnen oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen und Gelenken	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion
C	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie
D	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie

schützender Warnmechanismen („Loss of protective sensation“, LOPS) eine wiederkehrende Herausforderung dar. Nach den aktuellen Empfehlungen der IWGDF sollten die nachfolgenden Maßnahmen zu einer effektiven Druckentlastung in Betracht gezogen werden [9]:

1. Mittel der Wahl bei neuropathischem plantarem Ulkus sind Vollkontaktgips (TCC), individuell angefertigte (Rahmen-)Orthese oder konfektionierte Unterschenkel-Orthese (jeweils nicht-abnehmbar).
2. Wenn für die Maßnahmen aus 1. Kontraindikationen vorliegen oder diese vom Patienten nicht toleriert werden, kommen ersatzweise abnehmbare knöchelhohe Hilfsmittel zum Einsatz. Hierbei immer wieder Aufklärung des Patienten über die Bedeutung, das Hilfsmittel auch zu tragen.
3. Wenn andere Optionen zur biomechanischen Entlastung nicht verfügbar sind/nicht funktionieren, dann Filzen erwägen, aber immer zusammen mit geeignetem Schuhwerk.

4. Bei nichtplantaren Ulzerationen abnehmbare knöchelhohe Hilfsmittel, Schuh-Zurichtungen etc.
5. Für Ulzera an den Zehenspitzen D2-D5 bei flexibler Zehendeformität (Krallen- Hammerzehen) ist die Tenotomie der digitalen Flexorsehne angezeigt.
6. Erwäge weitere chirurgische Maßnahmen zur Druckentlastung (z. B. Stellungskorrekturen, (Pseudo-)Exostosenabtragung, Achillessehnenverlängerung)! Zur effektiven Druckentlastung ist zudem die regelmäßige Entfernung von Hornhautschwielen (Kallus) obligat.

### Lokale Wundbehandlung

Bei chronischen, nichtischämischen Wunden gelten die Regeln der stadienorientierten Wundbehandlung (Flüssigkeits- und Temperaturmanagement). Die Wundoberfläche ist bei jedem Verbandwechsel gründlich zu reinigen. Die Auswahl der Wundauf-

► **Tab. 4** Klinische Klassifikation von Fußinfektionen. Daten nach [4, 5].

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektionsschwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	nicht infiziert	1
Vorhandensein von $\geq 2$ Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-)Schmerz, Überwärmung oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen $\leq 2$ cm um das Ulkus; Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemischen Erkrankungen	leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und stoffwechselstabil ist, aber $\geq 1$ der folgenden Charakteristiken aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich $> 2$ cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän und Ausdehnung auf Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen	moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie oder Azotämie)	schwer	4

Das Vorhandensein einer kritischen Ischämie verschiebt den Schweregrad der Infektion (im Hinblick auf die Prognose) in Richtung „schwer“, kann jedoch die klinischen Zeichen der Infektion abmildern. PEDIS: „Perfusion“ (Perfusion), „Extent/Size“ (Ausmaß/Größe), „Depth/tissue loss“ (Tiefe/Gewebeverlust), „Infection“ (Infektion) und „Sensation“ (Sinnesempfindung).

lage im individuellen Fall sollte anhand der Wundausdehnung, der Exsudatmenge, des Vorliegens oder Fehlens von Infektionszeichen, der vorliegenden Evidenz [6–11] sowie anhand von Kosteneffektivitätskriterien getroffen werden. Die aktuelle Leitlinie der IWGDF zeigt dabei erneut deutlich auf, dass für die meisten Wundaufgaben keine Evidenz randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorliegt, die wissenschaftliche Standards zur Genüge erfüllen. Letztendlich ist es nicht die spezifische Wundaufgabe sondern das gemeinsame Kümmern von Pflege/Wundmanagement und Ärzten um die Wunde, was zum Heilungserfolg beiträgt.

### Therapie von Gefäßerkrankungen

Liegt eine pAVK vor, ist bei nicht heilenden Fußläsionen oder Amputationsgefahr die Indikation zu Revaskularisationseingriffen (operative oder endoluminale Verfahren) aggressiv zu stellen. Ohne ausreichende Durchblutung ist eine Wundheilung nicht zu erwarten. Insbesondere muss die Möglichkeit der arteriellen Revaskularisation erwogen werden, wenn eine Fußläsion trotz maximaler wundtherapeutischer Bemühungen innerhalb von 4 Wochen keine Heilungstendenz zeigt [9].

Gefäßchirurgische und endovaskuläre Eingriffe ergänzen sich. Ihr Einsatz ist abhängig vom Verteilungsmuster der pAVK, von der Länge der Gefäßverschlüsse und der Expertise und der apparativen Ausstattung des Behandlers sowie vom Vorhandensein einer geeigneten epifaszialen Beinvene als Bypassmaterial. In den meisten Fällen sollte die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) dabei zunächst bevorzugt werden, sofern beide Revaskularisationsverfahren technisch verfügbar sind [12].

### Schulung

Die Schulung von Patienten mit dem Ziel der Ulkusprävention ist möglicherweise eine vor allem kurzfristig wirksame Interventionsmöglichkeit zur Reduktion der Ulkusrate und von Amputationen. Einer wiederholten Instruktion der Betreuer kommt eine ebenso bedeutsame Rolle zu.

### Amputation

Ist eine Amputation unumgänglich, soll das Amputationsausmaß so gering wie möglich gewählt werden, um gewichtstragende Areale zu erhalten und so, dass eine bestmögliche Funktionalität erhalten wird. Vor jeder Amputation muss eine aussagefähige Gefäßdiagnostik durchgeführt und die Notwendigkeit einer Revaskularisation geprüft werden. Eine Majoramputation (Amputation oberhalb des Sprunggelenks) als primäre Behandlungsmaßnahme ist nur selten indiziert. Seit Mai 2021 ist die Zweitmeinung vor Amputation bei DFS offiziell in die Richtlinie zum Zweitmeinungsverfahren aufgenommen worden. Mit der Verpflichtung zur Aufklärung über das Recht zur Einholung einer qualifizierten ärztlichen Zweitmeinung im Rahmen der Regelversorgung der GKV erfährt eine der wesentlichen Forderungen der Oppenheimer Erklärung bei Gründung der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der DDG von 1993 eine offizielle und rechtliche Grundlage. Alle in dieser Thematik engagierten Berufsgruppen wie Allgemeinmediziner, Angiologen, Chirurgen, Dermatologen, Diabetologen, Gefäßchirurgen, Internisten, Orthopäden, Unfallchirurgen und auch Orthopädienschuhmachermeister und Podologen, die sich für den Fuß- und Extremitätenerhalt in interdisziplinären Versorgungsstrukturen einsetzen, sollten frühzeitig in das Zweitmei-

► **Tab. 5** Verlaufsstadien der Diabetische-Neuro-Osteo-Arthropathie (CNO) nach Levin.

Stadium	klinische Zeichen
I	(akutes Stadium): Fuß gerötet, geschwollen, überwärmt (Röntgenbild ggf. noch normal)
II	Knochen- und Gelenkveränderungen, Frakturen
III	Fußdeformität: Plattfuß, später Wiegefuß infolge Frakturen und Gelenkerstörungen
IV	Fußläsion plantar

nungsverfahren vor Amputation bei Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom eingebunden werden [13]. Für die Suche nach erfahrenen und kompetenten Ärzten wird auch nach offizieller Lesart auf zertifizierte Fußbehandlungseinrichtungen der AG Fuß in der DDG verwiesen ([www.ag-fuss-ddg.de](http://www.ag-fuss-ddg.de)).

### Diabetische Neuro-Osteo-Arthropathie („Charcot-Fuß“, Charcot-Neuro-Osteoarthropathie, CNO)

**Krankheitsbild:** Die CNO geht mit einer Destruktion einzelner oder multipler Gelenke und/oder Knochen einher (Einteilung nach Verlaufsstadium und Lokalisationsmuster: ► **Tab. 5, 6**). Neben der obligaten Neuropathie (unabhängig von ihrer Genese) sind insbesondere wiederholte unbemerkte Traumata ursächlich für die Entstehung. Prognostisch entscheidend ist die Diagnosestellung, frühzeitig in der akuten Phase der Erkrankung („aktiver Charcot-Fuß“), möglichst bevor es zu ossären Destruktionen und Fehlstellungen gekommen ist. Erkannt und differenziert wird dieses Frühstadiums der CNO durch eine Temperaturerhöhung (Infrarot-Thermometrie mit Differenz zur Gegenseite  $> 2^{\circ}\text{C}$ ; die Lokalisation mit der höchsten Temperatur am betroffenen Fuß dient als Ort der Vergleichsmessung auf der Gegenseite) sowie Ödembildung und/oder Rötung. Diese Symptome sollten immer Anlass zur Verdachtsdiagnose einer CNO sein. Bis zu deren sicherem Ausschluss muss eine sofortige Ruhigstellung/Entlastung erfolgen.

**Diagnostik:** Sofern ohne zusätzliche Schädigung für den Fuß möglich, sollten Röntgenaufnahmen mit Belastung des Fußes (im Stehen) durchgeführt werden (dorso-plantar, streng lateral und Sprunggelenk antero-posterior), ergänzt durch eine Schrägaufnahme des gesamten Fußes. Idealerweise sollten auch Röntgen-Aufnahmen des gegenseitigen Fußes zum Vergleich erfolgen.

Da Röntgenaufnahmen im frühen Krankheitsstadium oftmals noch keine pathologischen Veränderungen zeigen (Frakturen, Osteolysen oder Luxationen), ist bei Verdacht auf eine aktive CNO und unauffälligem Nativröntgen eine MRT indiziert. Kann keine MRT erfolgen, sollte ersatzweise eine CT erwogen werden. Laborchemische Tests sind weder zur Diagnose noch zum Ausschluss einer CNO geeignet.

**Therapie:** Bei frühzeitiger Diagnose und Therapie ist die Prognose gut. Durch konsequente Ruhigstellung von Fuß und Unterschenkel in einem Vollkontaktgips, einer individuell angefertigten (Rahmen-)Orthese oder einer konfektionierten Unterschenkel-

► **Tab. 6** Lokalisationsmuster der CNO nach Sanders.

Typ	betroffene Strukturen
I	Interphalangealgelenke, Metatarsophalangealgelenke, Metatarsalia
II	Tarsometatarsalgelenke
III	navikulokuneiforme Gelenke, Talonavikulargelenk, Kalkaneokuboidgelenk
IV	Sprunggelenke
V	Kalkaneus

Orthese (vorzugsweise jeweils nicht-abnehmbar, da jede unkontrollierte Unterbrechung der Therapie die Ausheilung verzögern kann) kann in der Regel das Auftreten von Frakturen oder Gelenkluxationen und dadurch weiterer Komplikationen vermieden werden. Die konservative Therapie dient sowohl der Konsolidierung einer aktiven CNO, auch als Vorbereitung für eine absehbar erforderliche chirurgische Rekonstruktion. Wie bei der Behandlung von traumatischen Frakturen oder Luxationen besteht das Therapieprinzip in einer ununterbrochenen rigiden Fixierung der Skelettelemente von Fuß und gesamtem Unterschenkel. Die zusätzliche Verwendung von Unterarmgehstützen wird empfohlen. Eine „dosierte Teilbelastung“ wie sie Patienten nach Knochenbrüchen und Verletzungen oftmals angeraten wird, ist aufgrund der Polyneuropathie nicht möglich. Wichtig ist es, zeitgleich auf eine adäquate Schuh- und Einlagenversorgung des Fußes der Gegenseite zu achten, da ein relevantes Risiko für die Entwicklung einer CNO auch der Gegenseite besteht.

Die Behandlung der CNO erfolgt primär konservativ, wenn bei Diagnosestellung erkennbar ist, dass nach knöcherner Ausheilung eine gute Funktion des Fußes vor dem Hintergrund von Aktivitätsniveau und Komorbidität des Patienten erwartet werden darf. Bei Deformitäten mit hohem Ulkusrisiko, bei Luxationen mit zunehmender Zunahme der Fehlstellung, vor allem im Bereich des Rückfußes oder bei Schmerzen können die Patienten von einer frühzeitigen chirurgischen Rekonstruktion und Stabilisierung profitieren. Dabei spielt es eine untergeordnete Rolle, ob die CNO noch aktiv ist und/oder ob ein Ulkus vorliegt. Die chirurgische Therapieoption sollte unter Berücksichtigung von Patientenwünschen frühzeitig im interdisziplinären Dialog geklärt werden, da eine zu langdauernde konservative Vorbehandlung zu einer vermeidbar starken und gleichzeitig rigiden Deformität führen und damit die rekonstruktive Chirurgie erschweren und das funktionelle Endergebnis verschlechtern kann.

Spezifische medikamentöse Maßnahmen (Bisphosphonate, Calcitonin, Parathormon, Denosumab, Cortison) sind nicht angezeigt. Die Gabe von Calcium und Vitamin-D kann während der Phase der Frakturheilung erwogen werden.

**Verlauf:** Für die Feststellung des Übergangs der CNO in eine Remission sind die klinischen Zeichen der Inflammation entscheidend. Zusätzlich geben Röntgenaufnahmen im Verlauf wertvolle Hinweise. Auch die Rückbildung von Knochenödem in der MRT kann zur Beurteilung herangezogen werden, obwohl sie auch lan-

ge nach klinischer Remission noch nachweisbar sein können. Auch eine moderate Erhöhung der Hauttemperatur über dem von der CNO betroffenen Areal kann persistieren, beispielsweise wenn die CNO nach Frakturen oder Luxationen mit Bildung einer Pseudarthrose ausheilt.

**Prävention einer Re-Aktivierung einer CNO:** Wenn Remission erreicht ist, soll beim Wechsel aus dem Vollkontaktgips/der Orthese eine Versorgung mit Schuhen oder einer Orthese, jeweils mit Einlagen erfolgen, welche der Form von Füßen und Knöcheln am besten angepasst sind und diese bestmöglich unterstützen, um eine Reaktivierung der CNO zu verhindern. Kann oder soll trotz höhergradiger Fehlstellungen und/oder Gelenkinstabilitäten nach individueller Abwägung keine operative Korrektur erfolgen, sollen kniehohe maßgefertigte Hilfsmittel (z. B. (Rahmen-)Orthesen) verwendet werden [14].

## Prävention

Der Prävention kommt sowohl in der Vermeidung eines Erst-Ereignisses (florides Ulkus oder aktive Charcot-Arthropathie) als auch in der Vermeidung von Rezidiv-Ereignissen und Amputationen eine entscheidende Bedeutung zu. Zu den präventiven Maßnahmen gehören:

- Identifikation von Hochrisikopatienten (Anamnese: vorangegangene Fußläsion oder Amputation; Befunderhebung: klinische Untersuchung inkl. Beachtung biomechanischer Aspekte, Monofilament, Puls palpation),
- regelmäßige Untersuchung von Füßen und Schuhwerk inklusive Messung der Hauttemperatur bei Patienten mit sensorischer Neuropathie,
- geeignetes Schuhwerk, ggf. inkl. individueller Bettungen,
- Beachtung und Behandlung sonstiger, krankhafter Veränderungen am Fuß,
- podologische Komplexbehandlung,
- Schulung aller Beteiligten unter Einbeziehung Angehöriger und
- psychosoziale Betreuung.

Wichtigste präventive Maßnahme ist die rechtzeitige Identifikation von Risikofüßen und dann deren regelmäßige Selbst- und Fremdkontrolle, um trotz des Verlustes schützender Warnmechanismen im Rahmen der Neuropathie (Loss of protective sensation, LOPS) keine akuten Ereignisse zu erleiden. Bei den Untersuchungsintervallen ist das individuelle Risikoprofil des Patienten zu berücksichtigen (s. ► **Tab. 1**). Dabei ist der Risikofuß nicht erst durch ein Ulkus oder eine präluzerative Läsion definiert. Es gilt, Risikokonstellationen bereits vor dem aktiven Ereignis zu erkennen und ein solches bestenfalls durch Einleitung adäquater Maßnahmen wirksam zu verhindern. Mechanische Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung diabetischer Fußulzera. Infolge wiederholter Einwirkung erhöhter Druck- und Scherkräfte während des Gehens kommt es zu Verletzungen. Ein wichtiger Auslöser von Läsionen ist ungeeignetes oder nicht getragenes Schuhwerk. Zur Therapie und/oder Prävention gehören auch fußchirurgische Maßnahmen wie die Achillessehnenverlängerungen bei funktionell erhöhter Vorfußbelastung oder Sehnedurchtrennungen bei Hammer-/Krallenzehen (siehe 1.5.4. „Druckentlastung“).

## Organisation der Versorgung

Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team aus Hausärzten, Diabetologen, Gefäßmedizinern (Gefäßchirurgen, Angiologen, interventionelle Radiologen), Chirurgen, Orthopäden, Diabetesberatern, Schuhmachern und Podologen („Shared Care“) senkt die Inzidenz für Amputationen deutlich. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der IWGDF ist daher eine frühzeitige Überleitung des Patienten an ein interdisziplinäres und multiprofessionelles Fußbehandlungszentrum zu fordern (<https://iwgdfguidelines.org/german-translation/>).

Für Deutschland hat die AG Fuß in der DDG umfassende und inzwischen vielfach anerkannte Strukturen entwickelt, die den Erfordernissen eines „Shared Care“ gerecht werden und gleichzeitig ein effektives Qualitätsmanagement abbilden.

## Schuhwerk

Die meisten Patienten benötigen eine Versorgung mit adäquatem Schuhwerk sowohl für den Straßen- als auch für den Hausgebrauch. Die Prinzipien der Schuhversorgung für Patienten mit Diabetes mellitus basieren eher auf ausreichendem Platz und geeigneter Fußbettung mit gleichmäßiger Druckverteilung als auf biomechanischer, orthopädischer Korrektur von Deformitäten. Die Schuhe und insbesondere die Fußbettungen sollten häufig auf Verschleiß kontrolliert und, wenn nötig, ersetzt werden. Die Materialien, die zur Druckentlastung verwendet werden, verlieren mit der Zeit ihre Rückstellkraft. Die Überprüfung von druckentlastenden Bettungen auf ihre Effektivität mittels Druckmessung im Schuh führt zu einer besseren Rezidivprophylaxe von Ulzera. Eine praxisorientierte Einteilung der stadiengerechten Verordnung therapeutischen Schuhwerks ist verfügbar unter [www.ag-fussddg.de](http://www.ag-fussddg.de) (siehe ► **Tab. 7**). Eine Übersicht zur vorhandenen Evidenz sowie eine konkrete Handlungsanweisung zur Anfertigung von orthopädischem Schuhwerk für Menschen mit Diabetes wurde von der Arbeitsgruppe um Sicco Bus (Niederlande) publiziert [15]

## Legende zu ► **Tab. 7** [16]

### MINIMALKRITERIEN FÜR DIE SCHUHVERSORGUNG BEIM DFS

- genügend Raum für die Zehen in Länge und Höhe,
- ausreichende Breite,
- Vermeiden von drückenden Nähten,
- weiches Material über druckgefährdeten beweglichen Fußregionen,
- keine auf den Fuß einwirkende Vorderkappe,
- herausnehmbare konfektionierte Polstersohle mit Druckspitzenreduktion im Ballenbereich um 30 % und
- Möglichkeit einer orthopädischtechnischen Zurichtung.

Eine ärztliche Abnahme des verordneten Hilfsmittels zusammen mit dem Patienten ist immer erforderlich. Die Einweisung in das Hilfsmittel erfolgt durch den Hilfsmittellieferanten.

► **Tab. 7** Schuhversorgung und Risikoklassen beim diabetischen Fußsyndrom und bei analogen Neuro-Angio-Arthropathien. Daten nach [16].

	Risikogruppe	Erläuterung	Regelversorgung
0	Diabetes mellitus ohne PNP/pAVK	Aufklärung und Beratung	fußgerechte Konfektionsschuhe
I	wie 0, mit Fußdeformität	höheres Risiko bei späterem Auftreten einer PNP/pAVK	orthopädiestechnische Versorgung aufgrund orthopädischer Indikation
II	D. m. mit Sensibilitätsverlust infolge PNP/pAVK	Sensibilitätsverlust nachgewiesen durch fehlende Erkennung des Semmes-Weinstein-Monofilaments	Diabeteschutzschuh mit herausnehmbarer Weichpolstersohle, ggf. mit orth. Schuhzurichtung; Höherversorgung mit DAF oder orth. Maßschuhen bei Fußproportionen, die nach einem konfektionierten Leisten nicht zu versorgen sind/Fußdeformität, die zu lokaler Druckerhöhung führt/fehlgeschlagener adäquater Vorversorgung/orthopädischen Indikationen
III	Z. n. plantarem Ulkus	deutlich erhöhtes Ulkus-Rezidivrisiko gegenüber Grad II	Diabeteschutzschuh i. d. R. mit diabetesadaptierter Fußbettung, ggf. mit orth. Schuhzurichtung; Höherversorgung mit orth. Maßschuhen bei Fußproportionen, die nach einem konfektionierten Leisten nicht zu versorgen sind/fehlgeschlagener adäquater Vorversorgung/orthopädischen Indikationen
IV	wie II mit Deformitäten bzw. Dysproportionen	nicht nach konfektioniertem Leisten zu versorgen	orth. Maßschuhe mit DAF
V	CNO (Levin III)	Orthesen i. d. R. bei CNO-Typ IV-V (Sanders) oder bei starker Lotabweichung	knöchelübergreifende orth. Maßschuhe mit DAF, Innenschuhe, Orthesen
VI	wie II mit Fußteillamputation	mindestens transmetatarsale Amputation, auch als innere Amputation	Versorgung wie IV plus Prothesen
VII	akute Läsion/floride CNO	stets als temporäre Versorgung	Entlastungsschuhe, Verbandsschuhe, Interimsschuhe, Orthesen, TCC ggf. mit DAF und orth. Zurichtungen

PNP: Polyneuropathie; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit; CNO: Charcot-Neuro-Osteo-Arthropathie; TCC: Total-Contact-Cast; DAF: Diabetesadaptierte Fußbettung.

Bei der Abgabe muss die Funktion hinsichtlich Statik und Dynamik überprüft und nötigenfalls durch orthopädische Zurichtungen optimiert werden.

- Sind die verordneten Komponenten enthalten?
- Ist die Passform gewährleistet?
- Sind Stand-, Tritt- und Gangsicherheit gegeben?
- Ist eine Sohlenerhöhung auf der Gegenseite notwendig?
- Ist die Funktion hinsichtlich des Schutzes des Fußes und des Ausgleichs funktioneller Einschränkungen gegeben?
- Wurden die Kriterien für die Schuhversorgung beim DFS eingehalten?

Der Begriff „Diabeteschutzschuh“ ist im selben Sinne zu verwenden wie „Diabetesspezialschuh“, „orthopädischer Aufbaus Schuh“, „konfektionierter Therapieschuh“ oder „semiorthopädischer Schuh“.

Die überprüfbare Dokumentation einer gezielten lokalen Druckentlastung durch eine diabetesadaptierte Fußbettung (DAF) ist unter dynamischen Bedingungen nur mithilfe pedobarografischer Messsohlen möglich. Für die Dokumentation von Zonen erhöhten Drucks infolge funktioneller Deformitäten ist die dynamische Pedografie statischen Verfahren (Blauabdruck) überlegen.

Für die Korrektur oder den funktionellen Ausgleich einer höhergradigen Fußdeformität durch Maßschuhe ist die manuelle Anfertigung eines individuellen Sonderleists nach Gipsabdruck oder in vergleichbarer Technik erforderlich. Der aktuelle Stand der

Automatisierungstechnik erlaubt die Maßanfertigung nur für gering deformierte Füße.

Im Einzelfall ist eine zu begründende Abweichung vom o. a. Schema mit aufwendigerer oder einfacherer Versorgung nach ärztlicher Indikation möglich.

Die Kriterien für eine höhergradige Versorgung müssen überprüfbar dokumentiert und die dazugehörigen Diagnosen müssen auf der ärztlichen Verordnung enthalten sein.

#### KRITERIEN FÜR EINE HÖHERGRADIGE VERSORGUNG

- kontralaterale Majoramputation
- Arthropathie Hüfte/Knie/OSG oder Gelenkimplantat mit Funktionsbeeinträchtigung/Kontraktur
- Amputation der Großzehe/Resektion MFK I
- motorische Funktionseinschränkung/Parese eines oder beider Beine
- höhergradige Gang- und Standunsicherheit
- extreme Adipositas (BMI = 35 kg/m<sup>2</sup>)
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Beruf mit überwiegender Steh- und Gehbelastung
- erhebliche Visuseinschränkung



Bei einer akuten Läsion (Ulkus oder noch floride DNOAP) ist eine Totalentlastung mit einem Allgöwer-Apparat oder Thomas-Splint nur in Ausnahmefällen erforderlich. Beim Ulkus stehen die Druckentlastung und die Druckumverteilung im Vordergrund, bei der DNOAP die Ausschaltung der Fußgelenkbewegungen.

Zur Nachkontrolle sind ab Gruppe III mindestens alle 3 Monate ambulante Untersuchungen nötig.

## ADRESSEN IM INTERNET

[www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)

- Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien

[www.ag-fuss-ddg.de](http://www.ag-fuss-ddg.de)

- International Working Group on the Diabetic Foot Guidelines 2023, Original
- International Working Group on the Diabetic Foot Guidelines 2019, deutsche Übersetzung
- Untersuchungsbogen der AG Fuß
- Einrichtungen zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Links zu weiteren Seiten, die über das diabetische Fußsyndrom informieren
- Oppenheimer Erklärung

[www.diabetes-cme.de](http://www.diabetes-cme.de)

- Leitlinienkonforme Fortbildungen zum Diabetes mellitus. Das hier präsentierte Wissen wird auf der Grundlage der evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zusammengestellt.

[www.diabetes-deutschland.de](http://www.diabetes-deutschland.de)

- Informationssystem zum Diabetes mellitus

[www.rki.de](http://www.rki.de)

- Internetseite des Robert Koch-Instituts, u. a. mit Empfehlungen zur gezielten Antibiotikatherapie

[www.n-v-l.de](http://www.n-v-l.de)

- Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes

[www.AWMF.de](http://www.AWMF.de)

- S3-Leitlinie pAVK der Deutschen Gesellschaft für Angiologie

<https://amputation-nein-danke.de/>

- Informationsportal für Menschen, denen eine Amputation von Teilen eines Fußes oder gar Beins aufgrund eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) droht.

## Interessenkonflikt

S. Morbach war innerhalb der vergangenen 3 Jahre im Nationalen Advisory Board DFU der Firma URGO GmbH tätig und hat entsprechende Honorare erhalten. Des Weiteren ist er Gastwissenschaftler am Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

M. Eckhard hat in den vergangenen 3 Jahren Forschungsförderung im Sinne geldwerter Leistungen (Geräte und Materialien) erhalten von: Fa. Reapplix AS. Er hat als Referent, Berater oder Autor innerhalb der letzten 3 Jahre von folgenden Firmen oder Instituten Honorare bzw. Aufwandsentschädigungen erhalten: Fa. Astra-Zeneca, Fa. Boehringer-Ingelheim, Diabetologen Hessen e.G., Landesärztekammer Hessen, Fa. Lilly Deutschland, Fa. Novo Nordisk, Institut Schwarzkopf. Begleitete Ämter: Vorsitzender der Hessischen Diabetes-Gesellschaft e. V. (HDG, Regionalgesellschaft der DDG), Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der DDG e. V. (seit 2020), Beruflicher Status: Ärztl. Leiter des universitären Diabeteszentrums am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH (UKGM, Standort Gießen), Chefarzt der GZW Diabetes-Klinik Bad Nauheim gGmbH.

A. Koller hat als Referent, Berater oder Autor innerhalb der letzten 3 Jahre von folgenden Firmen oder Instituten Honorare bzw. Aufwandsentschädigungen erhalten: Fa. Astra-Zeneca, Fa. BoneSupport, Gesellschaft für Fußchirurgie e. V., Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e. V., Bundesfachschule für Orthopädie-Technik e. V., International Association of Diabetic Foot Surgeons. Begleitete Ämter: Co-Vorsitzender des Arbeitskreises Neuroarthropathischer Fuß, Council Member der International Association of Diabetic Foot Surgeons. Beruflicher Status: Leitender Arzt der Abteilung für Technische Orthopädie und Diabetes Fuß Chirurgie am Mathias-Spital Rheine.

R. Lobmann hat als Referent ein Honorar oder als passiver Teilnehmer eine Kostenerstattung (Reise- oder Übernachtungskosten, bezahlte Teilnehmergebühren) erhalten: Honorar Referent: Astra Zeneca, Böhringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, GWT-TUD GmbH, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, URGO, Wörwag Pharma. Er ist bezahlter Berater/interner Schulungsreferent o. ä. gewesen: URGO, Wörwag Pharma. Mitgliedschaft und Position in wissenschaftlichen Gesellschaften/Berufsverbänden und ggf. anderen, für diese Fortbildungsmaßnahme relevanten Vereinigungen: Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Diabetes Baden-Württemberg (ADBW), Sprecher der Regionalgesellschaften der DDG, Mitglied im Fachbeirat Diabetes der Landesregierung Baden-Württemberg, Delegierter D-Foot international, Vorstandsmitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG; 2016–2020), Sprecher der Arbeitsgemeinschaft diabetischer Fuß der DDG (2010–2020).

A. Risse war innerhalb der vergangenen 3 Jahre in einem Beratungsgremium der Firma URGO GmbH tätig und hat entsprechende Honorare erhalten. Für Vortrags- und Schulungstätigkeiten erhielt er Honorare der Firmen URGO GmbH und Paul Hartmann AG. Er ist Vorsitzender der Kommission Apotheker in der Diabetologie.

M. Spraul war innerhalb der letzten 3 Jahre für folgende Firmen tätig und hat dafür entsprechende Honorare erhalten: Fa. Lilly Deutschland (Vortragstätigkeit), Fa. Novo Nordisk (Vortragstätigkeit), Fa. Boehringer-Ingelheim (Vortragstätigkeit), Fa. Neubourg skin care (Vortrags- bzw. Beratertätigkeit). M. Spraul erklärt, dass das Mathias-Spital für von ihm ausgerichtete Veranstaltungen Unterstützung erhalten hat durch die Firmen Novo Nordisk Deutschland und Neubourg skin care.

E. Müller, H. Reike und G. Rümenapf haben keine Interessenkonflikte.

## Literatur

- [1] Claessen H, Narres M, Haastert H et al. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008-2012 – an analysis of more than 30 million inhabitants. Clin Epidemiol 2018; 10: 475–488
- [2] Rümenapf G, Morbach S, Sigl M. Therapeutic alternatives in diabetic foot patients without an option for revascularization: A narrative review. J Clin Med 2022; 11: 2155
- [3] Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev 2023; 14: e3648
- [4] Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20 (Suppl 1): S90–S95

- [5] Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885–910
- [6] Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 186–196
- [7] Game F, Jeffcoate W, Tarnow L et al. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 11: 870–878
- [8] Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA et al. The efficacy and safety of Grafix (®) for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multicentre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J* 2014; 5: 554–560
- [9] Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 616–624
- [10] THE 2023 IWGDF GUIDELINES. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/>
- [11] Abschlussbericht des G-BA zur Vakuumtherapie bei DFS Dezember 2019. [www.g-ba.de/downloads/2019-12-19\\_MVV-RL\\_Vakuumversiegelungstherapie](http://www.g-ba.de/downloads/2019-12-19_MVV-RL_Vakuumversiegelungstherapie)
- [12] Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C et al. Clinical practice guideline – the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 729–736
- [13] Bundesministerium für Gesundheit. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zum Zweitmeinungsverfahren (Zm-RL): Aufnahme des Eingriffs Amputation beim diabetischen Fußsyndrom in den Besonderen Teil der Richtlinie sowie weitere Änderung im Allgemeinen Teil der Richtlinie (26.05.2021). Im Internet (Stand: 28.07.2021): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4266/2020-04-16\\_2021-03-18\\_Zm-RL\\_Aufnahme-Amputation-DFS\\_konsolidiert\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4266/2020-04-16_2021-03-18_Zm-RL_Aufnahme-Amputation-DFS_konsolidiert_BAnz.pdf)
- [14] Wukich DK, Schaper NC, Gooday C et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus. *IWGDF Guidelines update 2023*. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 23: e3646
- [15] Bus SA, Zwaferink JB, Rutger Dahmen R et al. State of the art design protocol for custom made footwear for people with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 (Suppl 1): e3237
- [16] Koller A, Metzger C, Möller M et al. Schuhversorgung und Risikoklassen beim diabetischen Fußsyndrom. *Orthopädie Schuhtechnik*; 2005: 45–47

# Diabetes und Straßenverkehr

## Autoren

Oliver Ebert<sup>1</sup>, Barbara Bohn<sup>2, 3</sup>, Bernd Bertram<sup>4</sup>, Barbara Buchberger<sup>5</sup>, Hermann Finck<sup>†</sup>, Jürgen Hoß<sup>6</sup>, Peter Hübner<sup>7</sup>, Laura Krabbe<sup>8</sup>, Bernhard Kulzer<sup>9</sup>, Eva Küstner<sup>10</sup>, Bernhard Lachenmayr<sup>11</sup>, Klaus-Dieter Lemmen<sup>12</sup>, Friedhelm Petry<sup>13</sup>, Kurt Rinnert<sup>14</sup>, Markus Salomon<sup>15</sup>, Wolfgang Schütt<sup>16</sup>, Reinhard W. Holl<sup>2</sup>, Stephan Maxeiner<sup>17</sup>, Wolfgang Wagener<sup>18</sup>

## Institute

- 1 REK Rechtsanwälte, Stuttgart, Balingen, Deutschland
- 2 Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm, Deutschland
- 3 NAKO e.V., Heidelberg, Deutschland
- 4 Augenarztpraxis Prof. Bertram & Dr. Helg, Aachen, Deutschland
- 5 Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland
- 6 Facharztpraxis Dr. med. Rainer Möllmann und Dr. med. Jürgen Hoß, Krefeld, Deutschland
- 7 Dr. Peter Hübner, Bonn, Deutschland
- 8 Lehrstuhl für Medizinmanagement, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften, Universität Duisburg-Essen, Campus Essen, Essen, Deutschland
- 9 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH), Bad Mergentheim, Deutschland
- 10 Gau-Bischofsheim, Deutschland
- 11 Augenpraxisklinik Prof. Dr. Dr. Bernhard Lachenmayr & PD Dr. Lukas Reznicek, München, Deutschland
- 12 Augenarztpraxis PD Dr. Lemmen & Drs. Vahdat, Düsseldorf, Deutschland
- 13 Internistische Gemeinschaftspraxis, Wetzlar, Deutschland
- 14 Betriebsärztlicher Dienst der Stadt Köln, Köln, Deutschland
- 15 Diabeteschwerpunktpraxis und Zentrum für Ernährungsmedizin, medicum Hamburg, Hamburg, Deutschland

- 16 Diabeteszentrum, Imland Klinik Eckernförde, Eckernförde, Deutschland
- 17 Ärztliches Qualitätsmanagement, Bosenheim, Deutschland
- 18 Deutsche Rentenversicherung Rheinland, Düsseldorf, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S393–S410

DOI 10.1055/a-2076-0288

ISSN 1861-9002

© 2022. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S376–S393. doi: 10.1055/a-1916-6909

## Korrespondenzadresse

Dr. Wolfgang Wagener

Deutsche Rentenversicherung Rheinland

Königsallee 71, 40215 Düsseldorf, Deutschland

Tel.: +49/02 11/9 37 44 10

wolfgang.wagener@drv-rheinland.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Patienten sollen auf mögliche Ungenauigkeiten der kontinuierlichen Glukosemessungen und die Zeitverzögerung von Blutglukose zu Gewebsglukose aufmerksam gemacht werden, um z. B. Überkorrekturen bei hohen Werten oder falsche Sicherheit bei niedrigen Werten zu vermeiden.

**Begründung:** Information über Ungenauigkeiten kann zu größerer Vorsicht vor Hypoglykämien im Selbstmanagement des Patienten führen

## Stützende Quellenangabe: [4–7]

**Neuerung 2:** „Blutzuckermessung“, „Blutglukosemessungen“ wurden in „Glukosemessungen“ geändert

**Begründung:** Die immer häufiger werdende Gewebszuckermessung soll mit genannt werden. Weitere sprachliche Angleichung ist „kontrolliert“ statt „gemessen“. „Kontrolliert“ beinhaltet gemessen, gestickt, abgelesen oder gescannt.

**Neuerung 3:** Komma und „vor allem bei Depressionen“ gestrichen im Satz: „Einschränkungen gibt es bei Depressionen bei schweren depressiven Episoden mit psychotischem Syndrom.“

**Begründung:** Sprachliche und inhaltliche Präzisierung. In der Fahrerlaubnisverordnung ist die Depression einzig unter „Affektive Psychosen“ erwähnt (das ist allerdings kein diagnostisches Kapitel im ICD10), hier als „sehr schwere Depression“. „Sehr schwer“ ist aber im ICD10 keine diagnostische Kategorie, es handelt sich um „schwere depressive Episoden mit psy-

chotischem Syndrom“. Mit dem Wegfall des Kommas wird deutlich, dass es nur darum geht.

**Stützende Quellenangabe:** Fahrerlaubnisverordnung, Anlage 4, Punkt 7.5, ICD10 GM F32.3

**Neuerung 4:** Ist der Glukosewert im unproblematischen Bereich  
**Begründung:** sprachliche Erweiterung von Blutglukose zu Blutglukose\*Gewebeblukose

**Neuerung 5:** Statt Ist ein BG-Messgerät im Fahrzeug? Bei Blutzuckerselbstkontrolle obligatorisch, auch bei kontinuierlicher Glukosemessung sinnvoll: Ist ein Blutzuckermessgerät im Fahrzeug?

**Begründung:** Inhaltliche Präzision: Sicherheit, auch bei CGM eine zweite Kontrollmöglichkeit zu haben

**Neuerung 6:** Vollständige Überarbeitung in Datei Praxistool 2 Empfehlungen zur Verkehrsteilnahme

**Begründung:** Text braucht sprachliche, layoutmäßige und inhaltliche Überarbeitung. ALLE Verkehrsteilnehmer werden angesprochen, da z. B. auch Fußgänger durch eine Unterzuckerung gefährdet sind. Kontinuierliche Glukosemessung als inzwischen häufige Glukosekontrolle bei Typ 1 und Typ 2 wird einbezogen. Straßenverkehrsverordnung und Fahrerlaubnisverordnung werden als rechtliche Grundlagen erwähnt, bei der StVO wird das Verbot der Nutzung von Insulinpumpe und CGM-Gerät während der Fahrt erläutert. Alte Tools 2 und 3 werden in neues Tool 2 zusammengeführt zur besseren Handhabung bei Aufklärung des Patienten in der ärztlichen Praxis

Im Folgenden werden wichtige Inhalte der S2e-Leitlinie Diabetes und Straßenverkehr dargestellt. Die Leitlinie ist unter [https://www.ddg.info/fileadmin/user\\_upload/01\\_Die\\_DDG/03\\_Ausschuesse/06\\_Soziales/2017-Leitlinie\\_S2e\\_Diabetes\\_und\\_Strassenverkehr\\_Endfassung.pdf](https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/01_Die_DDG/03_Ausschuesse/06_Soziales/2017-Leitlinie_S2e_Diabetes_und_Strassenverkehr_Endfassung.pdf) online verfügbar. Verbindlich ist die Langfassung der Leitlinie mit allen Anhängen und Literaturangaben sowie dem Methodenreport der standardisierten Literaturrecherche.

Die Leitlinie wurde herausgegeben von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) unter Beteiligung von: Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes Gesellschaft, AG Diabetes und Auge, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin (DGVM), Deutsche Gesellschaft für Verkehrspsychologie (DGVP), Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD), Deutscher Diabetiker Bund (ddb), Deutsche Diabetes Föderation (DDF) und Deutsche Diabetes Hilfe – Menschen mit Diabetes (DDH-M).

## Rechtsnormen und Definitionen

Für die Teilhabe und Inklusion von Menschen mit chronischen Krankheiten am täglichen Leben stellen sowohl die private als auch die berufliche Mobilität eine wichtige Voraussetzung dar. Die Teilnahme am Straßenverkehr in Deutschland ist durch die

Fahrerlaubnisverordnung (FeV) geregelt [1]. Weitere relevante Normen sind das Straßenverkehrs-Gesetz (StVG), die Straßenverkehrsordnung (StVO), die Straßenverkehrszulassungs-Ordnung (StVZO) sowie das Strafgesetzbuch (StGB).

Fahrzeuge der Gruppe 1: (A, A1, AM, B, BE, L, T) z. B. Mopeds, Kraft- und Leichtkrafträder, Kraftfahrzeuge, land- und forstwirtschaftliche Zugmaschinen. Es sind Fahrzeuge bis 3,5 t und Motorräder („Privatkraftfahrer“).

Fahrzeuge der Gruppe 2: (C, C1, C1E, D, DE, D1E, FzF) C bis D1E sind z. B. Lastkraftwagen und Busse („Berufskraftfahrer“). Es sind Fahrzeuge über 3,5 t. FzF ist die Erlaubnis zur Beförderung von Fahrgästen.

Fahrsicherheit bezeichnet die situations- und zeitbezogene Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs. Sie ist durch äußere Faktoren sowie durch Beeinträchtigungen des Fahrers rasch veränderbar. Die Begriffe „Fahrsicherheit“ und „Fahrtüchtigkeit“ werden synonym gebraucht. Unter Fahreignung wird die zeitlich weitgehend stabile, von aktuellen Situations- und Befindlichkeitsparametern unabhängige Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeugs im Straßenverkehr (im Sinne einer Disposition) verstanden. In diese Fähigkeit gehen Eigenschaften der Persönlichkeit sowie psychophysische Leistungsfunktionen ein. Körperliche und geistige Mängel, die von vornherein die Fahrsicherheit beeinträchtigen können, sind bei der Feststellung der Fahreignung zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang wird auch der Einfluss des Diabetes mellitus auf die Fahrsicherheit und die Fahreignung diskutiert, da mit diesem sowohl krankheits- als auch therapiebedingte Komplikationen und Nebenwirkungen einhergehen können. Die meisten Menschen mit Diabetes erfüllen jedoch die Voraussetzungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 1 (Privatkraftfahrer) und der Gruppe 2 (Berufskraftfahrer).

Neben Stoffwechsellstörungen (teilweise als Therapiefolge) können diabetesbedingte Folgeerkrankungen, diabetesassoziierte Begleiterkrankungen und altersspezifische Besonderheiten gesundheits- und zugleich verkehrsgefährdende Situationen verursachen. Unzureichende Kompetenz im Umgang mit der Erkrankung stellt einen weiteren Risikofaktor dar.

## Unfallhäufigkeit bei Menschen mit Diabetes

Autoren einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 kamen zu dem Ergebnis, dass das Unfallrisiko für Menschen mit Diabetes allenfalls leicht erhöht ist. Laut einer Übersichtsarbeit von Daniel Cox und Kollegen aus den USA, für die verschiedene Ergebnisse aus Reviews und Metaanalysen aus den Jahren 2002 bis 2012 zusammengefasst wurden, ist das Unfallrisiko von Menschen mit Diabetes nur 12 bis 19 % höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dieses erhöhte Risiko ist im Vergleich zu den Auswirkungen anderer Erkrankungen auf die Unfallhäufigkeit im Straßenverkehr sehr niedrig: Für Personen mit dem Schlafapnoe-Syndrom ist das Risiko für einen Verkehrsunfall um 140 % erhöht, bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sogar um 340 %. Dennoch scheint Diabetes in der öffentlichen Wahrnehmung mit einem überdurchschnittlich hohen Risikopotential assoziiert zu werden. Dies ist nicht zuletzt der starken Medienpräsenz und der dabei nicht immer korrekten Darstellung zuzuschreiben.

Unfalldaten aus Nordamerika sind zudem nicht grundsätzlich auf europäische Verhältnisse übertragbar. Analysen verdeutlichen, dass nicht Diabetes *per se* mit einem erhöhten Unfallrisiko assoziiert ist, sondern dass es innerhalb der Erkrankten Hochrisikogruppen gibt. Insbesondere Personen mit einer starken Neigung zu Hypoglykämien weisen ein erhöhtes Unfallrisiko auf. Strikte staatliche Regelungen führen jedoch nicht zwingend zu einer Verbesserung der Gefahrensituation. Studien aus Dänemark und Tschechien zeigten beispielsweise, dass die Einführung der neuen europäischen Rechtsvorschriften für den Führerschein im Jahr 2012 zu einem Rückgang der berichteten Hypoglykämien geführt hat, was die Sicherheit im Straßenverkehr sogar verschlechtern könnte.

## Risikobewertung und Kompensationsmöglichkeiten

Der Großteil der Menschen mit Diabetes ist zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet. Die Voraussetzungen zum sicheren Führen von Kraftfahrzeugen können jedoch passager oder dauerhaft eingeschränkt bzw. aufgehoben sein, wenn durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung verkehrsgefährdende Gesundheitsstörungen bestehen oder zu erwarten sind. Davon Betroffene bedürfen der individuellen Beurteilung der Kraftfahreignung mit der Frage, ob ihre Fähigkeiten den Mindestvoraussetzungen zum Führen von Kraftfahrzeugen entsprechen.

Bei der Einschätzung der Fahrsicherheit/Fahreignung von Personen mit Diabetes ist grundsätzlich eine Betrachtung des Einzelfalls erforderlich. Eine pauschale Beurteilung aufgrund der Diagnose „Diabetes“ ist nicht zulässig, da die funktionellen Auswirkungen der Erkrankung sehr unterschiedlich sind. Sie sind unter anderem abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf, den bereits eingetretenen Komplikationen, der Wahrnehmungsfähigkeit von Hypoglykämiesymptomen, der durchgeführten Behandlung, der Wechselwirkung mit anderen Erkrankungen sowie den weiteren persönlichen Voraussetzungen des Menschen mit Diabetes.

Die Beurteilung der Fahreignung sollte demzufolge nicht allein die gesundheitlichen Einschränkungen betrachten, sondern im Sinne eines ressourcenorientierten Ansatzes auch Kompensationsmöglichkeiten einbeziehen.

Kompensationsmöglichkeiten können in der erkrankten Person begründet sein, beispielsweise langjährige Erfahrung als Kraftfahrer, verantwortungsvoller und reflektierter Umgang mit der Erkrankung, vorausschauendes Handeln unter Einbeziehung möglicher Risiken und gezielte Coping-Strategien. Kontinuierliche Glukosemessung oder Umrüstung eines Kfz können ebenfalls die Teilhabe am Straßenverkehr ermöglichen.

Eine Einschränkung der Fahreignung ist mit einer Benachteiligung in vielen sozialen Bereichen gleichzusetzen.

## Mögliche Beeinträchtigungen der Fahrsicherheit bei Menschen mit Diabetes

### Hypoglykämien

Für das Führen eines Kraftfahrzeugs sind verschiedene körperliche und geistige Voraussetzungen notwendig, die durch eine Hypoglykämie beeinträchtigt werden können. In Abhängigkeit vom Schweregrad kommt es bei Hypoglykämien zu einer Einschränkung von kognitiven Funktionen der Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Informationsverarbeitung, Reaktionsschnelligkeit, Gedächtnisleistung, des Sehvermögens und der räumlichen Vorstellung sowie exekutiven Funktionen, die die Planung, Vorbereitung und Kontrolle von Handlungen steuern. Insbesondere die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie die Ausführung komplexer Aufgaben sind in einer Hypoglykämie beeinträchtigt.

Bei einer schweren Hypoglykämie kann es infolge einer massiven Bewusstseinsminderung oder gar einer Bewusstlosigkeit zu einem Zustand absoluter Fahruntüchtigkeit kommen. Hypoglykämien sind daher bei Menschen mit Diabetes, die aufgrund ihrer Therapieform (insulinotrope orale Antidiabetika, Insulin) eine Hypoglykämie bekommen können, ein wichtiger Faktor, der die Fahrsicherheit beeinträchtigen kann. Häufige leichte und schwere Hypoglykämien sind zudem ein Risikofaktor für Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen.

Ursachen für Hypoglykämien im Straßenverkehr können sein:

- Fehler bei der Insulintherapie (z. B. falsche Insulindosierung, Dosierung ohne vorherige Glukosemessung, Verwechslung der Insulinsorte),
- falsche Medikamentendosierung (z. B. zu hohe Dosierung von Medikamenten, die die Insulinsekretion oder die Insulinwirksamkeit erhöhen),
- zu geringe Aufnahme von Kohlenhydraten (z. B. Auslassen von Mahlzeiten mit Kohlenhydraten, Fehler beim Schätzen des Kohlenhydratgehalts),
- körperliche Bewegung, Sport (z. B. fehlender Ausgleich des Glukoseverbrauchs durch zusätzliche Aufnahme von Kohlenhydraten; Nachwirkungen körperlicher Aktivität unterschätzt),
- Folgen von Alkoholkonsum oder stark wirksamen psychotropen Substanzen (z. B. Alkoholkonsum ohne Berücksichtigung der mittelfristigen Hypoglykämiegefahr),
- fehlende oder beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung,
- beeinträchtigte Arzneimittel-Clearance (z. B. Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hypothyreose),
- Wechselwirkung mit anderen Medikamenten (z. B. Sulfonylurea, Fluorchinolone),
- Beeinträchtigung der Blutglukose-Gegenregulation (z. B. Hypophyseninsuffizienz, Morbus Addison, Wachstumshormonmangel),
- verminderte endogene/hepatische Glukoseproduktion (z. B. Leber- oder Nierenerkrankungen, Alkoholkonsum),
- gestörte Glukoseabsorption (z. B. Glutenunverträglichkeit/Zöliakie, Malabsorption bei Gastroparese, Anorexia nervosa oder nach operativen Eingriffen am Verdauungstrakt).

Für Menschen mit Diabetes besteht nur dann ein Hypoglykämierisiko, wenn sie ihre Diabetestherapie mit insulinotropen Medikamenten (Sulfonylharnstoffe, Glinide) oder Insulin durchführen. Medikamente der Klassen Biguanide (Metformin), Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose), Thiazolidindione (Glitazone), DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren; Gliptine), SGLT-2-Inhibitoren (Natrium-Dependent-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren) und Inkretinmimetika (GLP-1-Rezeptor-Agonisten) weisen in der Regel kein Hypoglykämierisiko auf, wenn diese als Monotherapie oder als Kombinationstherapie dieser Präparate untereinander verwendet werden.

Das Auftreten schwerer Hypoglykämien ist der wichtigste Einzelfaktor für Unfälle bei Menschen mit Diabetes. Publierte Daten zur Häufigkeit von Hypoglykämien und Verkehrsunfällen in Abhängigkeit von Diabetestyp und Therapieform werden in der Langversion der Leitlinie dargestellt.

### Risikofaktor: Alkohol

Eine Studie aus dem Jahr 2004 weist darauf hin, dass sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie als auch Alkoholkonsum unabhängig voneinander zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können. Die Autoren fanden einen kumulativen Effekt bei einer Kombination dieser beiden Faktoren.

### Risikofaktor: Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Eine adäquate Wahrnehmung erster Anzeichen einer Hypoglykämie ist eine wesentliche Voraussetzung für die Fahrsicherheit. Sie versetzt eine Person in die Lage, geeignete Maßnahmen (z. B. die Einnahme schnell wirksamer Kohlenhydrate) einzuleiten, um den weiteren Abfall der Blutglukose zu stoppen und damit Hypoglykämien während der Fahrt zu vermeiden.

Es gibt keine allgemeingültige Definition einer funktionalen bzw. dysfunktionalen Hypoglykämiewahrnehmung, da es ein Kontinuum von einer funktionierenden bis hin zu einer komplett fehlenden Hypoglykämiewahrnehmung gibt, die allerdings durch bestimmte Maßnahmen (z. B. strikte Vermeidung niedriger Glukosewerte) bis zu einem gewissen Grad reversibel ist. In Abhängigkeit von der Möglichkeit der Reversibilität der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wird daher zwischen einer „partiellen“ und einer „irreversiblen“ Störung unterschieden. Eine partielle Einschränkung der Hypoglykämiewahrnehmung kann bereits nach einer einzigen Hypoglykämie vorliegen.

Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist die Ausprägung von adrenergen Frühsymptomen vermindert und die Schwelle der sympathikoadrenergen Gegenregulation gesenkt (hypoglykämieassoziiertes autonomes Versagen, HAAF). Oft sinkt die adrenerge Aktivierungsschwelle unter die neuroglykopenische Schwelle, was aufgrund des Einsetzens von neuroglykopenischen Symptomen zu einer eingeschränkten Handlungsfähigkeit am Steuer und zu einer eingeschränkten Handlungsfähigkeit zur Behandlung der Hypoglykämie führen kann. Eine partielle Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist reversibel und kann durch strikte Vermeidung niedriger Glukosewerte behandelt werden, sodass die glykämischen Schwellen der hormonellen Gegenregulation verbessert bzw. wiederhergestellt werden (kurz- bis mittelfristige Erhöhung des HbA<sub>1c</sub>-Werts).

Das Risiko einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung steigt mit der Diabetesdauer bzw. mit der Dauer und/oder Intensivierung der Insulintherapie.

### Einschätzung der Fahrsicherheit

Für die Überprüfung der Fahrsicherheit in Studien mit einem Fahr-simulator werden üblicherweise Lenk- und Geschwindigkeitsvariablen getestet. In einer experimentellen Studie an 25 Probanden mit Typ-1-Diabetes traten bei Glukosewerten unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) signifikant häufiger Fahrfehler bei allen Lenkvariablen auf. Die Teilnehmer fuhren langsamer und jeder dritte Teilnehmer (35 %) zeigte eine Verschlechterung der Fahrleistung. Jedoch erkannte nur etwa die Hälfte der Betroffenen diese Beeinträchtigungen, jeder Vierte hielt sich weiterhin für fahrsicher und wäre im Alltag weitergefahren.

### Maßnahmen zur Wiederherstellung und Sicherstellung der Fahrsicherheit

Das Risiko für Hypoglykämien kann durch eine Fülle von Maßnahmen reduziert werden, durch die sich auch die Fahrsicherheit von Personen mit einem erhöhten Risikopotenzial für Hypoglykämien aufgrund häufiger schwerer Hypoglykämien oder des Vorliegens einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wiederherstellen lässt.

Optimierung der Diabetestherapie zur Minimierung des Hypoglykämierisikos

- Systematische Analyse der Ursachen für Hypoglykämien
- Optimierung der Blutglukose-/Glukosemessfrequenz
- Optimierung der Insulintherapie
- Optimierung der Glukosezielwerte mit dem Ziel der Vermeidung von Hypoglykämien
- Einsatz von Medikamenten bzw. Insulinpräparaten bzw. Wahl einer Therapieform mit einem geringeren Hypoglykämierisiko
- Strikte Vermeidung von niedrigen Glukosewerten und Hypoglykämien zur Wiederherstellung der adrenergen Antwort und der Wahrnehmung von Hypoglykämien durch erhöhte Schwellen der Hypoglykämiewahrnehmung

Einsatz von Insulinpumpe und kontinuierlichem Glukosemonitoring (hauptsächlich bei Menschen mit Typ-1-Diabetes)

- Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM), bei dem eine kontinuierliche Messung der Glukose erfolgt, die Werte aber aktiv vom Patienten abgerufen werden müssen. Neben dem aktuellen Blutglukose (BG)-Wert wird mittels eines Trendpfeils auf dem Lesegerät vor einem Absinken der Glukosekonzentration im Blut gewarnt.
- Real-time-kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM), bei dem eine Meldung bei Unterschreiten von definierten Schwellenwerten der Glukose erfolgt und damit eine Warnung vor Hypoglykämien vorliegt.
- Insulinpumpen (CSII)
- Einsatz von Insulinpumpe und CGM/rtCGM (SuP = sensorunterstützte Pumpentherapie)
- Insulinpumpen mit integrierter kontinuierlicher Glukosemessung, die eine Meldung bei einem Hypoglykämierisiko bzw. dem Unterschreiten von definierten Schwellenwerten der

Glukose abgeben und damit vor Hypoglykämien warnen (CSII + rtCGM)

- Insulinpumpen mit integrierter kontinuierlicher Glukosemessung, die bei stark absinkenden Blutglukosewerten eigenständig die Insulininfusion für eine gewisse Zeit unterbrechen und somit das Hypoglykämierisiko minimieren (Low-glucose-suspend-Funktion [LGS-Funktion] oder Predictive Low-Glucose Management [PLGM])

Patienten sollen auf mögliche Ungenauigkeiten der Glukosemessungen und die Zeitverzögerung von Blutglukose zu Gewebsglukose aufmerksam gemacht werden, um z.B. Überkorrekturen bei hohen Werten oder falsche Sicherheit bei niedrigen Werten zu vermeiden

- Strukturierte Diabeteschulung
- Erlangung von Kompetenzen zum besseren Umgang mit dem Diabetes
- Minimierung von Behandlungsfehlern, die zu einer Hypoglykämie führen
- Vermittlung von Kenntnissen und Fertigkeiten zur Prophylaxe und zum frühzeitigen Erkennen von Hypoglykämien
- Bessere Kenntnisse und Fähigkeiten zur Reduktion des Hypoglykämierisikos
- Etablierung von effektiven Strategien zur Prävention von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen, der Teilnahme am Straßenverkehr sowie Verhaltensstrategien beim Auftreten von Hypoglykämien während der Fahrt etc.
- Einbezug von Angehörigen, Bezugspersonen

Hypoglykämiewahrnehmungstraining

- Vermittlung eines plausiblen Erklärungsmodells zur Entstehung und Behandlung von Problemen der Hypoglykämiewahrnehmung
- Training zur besseren Wahrnehmung von ersten Anzeichen einer Hypoglykämie
- Vermittlung von Kenntnissen und Fertigkeiten zur besseren Vermeidung von Hypoglykämien und zum Umgang mit Hypoglykämien
- Erarbeitung von individuellen Strategien zur Vermeidung von Hypoglykämien
- Einbezug von Angehörigen, Bezugspersonen

**Verhalten zur Verhinderung von Hypoglykämien**

- Kontrolle der Blutglukose vor Fahrtantritt und – bei längeren Fahrten – spätestens alle 3 Stunden. Aber: Bitte keine Messungen und kein Scannen oder Manipulieren an einem CGM-Gerät während der Fahrt bzw. bei laufendem Motor. Dies ist ein Verstoß gegen § 23 Abs. 1 Straßenverkehrsordnung (StVO) und kann ein Bußgeld zur Folge haben (siehe Stellungnahme des Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 9. Februar 2022). Vor Fahrtantritt sollte der Glukosewert möglichst nicht unter 90 mg/dl (5 mmol/l) liegen. Liegt der Blutzuckerwert darunter, sollte der Blutglukosespiegel durch Zufuhr von Kohlenhydraten angehoben werden. Bei längeren Fahrten sollte die Blutglukose spätestens alle 3 Stunden gemessen werden. Häufigere Messungen sind aufgrund der niedrigeren Grenzwerte z. B. bei insulinbehandelten Schwangeren notwendig.

- Mitführen von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln („Hypo-Broteinheit [BE]/Kohlenhydrateinheit [KE]“)
- Dokumentation der Blutglukosewerte und der Behandlungsmaßnahmen
- Bei Anzeichen einer Hypoglykämie oder bei einem gemessenen Blutglukosewert < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) ist eine Fahruntauglichkeit anzunehmen, sodass die Fahrt unmittelbar unterbrochen werden soll, um die Hypoglykämie zu behandeln.

Zur akuten Behandlung der Hypoglykämie sollten mindestens 2 KE/BE schnell wirksame Kohlenhydrate (z. B. Traubenzucker/Dextrose, Fruchtsaft/Limonade) eingenommen werden. Nach dieser Sofortmaßnahme soll dann die Blutglukose kontrolliert werden. Hat sich eine Hypoglykämie bestätigt, wird empfohlen, zur Vorbeugung eines erneuten Glukoseabfalls noch eine langsam wirksame BE/KE zu sich zu nehmen. Erneuter Fahrtantritt erst, wenn die kognitive Leistungsfähigkeit vollständig wiederhergestellt ist (frühestens nach 20 Minuten).

Nach der Behandlung einer Hypoglykämie sollen so lange Glukosekontrollen durchgeführt werden, bis sichergestellt ist, dass der Glukosespiegel auch tatsächlich über 90 mg/dl liegt und stabil ist.

Im Rahmen der medizinischen Betreuung von Menschen mit Diabetes, die am Straßenverkehr teilnehmen, sollte regelmäßig das Auftreten von Hypoglykämien im Straßenverkehr oder das Auftreten von Fahr-/Verkehrsauffälligkeiten oder Unfällen explizit erfragt werden.

### **Schwere akute Stoffwechsellentgleisungen, chronische Hyperglykämie und Brittle-Diabetes**

Im Gegensatz zur Hypoglykämie haben gleichbleibend hyperglykämische Blutglukosewerte nach der aktuellen Studienlage keinen nachgewiesenen bedeutsamen Einfluss auf die Fahrsicherheit. In den meisten kontrollierten Studien (teilweise mit Glukose-Clamp-Technik) zum Einfluss der Hyperglykämie wurden keine Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit oder Veränderungen der Stimmung gefunden. Allerdings wurden im Zustand der Hyperglykämie eine verminderte Sprachfähigkeit und ein reduzierter IQ sowie bei einigen Personen milde kognitive Veränderungen im Sinne einer Verlangsamung der informationsverarbeitenden Prozesse und des Gedächtnisses festgestellt.

Eine schwerwiegende Stoffwechsellentgleisung aufgrund von Insulinmangel im Sinne einer diabetischen Ketoazidose kann zu kognitiven Einschränkungen (Benommenheit, Bewusstseinsstörungen) führen, die die Fahrsicherheit stark beeinträchtigen bzw. das Führen eines Fahrzeugs unmöglich machen.

Bei schneller Senkung längerfristig stark erhöhter Blutglukosewerte (z. B. durch Insulin) kann bei Patienten durch Schwankungen der Linsenbrechkraft aufgrund von osmotischen Effekten der erhöhten Blutglukose die Sehkraft beeinträchtigt sein (verschwommenes Sehen). Dies kann bei davon betroffenen Patienten die Fahrsicherheit bis zu einer Dauer von 3 Monaten beeinträchtigen. In Zweifelsfällen soll daher eine fachärztliche Einzelfallbeurteilung zur Begutachtung des Sehvermögens durchgeführt werden.

Menschen mit Diabetes sollen über das Hyperglykämierisiko ihrer Diabetestherapie und damit verbundene mögliche Einschränkungen der Fahrsicherheit aufgeklärt werden.

## Diabetische Folgeerkrankungen

### Augenerkrankungen/Augenstörungen

Diabetes kann zu Veränderungen an der Netzhaut, zu Augenmuskelparesen, zu Akkommodationsstörungen sowie zu Katarakt führen. Jeder Mensch mit Diabetes soll entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ regelmäßig augenärztlich untersucht werden.

Patienten mit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie oder Makulopathie sollen nur ein Fahrzeug führen, wenn eine nach der FeV ausreichende Sehfähigkeit vorliegt. Zur Beurteilung der Fahrsicherheit bei Menschen mit Diabetes soll ein aktueller ophthalmologischer Untersuchungsbefund herangezogen werden. Bei bestehender fortgeschrittener diabetischer Retinopathie, bei diabetischer Makulopathie oder bei eingeschränkter Sehfähigkeit aus sonstiger Ursache soll der Augenarzt die Fahrsicherheit bzgl. der Sehfunktion prüfen und feststellen.

Bei Menschen mit Diabetes mit neu auftretenden Symptomen wie Sehverschlechterung, verzerrtem Sehen, Verschwommensehen oder Rußregen vor den Augen soll eine zeitnahe Untersuchung beim Augenarzt erfolgen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der Sehstörung eventuell keine Fahrsicherheit besteht.

Wenn Menschen mit Diabetes infolge einer diabetischen Makulopathie fahrunsicher werden und eine Indikation zur intravitrealen Therapie mit VEGF-Inhibitoren besteht, können Behandelte die Fahrsicherheit und die dafür erforderliche Sehschärfe eher wiedererlangen als ohne Therapie. Die Behandlung mit ausgiebiger Laserkoagulation auch im Rahmen einer Vitrektomie, kann zu Gesichtsfeldeinschränkungen führen, die eine Fahreignung mindern oder ausschließen können. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Gesichtsfeldeinschränkung von Zahl, Lage und Größe der Laserherde abhängt. Die Grundlage für die Indikationsstellung für diese Therapie ist bei fortgeschrittener Retinopathie, dass Netzhautareale nicht perfundiert sind, so dass auch ohne die Laserbehandlung häufig Gesichtsfeldminderungen bestehen können. In seltenen Fällen kann der Diabetes auch Augenmuskelparesen mit der Folge einer Doppelbildwahrnehmung (Diplopie) hervorrufen. Diese sind häufig innerhalb von Wochen bis Monaten reversibel, können aber so lange zum Verlust der Fahrsicherheit führen.

Eine ausführlichere Beschreibung zum Hintergrund und zur Evidenz der Empfehlungen kann der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen entnommen werden.

### Diabetische Neuropathie

Trotz des Fehlens valider bevölkerungsbezogener Erhebungen kann eine hohe Prävalenz der peripheren Polyneuropathie (PNP) (8–54%) als gesichert gelten. Die Unfallhäufigkeit bei Menschen mit Neuropathie ist erhöht. Bei peripheren Polyneuropathien

(PNP) können schwere Funktionsstörungen auftreten, die die Sicherheit bei der Benutzung der Pedale beeinträchtigen. Nach funktioneller Anamnese und klinischer Untersuchung soll bei nachgewiesenen klinisch relevanten Funktionseinschränkungen dem Patienten mitgeteilt werden, dass er aufgrund seiner gesundheitlichen Beeinträchtigungen bis auf Weiteres nicht mehr zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet ist („ärztliches Fahrverbot“).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit therapeutischer Ruhigstellung einer unteren Extremität (z. B. Total Contact Cast bei plantarem Ulkus oder Charcot-Fuß) starke Funktionsdefizite vor allem in der sicheren Pedalbenutzung bestehen. Diese Einschränkungen sind so schwerwiegend, dass für die gesamte Zeit der Ruhigstellung ein „ärztliches Fahrverbot“ ausgesprochen werden soll. Bei Patienten mit linksseitiger Ruhigstellung kann die Nutzung eines Automatik-Fahrzeugs gestattet werden. Wenn die Notwendigkeit der Umrüstung eines Kfz zur Sicherung der beruflichen Teilhabe besteht, können Leistungen der Deutschen Rentenversicherung, ggfs. auch der Bundesanstalt für Arbeit oder des Integrationsamts in Anspruch genommen werden.

Bei symptomatischen Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer autonomen Neuropathie soll nach den Empfehlungen mehrerer kardiologischer Fachgesellschaften ein (zumindest vorübergehendes) „ärztliches Fahrverbot“ ausgesprochen werden.

Bei schwerwiegenden anderen neurologischen Folgekomplikationen (z. B. Sehstörungen infolge Augenmuskellähmung, Schwindel bei autonomer kardialer Neuropathie) soll eine fachärztliche Untersuchung zur Klärung der Fahrsicherheit erfolgen.

## Relevante diabetesassoziierte Begleiterkrankungen

### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herzkrankungen sind bei Menschen mit Diabetes eine häufige und ernst zu nehmende Folgeerkrankung. Es gibt jedoch für Deutschland keine verlässlichen Daten zu Unfallhäufigkeiten bei ursächlichen Herzkrankungen. Daten aus den USA und Kanada legen nahe, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz von Verkehrsunfällen auf kardiale Ursachen zurückzuführen ist. Herzkrankungen, insbesondere die Gruppe der Herzrhythmusstörungen, können zu schwerwiegenden Bewusstseinsstörungen führen, die die Gesundheit des Verkehrsteilnehmers selbst und anderer gefährden. Im deutschsprachigen Raum hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) 2010 ein Positionspapier veröffentlicht, das den Erkenntnisstand wiedergibt und allen Ärzten, Gutachtern für Fahreignung und Patienten die Entscheidungsfindung zur Fahreignung bei kardiovaskulären Erkrankungen erleichtern soll. Die Empfehlungen beruhen auf der Erfahrung von Experten und der Interpretation klinischer Studien, die nicht primär zur Beurteilung der Fahreignung von Patienten durchgeführt wurden. Das Positionspapier nimmt Stellung zu der Fahreignung bei den verschiedenen Formen der Herzrhythmusstörungen, bei Herzschrittmacher- und ICD-Patienten, der koronaren Herzkrankheit inklusive Bypassoperation, dem akuten Myokardinfarkt, der Herzinsuffizienz, dem Aortenaneurysma, den Kardiomyopathien und Herzklappenfehlern sowie der arteriellen Hyper- und Hypotonie



Aus diabetologischer Sicht ist wichtig, dass Menschen mit Diabetes und einer Neigung zu Hypoglykämien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Menschen mit Diabetes und kardiovaskulären Begleiterkrankungen sollen über den Zusammenhang mit der Fahreignung aufgeklärt und beraten werden. Bei der Beratung und bei der Begutachtung sollen die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung Berücksichtigung finden.

### Schlafapnoe-Syndrom

Die Schlafapnoe ist eine sehr häufige und verkehrsmedizinisch relevante Komorbidität des Typ-2-Diabetes. Sie liegt bei 23 bis 58 % der Betroffenen vor. Für Screeningmaßnahmen stehen validierte und etablierte Instrumentarien zur Verfügung (Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berliner Fragebogen). Alle Patienten mit Verdacht auf ein Schlafapnoe-Syndrom (SAS) oder mit gesicherter Diagnose sollten über das Vorliegen einer Tagesschläfrigkeit befragt werden, vor allem über eine Einschlafneigung bei Alltagsaktivitäten und nach zurückliegenden Unfällen oder Beinahe-Unfällen, die mit einer Einschlafneigung in Verbindung gebracht werden

Das Vorliegen einer Schlafapnoe erhöht das Unfallrisiko um das 1,2- bis 4,9-Fache. Die Schlafapnoe ist für bis zu 16 % der Straßenverkehrsunfälle mitursächlich. Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit sollten unmittelbar über die möglichen Risiken beim Autofahren aufgeklärt werden, bis eine effektive Therapie durchgeführt wird.

In den Begutachtungsleitlinien zur Fahreignung werden das diagnostische Vorgehen beim Verdacht auf das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms sowie die Kriterien für die Fahreignung beschrieben. Unbehandelt ist bei auffälliger Tagesschläfrigkeit die Fahreignung aufgehoben. Bei einem Wert von mindestens 11 von 24 Punkten in der ESS wird von auffälliger Tagesschläfrigkeit ausgegangen. Nach erfolgreicher Therapie (in der Regel mit einem CPAP-Gerät (Continuous Positive Airway Pressure)) und deren gutachterlicher Dokumentation kann die Fahreignung uneingeschränkt oder unter Auflagen wiederhergestellt sein.

### Depression

Depressive Erkrankungen treten bei Menschen mit Diabetes häufiger auf als bei Stoffwechselgesunden. Einschränkungen der Fahrsicherheit gibt es bei schweren depressiven Störungen, manischen Episoden und bipolaren affektiven Störungen. Gemäß den Leitsätzen der Begutachtungsleitlinie zur Kraftfahreignung der BASt (Kapitel 3.12.4 Affektive Psychosen) gilt für Fahrer der Gruppe 1, dass nach Abklingen der manischen Phase in der Regel von einem angepassten Verhalten bei der Teilnahme am Straßenverkehr mit einem Kraftfahrzeug auszugehen ist. Bei mehreren manischen oder sehr schweren depressiven Phasen mit kurzen Intervallen ist nicht von einem angepassten Verhalten bei der Teilnahme am Straßenverkehr mit einem Kraftfahrzeug auszugehen, da der weitere Verlauf nicht absehbar ist (auch wenn z. Z. keine Störungen nachweisbar sind). Ein angepasstes Verhalten kann nur dann wieder angenommen werden, wenn die Krankheitsaktivität geringer geworden ist und mit einer Verlaufsform in der vorangegangenen Schwere nicht mehr gerechnet werden muss. Dies ist durch regelmäßige psychiatrische Kontrollen zu be-

legen. Für Fahrer der Gruppe 2 ist Symptombfreiheit zu fordern. Wie bereits für Fahrer der Gruppe 1 formuliert, ist nach mehreren schweren depressiven oder manischen Phasen in der Regel nicht von einem angepassten Verhalten bei der Teilnahme am Straßenverkehr mit einem Kraftfahrzeug auszugehen.

Eine Behandlung mit Antidepressiva kann zu Einschränkungen der Fahrsicherheit führen; andererseits ermöglicht die Medikamenteneinnahme eine erfolgreiche Behandlung der Depression. Untersuchungen zu Fragen der Fahrsicherheit depressiver Patienten zeigen, dass neuere, selektive Antidepressiva einen günstigeren Einfluss auf psychomotorische Leistungsparameter haben als trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, die eine sedierende Wirkung haben. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) werden auch wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils für die Behandlung der Depressionen bei Diabetes empfohlen und sollten auch unter dem Aspekt der geringeren Beeinträchtigung der Fahrsicherheit bei Menschen mit Diabetes vorrangig eingesetzt werden. Aufgrund der sedierenden Wirkung von trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva sollten diese im Hinblick auf die Fahrsicherheit nur dann verordnet werden, wenn eine spezifische Indikation (z. B. bei der diabetischen Neuropathie) besteht oder der Wunsch des Patienten für den Einsatz von Trizyklika vorliegt.

Der Antidepressiva verordnende Arzt ist dazu verpflichtet, den Patienten über möglicherweise die Fahrsicherheit beeinträchtigende Nebenwirkungen zu informieren. Die Beurteilung möglicher Einschränkungen der Fahrsicherheit bei schweren Depressionen sollte unter Berücksichtigung des Krankheitsbilds und -verlaufs, der individuellen Reaktion auf das verordnete Antidepressivum und der Dosierung erfolgen.

### Demenz

Eine Demenz als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen (einschl. Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung) kommt bei Typ-2-Diabetes häufiger vor als in der Vergleichspopulation. Der Typ-2-Diabetes ist – oft einhergehend mit Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas – ein Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz. Die kognitiven Störungen wirken auf Fahrsicherheit und Fahreignung. Einschränkungen der Fahrsicherheit ergeben sich aufgrund der spezifischen Symptome der Demenz: eingeschränkte Reaktionsfähigkeit, Aufmerksamkeits- und Orientierungsstörungen, eine verminderte Fähigkeit, komplexe Situationen schnell zu erfassen sowie Beeinträchtigungen in Abhängigkeit vom zerebralen Läsionsmuster (z. B. Störungen des räumlichen Sehens, der motorischen Koordination). Bei fortgeschrittenem Verlauf der Demenz können die Folgen der kognitiven Beeinträchtigungen im Hinblick auf die Fahrsicherheit durch den Patienten nicht mehr realistisch beurteilt werden, und es kommt zu einem erhöhten Risiko für Verkehrsunfälle. Weiterhin wurde in einer Querschnittsstudie gezeigt, dass bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer zusätzlichen Demenz die Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Demenz signifikant erhöht ist.

Eine Demenz im frühen Stadium geht nicht zwingend mit dem Verlust der Fahrsicherheit oder Fahreignung einher und es gibt kei-

ne definierte Grenze im Bereich der leichten bis mittelschweren Demenz, bei der die Fahreignung endet. Aufgrund der individuellen Variabilität der demenziellen Funktionseinbußen sowie auch der Kompensationsstrategien gibt es ebenfalls keinen Goldstandard für die Abklärung und Beurteilung der Fahrsicherheit/Fahreignung bei Demenz. Das Stadium einer schweren Demenz ist nicht mehr mit dem Führen eines Kraftfahrzeugs vereinbar. Bei der Beurteilung der individuellen Fahrsicherheit/Fahreignung sind eine ausführliche Anamnese des Betroffenen und eine Fremdanamnese über die Angehörigen notwendig. Die Ergebnisse neuropsychologischer Tests können die Entscheidung über die Fahrsicherheit/Fahreignung allein nicht begründen. Die Beurteilung der Fahrsicherheit/Fahreignung sollte aufgrund des progredienten Verlaufs der Demenz in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

## Altersspezifische Besonderheiten

### Jugendliche und junge Heranwachsende

Bereits ab dem 15. Lebensjahr ist in Deutschland mit dem Erwerb einer Fahrerlaubnis für ein Mofa die Teilnahme am motorisierten Straßenverkehr möglich. Im Jahr 2015 verunglückten in Deutschland insgesamt 19 820 Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren. Als Hauptursache gilt insbesondere der Kontrollverlust über das Zweirad aufgrund u. a. nicht angepasster Geschwindigkeit oder Fehleinschätzung des Straßenverlaufs. Eine Analyse des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2015 zeigte, dass das Unfallrisiko unter allen Fahrern in der Altersgruppe der 18- bis 24-Jährigen am höchsten ist; so gehörten 16,7 % aller Verletzten und 13,7 % aller Getöteten im Straßenverkehr zu dieser Altersgruppe. Als Hauptgründe für das hohe Unfallrisiko wird neben zu geringer Erfahrung am Steuer die Überschätzung des eigenen Könnens genannt. Bei Menschen mit Diabetes kommt erschwerend hinzu, dass im Jugend- und jungen Erwachsenenalter die Stoffwechseleinstellung ungünstiger ist als im späteren Erwachsenenalter: Die HbA<sub>1c</sub>-Werte liegen höher, und es treten mehr Stoffwechsellentgleisungen auf. Weiterhin sind das Diabetes-Selbstmanagement und die Therapieadhärenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen häufig reduziert.

Bei Heranwachsenden mit Stoffwechsellentgleisungen, die einen Führerscheinwunsch haben, sollte zunächst die Stoffwechseleinstellung optimiert werden, gegebenenfalls durch Änderung des Behandlungsregimes. Ärzte und anderes medizinisches Fachpersonal sollen darauf achten, ihre Patienten und deren Eltern bereits im frühen Jugendalter (ab 14 Jahren) über mögliche Auswirkungen des Diabetes auf die Fahrsicherheit zu informieren. Das Risiko soll gemeinsam mit den Betroffenen individuell bewertet und dokumentiert werden.

Der Fahrschüler sollte den Fahrlehrer über seine Erkrankung und deren mögliche Auswirkungen auf die Fahrsicherheit aufklären. Dabei können Merkblätter hilfreich sein. Der Fahrschüler sollte die Begleitperson über notwendige Hilfsmaßnahmen beim Auftreten von (schweren) Hypoglykämien informieren.

Bei begleitetem Fahren ab 17 Jahren sollte der Fahranfänger die Begleitperson über seine Erkrankung und deren mögliche Auswirkungen auf die Fahrsicherheit aufklären. Dabei können Merkblätter hilfreich sein. Der Fahranfänger sollte die Begleitperson über notwendige Hilfsmaßnahmen beim Auftreten von (schweren) Hypoglykämien informieren. Die Begleitperson sollte

vor Fahrtantritt mindestens folgende Fragen mit dem Fahranfänger geklärt haben:

- Ist der Glukosewert im unproblematischen Bereich?
- Bei Blutzuckerselbstkontrolle, ggf auch bei kontinuierlicher Glukosemessung: Ist ein Blutzuckermessgerät im Fahrzeug?
- Sind schnell verfügbare Kohlenhydrate im Fahrzeug verfügbar und leicht erreichbar?

Die Begleitperson sollte, genauso wie der Fahranfänger, in der Lage sein, frühe Symptome einer Hypoglykämie zu erkennen und den Fahranfänger beim Eintreten einer Hypoglykämie mit geeigneten Maßnahmen zu unterstützen.

### Menschen mit Diabetes im höheren Erwachsenenalter

Eine weitere Gruppe, innerhalb der ein erhöhtes Unfallrisiko in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen wurde, sind ältere Menschen. Im Bericht des Statistischen Bundesamts wird beschrieben, dass „Ältere Menschen [...] in komplexen Situationen schneller den Überblick [verlieren] als Verkehrsteilnehmer der jüngeren Altersgruppen“; die Hauptunfallursachen Vorfahrtsfehler, Fehler beim Abbiegen, Wenden, Rückwärtsfahren sowie Ein- und Anfahren weisen eher auf altersbedingte Einschränkungen der Wahrnehmungsfähigkeit als auf leichtsinniges Verhalten hin. Bei älteren Menschen mit Diabetes kommt erschwerend hinzu, dass neben häufiger auftretenden diabetesassoziierten Folgeerkrankungen und Komorbiditäten die Hypoglykämiewahrnehmung kontinuierlich abzunehmen scheint. Teilweise wird dies durch einen defensiveren Fahrstil sowie größere Fahrerfahrung kompensiert.

Menschen mit Diabetes im höheren Alter, die mit einer Hypoglykämie-induzierenden Substanzen (v. a. Insulin, Sulfonylharnstoff) behandelt werden, sollten besonders auf das Auftreten von Hypoglykämien während des Fahrens achten. Dies sollte von den Behandlern/Beratern wiederholt bei den älteren Patienten angesprochen und in der Krankenakte dokumentiert werden. Älteren Menschen mit Diabetes, die am Straßenverkehr teilnehmen und bei denen eine verminderte Hypoglykämiewahrnehmung vorliegt/vermutet wird, sollte der Verzicht auf das Autofahren, die Teilnahme an einem Hypoglykämiewahrnehmungstraining oder andere Maßnahmen empfohlen werden.

## Anforderungen an Patienteninformationen

### Patientenschulung

Für die Sicherheit im Straßenverkehr ist der Erwerb spezifischer Kenntnisse, Fertigkeiten und Verhaltensregeln nötig, die langfristig die Fahreignung erhalten, das Risiko für das Auftreten kritischer Ereignisse während der Fahrt senken und die kompetente Bewertung der eigenen Fahrsicherheit ermöglichen.

Eine strukturierte Diabetesschulung hat nachweislich positive Effekte im Hinblick auf eine Verminderung von Hypoglykämien sowie auf diabetesbezogenes Wissen und Kompetenzen. Daher wird in der nationalen Versorgungsleitlinie zur strukturierten Schulung bei Diabetes gefordert, dass jede Person mit Diabetes möglichst unmittelbar nach Manifestation der Erkrankung, bei einer Umstellung auf ein neues Therapieregime sowie bei Proble-

men bzw. besonderen Herausforderungen der Diabetestherapie geschult werden soll. Schulungsteilnehmer benötigen in Abhängigkeit von Alter und Therapiekonzept unterschiedliche Inhalte der verkehrsmedizinischen Beratung und Aufklärung. Dabei sind die bisherigen Erfahrungen der Teilnehmer mit Hypoglykämien und Änderungen der Auftretenswahrscheinlichkeit durch Therapieoptimierung zu berücksichtigen. Insbesondere Patienten, die bisher keine Hypoglykämie erlebt haben, sollen über ein infolge Therapieänderung und Blutglukosesenkung bestehendes höheres Risiko aufgeklärt werden. Ihnen muss zu Kompensationsmöglichkeiten wie häufigeren Blutglukoseselbstkontrollen, besonders vor Autofahrten, und notwendiger Kohlenhydratzufuhr bei einem Glukosewert unter dem Zielwert geraten werden.

Nicht jedes Schulungsprogramm behandelt ausdrücklich die Aspekte der sicheren Teilhabe am Straßenverkehr (siehe Praxistool 1 im Anhang). In diesem Fall ist von Schulungskräften und Patienten ein Transfer der im Schulungsprogramm vermittelten Inhalte auf das Verhalten im Straßenverkehr erforderlich.

Das Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT: Blood Glucose Awareness Training) ist ein psychoedukatives Gruppentraining; es liegt seit 1997 als deutschsprachige Version des Original-BGAT von Cox et al. vor. In Deutschland entwickelt und evaluiert ist das Programm „HyPos“ Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement.

Menschen mit Diabetes sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie während einer Stoffwechsellentgleisung, die mit erheblichen Einschränkungen des Reaktionsvermögens, der Sinneswahrnehmung oder des Allgemeinzustands einhergeht, kein Fahrzeug führen sollten. Menschen mit Diabetes sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug führen sollen, wenn es während einer Ersteinstellungsphase auf eine antidiabetische Therapie oder bei einer Umstellung der Diabetestherapie infolge von Blutglukoseschwankungen mit Hypoglykämien, Akkomodationsstörungen oder im Rahmen anderer Anpassungsstörungen zu einer vorübergehenden Einschränkung der Fahrsicherheit kommt. Außerdem sollten Menschen mit Diabetes darüber aufgeklärt werden, wie sich Folge- oder Begleiterkrankungen auf ihre Fahreignung auswirken können.

Eine Übersicht zu Verhaltenstipps und Sicherheitsregeln zum sicheren Fahren finden sich im Praxistool 2 (siehe Anhang).

## Aufklärung durch den Arzt/das Diabetesteam

Die Pflicht zur umfassenden Aufklärung ergibt sich u. a. zunächst aus dem Behandlungsvertrag, aus dem Patientenrechtegesetz (§ 630c und § 630e BGB) sowie aus berufsrechtlichen Regelungen (u. a. § 8 MBO). Der Patient soll vor krankheitsbedingten Risiken gewarnt bzw. vor vermeidbaren Gefahren bestmöglich geschützt werden.

### Form der Aufklärung

Die Aufklärung muss gem. § 630e BGB mündlich durch den Behandelnden oder durch eine Person erfolgen, die über die zur Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung verfügt; ergänzend kann auch auf Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patient in Textform erhält.

Es reicht daher nicht aus, dem Patienten lediglich einen schriftlichen Aufklärungsbogen vorzulegen bzw. ihn einen solchen unterzeichnen zu lassen. Ein mündliches Aufklärungsgespräch ist

unverzichtbar. Es ist aus Beweisgründen dringend anzuraten, den Patienten zusätzlich auch noch schriftlich zu informieren und aufzuklären. Insbesondere wenn ein „ärztliches Fahrverbot“ auszusprechen ist, sollte dies aus haftungsrechtlichen Gründen unbedingt zusätzlich in Schriftform mitgeteilt werden, um Missverständnisse oder Unklarheiten bezüglich des Inhalts dieser Aufklärung auszuräumen. Schließlich muss der Arzt auch sicherstellen, dass die Aufklärung für den Patienten verständlich ist. Erforderlichenfalls ist nach dem Willen des Gesetzgebers eine sprachkundige Person oder ein Dolmetscher hinzuzuziehen (BT-Drs. 17/10 488, S. 25).

### Dokumentation

Der Arzt ist u. a. gemäß § 630 f. BGB zur umfassenden und ordnungsgemäßen Dokumentation verpflichtet. Dazu sind in einer Patientenakte – in Papierform oder elektronisch – sämtliche aus fachlicher Sicht für die derzeitige und künftige Behandlung wesentlichen Maßnahmen und deren Ergebnisse aufzuzeichnen, insbesondere Anamnese, Diagnosen, Untersuchungen, Untersuchungsergebnisse, Befunde, Therapien und ihre Wirkungen, Eingriffe und ihre Wirkungen, Einwilligungen und Aufklärungen. Eine fehlende Dokumentation begründet grundsätzlich die Vermutung, dass eine Behandlungsmaßnahme bzw. eine Aufklärung nicht stattgefunden hat.

Aus der Dokumentation sollte sich der wesentliche Inhalt des Aufklärungsgesprächs ergeben, dazu auch die ausgesprochenen Empfehlungen und Bewertungen. Muss aufgrund einer temporären Fahrunfähigkeit ein ärztliches Fahrverbot ausgesprochen werden, sollte aus der Dokumentation zweifelsfrei hervorgehen, dass der Patient entsprechend aufgeklärt wurde und ihm somit bekannt ist, dass er trotz gültiger Fahrerlaubnis bis auf Weiteres kein Kfz mehr führen darf. Die Dokumentation sollte unbedingt auch Ort, Datum, Uhrzeit und Dauer des Aufklärungsgesprächs sowie ggf. die dabei anwesenden Personen enthalten.

Zu Beweiszwecken ist es vorteilhaft, wenn der Patient die Aufklärung bzw. Belehrung über seine Fahruntauglichkeit mit seiner Unterschrift bestätigt (Praxistool 3, siehe Anhang). Es besteht für den Patienten allerdings keine Verpflichtung, ein solches Dokument zu unterzeichnen.

### Folgen einer unterlassenen bzw. unzureichenden Aufklärung

Der behandelnde Arzt muss mit Schadensersatz- und Schmerzensgeldansprüchen rechnen, wenn der Patient infolge der unterbliebenen Aufklärung die krankheits- und therapiebedingten Risiken nicht erkannt hat und/oder er deswegen irrtümlich vom Fortbestehen seiner Fahrsicherheit ausging. Schadensersatzansprüche können in diesem Zusammenhang nicht nur vom Patienten selbst, sondern im Zweifel auch von regulierenden Versicherungen, von durch den Unfall geschädigten Dritten oder von Krankenkassen erhoben werden. Führt die unterbliebene Aufklärung zu einem Unfall mit Todesfolge oder Personenschaden, können strafrechtliche Konsequenzen drohen, insbesondere gem. §§ 222, 13 StGB (fahrlässige Tötung) bzw. §§ 229, 13 StGB (fahrlässige Körperverletzung).

Andererseits hat der Arzt nicht für ein pflichtwidriges Verhalten seines Patienten einzustehen.

Wenn der Patient wirksam darüber aufgeklärt wurde, dass er aufgrund seiner gesundheitlichen Einschränkungen nicht (mehr) motorisiert am Straßenverkehr teilnehmen darf, sich darüber aber hinwegsetzt und trotzdem ein Kraftfahrzeug führt, dann trifft den Arzt kein Verschulden. Er muss auch keine Haftung befürchten. Der Patient macht sich in solchen Fällen – auch ohne Unfall – in der Regel gem. § 315c StGB strafbar, da er ein Fahrzeug führt, obwohl er aufgrund der vorausgegangenen Aufklärung wusste, dass er dazu aus gesundheitlichen Gründen gar nicht in der Lage ist. Kommt es zu einem Unfall, muss der Patient zusätzlich mit einer Strafbarkeit nach weiteren Normen (u. a. §§ 222, 229 StGB) sowie Leistungsausschlüssen bzw. Regressen der Haftpflichtversicherer rechnen, da das Ignorieren begründeter ärztlicher Weisungen grundsätzlich als grob fahrlässig anzusehen ist.

## Anforderungen an Gutachten

### Verkehrsmedizinisches Gutachten

#### Anlass und Durchführung

Nach der FeV müssen sich unter Umständen Führerscheinebewerber (z. B. bei bestimmten Erkrankungen, die in Anlage 4 oder 5 zu § 11 genannt werden und der Behörde bekannt geworden sind) und Führerscheininhaber anlassbezogen (z. B. nach einem Unfall) einer verkehrsmedizinischen Begutachtung unterziehen, um ihre gesundheitliche Fahreignung/Fahrsicherheit nachzuweisen. Eine Verweigerung der Untersuchung ohne Verlust der Fahrerlaubnis ist nicht möglich. Der Gutachter kann vom Betroffenen ausgewählt werden. Nur wenn es sich um ein gerichtliches Gutachten handelt, obliegt dem Gericht die Auswahl.

Bei einem Antrag auf Erteilung oder Verlängerung der Fahrerlaubnis für Kraftfahrzeuge der Führerscheingruppe 2 wird von Menschen mit Diabetes immer ein verkehrsmedizinisches Gutachten verlangt. Dabei hat sich der Gutachter an die durch die Fahrerlaubnisbehörde vorgegebene Fragestellung zur Kraftfahreignung zu halten. Diese Untersuchung darf nur nach anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen vorgenommen werden (FeV, Anlage 4a, Abs. 1c). Das Gutachten muss in allgemeinverständlicher Sprache abgefasst, nachvollziehbar und nachprüfbar sein. Alle zur Beurteilung führenden wesentlichen Befunde müssen wiedergegeben werden. Untersuchungsverfahren müssen angegeben werden. Das Gutachten muss in allen wesentlichen Punkten insbesondere im Hinblick auf die gestellten Fragen vollständig sein. Es muss zwischen Vorgeschichte und gegenwärtigem Befund unterschieden werden. Die Kosten der Begutachtung trägt die zu untersuchende Person. Das Gutachten erhält der Untersuchte, sofern der Gutachter nicht von einem Gericht beauftragt wurde.

#### Rechtliche Grundlagen

Der medizinische Gutachter hat neben dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand vor allem die rechtlichen Grundlagen zu berücksichtigen. Im verkehrsmedizinischen Gutachten sind dies das Strafgesetzbuch § 315c (Gefährdung des Straßenverkehrs), das Straßenverkehrsgesetz und die Fahrerlaubnisverordnung, insbesondere die §§ 11 bis 14, die die gesundheitliche Eig-

nung und die Eignung zum Führen eines Kraftfahrzeugs regeln. Die spezielle Eignung bei Diabetes regelt die Anlage 4.

Die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der BAST haben aufgrund ihrer Verankerung in der FeV, Anlage 4a, ebenfalls normativen Charakter [2]. Sie sind somit verbindlich anzuwenden. Eine aktualisierte Version, in der auch das Kapitel Diabetes mellitus überarbeitet wurde (Praxistool 4 siehe Anhang), erschien am 31.12.2019. Die Begutachtungsleitlinien stellen den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik dar. Werden sie angewandt, bedarf es keiner expliziten Begründung. Wird von den Leitlinien abgewichen, ist dies möglich, bedarf aber in der Regel einer detaillierten Begründung.

#### Wissenschaftliche Grundlagen

Der Gutachter hat den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu berücksichtigen. Dies ist insbesondere dann von Wichtigkeit, wenn er in der Einzelfallbetrachtung von den normativen Vorgaben in der Beurteilung abweicht.

#### Qualifikation des Gutachters

Die Begutachtung kann ausgeführt werden von einem

- Facharzt mit verkehrsmedizinischer Qualifikation,
- Arzt des Gesundheitsamts oder einem anderen Arzt der öffentlichen Verwaltung,
- Facharzt für Rechtsmedizin,
- Arzt mit Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ oder der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“,
- Arzt in einer Begutachtungsstelle für Fahreignung.

Bei bestimmten Fragestellungen können eine oder mehrere Zusatzqualifikationen (wie z. B. Facharzt für Innere Medizin und Zusatzbezeichnung Diabetologie) gefordert werden. Der begutachtende Arzt soll nicht der behandelnde Arzt des Untersuchten sein, um eine Befangenheit auszuschließen. Adressen von Diabetologen mit verkehrsmedizinischer Qualifikation können auf der Internetseite der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) eingesehen werden (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/arztsuche>).

#### Umfang der Untersuchung bei Diabetes

Im Mittelpunkt der vom Gutachter zu beantwortenden Fragen steht die Prüfung der Frage, ob der Kraftfahrer mit Diabetes aufgrund dieser Erkrankung in seiner Fahreignung/Fahrsicherheit eingeschränkt ist. Dazu ist eine genaue Anamnese erforderlich. Zu ihr gehören die folgenden Fragen:

- Sind schwere Hypoglykämien (mit Fremdhilfe) insbesondere in den letzten 12 Monaten aufgetreten?
- Gibt es immer häufiger auftretende Hypoglykämien?
- Hat die Wahrnehmung von Hypoglykämien nachgelassen?
- Wird eine ausreichende Selbstkontrolle einschließlich Dokumentation durchgeführt?
- Wurden Schulungen absolviert?
- Wird ein Krankheitsmanagement (besonders bei Hypoglykämien und im Straßenverkehr) beherrscht?
- Wird eine regelmäßige ärztliche Kontrolle durchgeführt?

## Beurteilung

Der Gutachter hat rechtlich nur die Stellung eines Beraters für die Behörde oder das Gericht, die bzw. das die Entscheidung trifft. Im nichtgerichtlichen Gutachten ist der Betroffene und nicht die Behörde der Adressat. Nur mit seiner Zustimmung kann das Gutachten an die Behörde oder Dritte weitergegeben werden. Rechtlich sind bei der Erstellung eines verkehrsmedizinischen Gutachtens in Deutschland neben der Fahrerlaubnisverordnung „die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung“, die normativen Charakter haben, verbindlich. Die Kernaussagen zum Diabetes sind dort folgende:

- Gut eingestellte und geschulte Menschen mit Diabetes können Fahrzeuge beider Gruppen sicher führen.
- Therapieregime und Fahrzeugnutzung sind bei der Begutachtung zu berücksichtigen.
- Die Gefährdung der Fahrsicherheit geht beim Diabetes in erster Linie vom Auftreten einer Hypoglykämie mit Kontrollverlust, Verhaltensstörungen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen aus.
- Eine uneingeschränkte Hypoglykämiewahrnehmung ist Voraussetzung für die Fahreignung.
- Menschen mit Diabetes mit mehr als einer fremdhilfebedürftigen Hypoglykämie im Wachzustand in den letzten 12 Monaten sind in der Regel zum Führen eines Kraftfahrzeugs so lange ungeeignet, bis wieder eine hinreichende Stabilität der Stoffwechsellage sowie eine zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämien sichergestellt sind.
- Wer nach einer Stoffwechseldekompensation erstmals oder wer neu eingestellt wird, darf kein Fahrzeug führen, bis die Einstellphase durch Erreichen einer ausgeglichenen Stoffwechsellage (inkl. der Normalisierung des Sehvermögens) abgeschlossen ist [2].

Bei Erkrankungen mehrerer Organgebiete (z. B. bei Folge- und/oder Begleiterkrankungen des Diabetes) müssen ebenfalls diejenigen Abschnitte der Begutachtungsleitlinie zur Kraftfahreignung berücksichtigt werden, die jeweils vorgesehen sind.

Eine mögliche Kompensation von Eignungsmängeln ist ausdrücklich vorgesehen. So werden bezüglich des Diabetes auf der Grundlage einer fachärztlichen (diabetologischen) Begutachtung z. B. Maßnahmen wie das Hypoglykämiewahrnehmungstraining, Therapieänderungen oder vermehrte Blutglukoseselbstkontrollen genannt, die als Auflage in einem Gutachten aufgeführt werden können. Auch neue Techniken wie die kontinuierliche Glukosemessung (CGM/rtCGM) oder der Einsatz von Insulinpumpensystemen mit Hypoglykämiewarnfunktion sind als Kompensation möglich. Hyperglykämien schließen nur dann das Führen von Fahrzeugen aus, wenn ausgeprägte Symptome wie Müdigkeit, Bewusstseinsstörungen oder Sehstörungen vorliegen.

Die Beurteilung ist zudem von Therapieregime, Einstellung und Fahrzeugnutzung abhängig. Die Medikamente sind nach Substanzen mit niedrigem (z. B. Metformin, Biguanide, inkretinbasierte Substanzen) oder höherem (z. B. Sulfonylharnstoffe und ihre Analoga) und hohem Hypoglykämierisiko (Insulin) zu differenzieren. Die Fahrzeugnutzung ist z. B. hinsichtlich Fahrleistung, Zeitdruck, Personenbeförderung oder Gefahrguttransport zu berücksichtigen.

Da sich das verkehrsmedizinische Risiko im Verlauf der Diabeteserkrankung schnell ändern kann, ist der Gutachter angehalten, bei der Fahrerlaubnis für die Fahrzeuge der Gruppe 2 von Menschen mit Diabetes, die mit Medikamenten behandelt werden und ein höheres oder hohes Hypoglykämierisiko haben, eine Nachuntersuchungsfrist von 3 Jahren vorzugeben. Regelmäßige ärztliche Kontrollen und Stoffwechselfelbstkontrollen sind ggf. zu fordern. Zum Nachweis einer ausgeglichenen Stoffwechsellage/der Selbstkontrolle kann die Vorlage eines plausibel geführten Glukosetagebuchs dienen.

## Betriebsärztliches Gutachten

Eine angemessene Mobilität wird in unserer Gesellschaft sowohl im beruflichen als auch im privaten Umfeld weitestgehend vorausgesetzt (soziale Teilhabe). Besonders im beruflichen Kontext verwehrt die eingeschränkte oder fehlende Fahrsicherheit häufig schon den Zugang zu Arbeitsplätzen. In Bezug auf Fahrtätigkeiten führt sie in der Regel zur Berufsunfähigkeit und damit häufig auch zum sozialen Abstieg.

Bedingungen, die die Fahreignung/Fahrsicherheit bei Menschen mit Diabetes beeinflussen können, sind im Rahmen der Beurteilung der Arbeitsbedingungen nach § 5 ArbSchG zunächst zu analysieren. Sie lassen sich folgendermaßen gliedern:

Krankheitsspezifische Risiken, z. B.:

- Selbst- und Fremdgefährdung durch schwere, insbesondere rezidivierende Hypoglykämien
- Auftreten anderer Krankheiten infolge des Diabetes (Mikro- und Makroangiopathie, Neuropathie) oder als Begleiterkrankung (z. B. Schlafapnoe-Syndrom)

Tätigkeitsspezifische Risiken, z. B.:

- Beeinträchtigungen der Planbarkeit des Tagesablaufs und der Selbststeuerung des Stoffwechsels (z. B. Fahrtätigkeit unter anhaltend hohem Zeitdruck)
- Berufliche Expositionen, die das Auftreten von akuten oder chronischen Folgen des Diabetes begünstigen oder verstärken

Zu den krankheitsspezifischen Risiken gehören auch Krankheiten, die, wie oben bereits erwähnt, infolge des Diabetes (z. B. Retinopathie, Nephropathie) oder als Begleiterkrankung (z. B. Schlafapnoe-Syndrom) auftreten und zu Funktionseinschränkungen führen können. Die zu erwartenden Funktionseinschränkungen sind durch engmaschige Kontrollen zu berücksichtigen.

Fahrtätigkeiten, bei deren Ausübung der Tagesablauf nicht ausreichend vorausplanbar ist, können eine adäquate Behandlung belasten – etwa durch sehr unregelmäßige Essenszeiten, stark wechselnde körperliche Belastungen oder auch durch die Erschwerung der Stoffwechselfelbstkontrolle. Das Risiko für Hypoglykämien ist bei Berufen größer, deren Arbeitsbedingungen eine ggf. notwendige Kohlenhydrataufnahme verhindern (u. a. Arbeiten unter großem Zeitdruck, etwa Rettungseinsätze oder Paketdienstauslieferung). Für diese Berufe und Tätigkeiten gilt im besonderen Maße, dass eine personalisierte Schulung des Patienten manche der einschränkenden Bedingungen abmildern oder bedeutungslos machen kann. Bei Fahrtätigkeiten, die mit besonderen Belastungen einhergehen, sind in der Regel, entsprechend

den Ergebnissen der Beurteilung der Gefährdungen am Arbeitsplatz, zusätzliche Schutzmaßnahmen bei Menschen mit Diabetes ausreichend [3]. Infolge der raschen Weiterentwicklung der kontinuierlichen Glukosemessung mit Glukosesensoren, oft in Verbindung mit dem Einsatz von Insulinpumpen, werden diese neuen Techniken zukünftig bei der Risikominimierung im beruflichen Kontext zunehmend an Bedeutung gewinnen und eine kontinuierliche Neubewertung von akzeptablen Risiken im beruflichen Kontext erforderlich machen, da relevante Risiken damit minimiert oder sogar ausgeschlossen werden können.

Weitere Empfehlungen zur Beurteilung arbeitsplatz- und tätigkeitsspezifischer Risiken finden sich im „Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e. V.

## Rechtsgrundlage

Für die Fahreignung/Fahrsicherheit sind insbesondere die nachstehenden Normen bzw. normähnlichen Vorgaben zu berücksichtigen:

- Strafgesetzbuch § 315c (Gefährdung des Straßenverkehrs)
- Straßenverkehrsgesetz (StVG)
- Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV), [https://www.gesetze-im-internet.de/fev\\_2010/](https://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/)
- Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung, [http://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/BLL/BLL-hid-den\\_node.html](http://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/BLL/BLL-hid-den_node.html)
- Richtlinie der Europäischen Union, <https://www.jurion.de/gesetze/eu/32016l1106>

Die einzelnen Gesetzestexte sind in der Langfassung der Leitlinie dargestellt.

## Anhang: Praxistools

### Praxistool 1 Thematisierung/Umsetzung in anerkannten Diabetes-Schulungs- und Behandlungsprogrammen (BVA/DDG)

Schulungsprogramm	BVA-zertifiziert	DDG-zertifiziert	Inhalt	Thema	Umfang/Kursstunde
Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die nicht Insulin spritzen	ja	ja	nein	–	–
Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen	ja	ja	ja	Hypoglykämie beim Autofahren	1. Kursstunde; LZ 1.14
Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Normalinsulin spritzen	ja	ja	ja	Hypoglykämie beim Autofahren	1. Kursstunde; LZ 1.14
Mehr Diabetesselbstmanagement für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die nicht Insulin spritzen – MEDIAS2-Basis	ja	ja	ja	Sozialrechtliche Bestimmungen	11. bzw. 7. Kursstunde
Mehr Diabetesselbstmanagement für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit einer intensivierten Insulintherapie – MEDIAS2 ICT	ja	ja	ja	Sozialrechtliche Bestimmungen und Insulinbehandlung	10. Kursstunde
Mehr Diabetesselbstmanagement für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit einer nicht intensivierten Insulintherapie – MEDIAS2 BOT/SIT/CT	–	ja	ja	Diabetes und Beruf, Straßenverkehr	6. Kursstunde
bot leben – Schulungsprogramm für Patienten mit Typ-2-Diabetes		ja	ja	Sicherheit vor Unterzuckerung im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen	3. Modul
Diabetes II im Gespräch	ja	–	nein	–	–
Diabetes und Verhalten	ja	–	nein	–	–
LINDA – Diabetes Selbstmanagementschulung	ja	–	nein	–	–
Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie (DTTP)	ja	ja	(nein)	Soziales, Berufswahl	12. Kursstunde; LZ 12.5
PRIMAS – Leben mit Typ-1-Diabetes	ja	ja	ja	Sicher im Straßenverkehr	11. Kursstunde
PRIMAS – Leben mit Typ-1-Diabetes – Zusatzmodul Diabetes und Soziales	–	–	ja	Diabetes im Straßenverkehr	Thema der Kursstunde
Diabetes bei Kindern	ja	ja	nein	–	–
(Kinder und) Jugendliche mit Diabetes	ja	ja	ja	Diabetes und Führerschein	Reader 3
BGAT	ja	ja	ja	Neuroglykopenie und Autofahren	3. Kursstunde
HyPOS	ja	ja	ja	Risikosituationen – Hypoglykämien im Straßenverkehr	4. Kursstunde
DiSKo Schulung	ja	ja	nein	–	–
Bewegung und Sport bei Diabetes	ja	–	nein	–	–
Den Füßen zuliebe – BARFUSS	–	ja	nein	–	–
NEUROS	–	–	nein	–	–
Hypertonie (HBSP)	ja	ja	nein	–	–
Hypertonie	ja	ja	nein	–	–
Hypertonie (IPM)	ja	–	nein	–	–
SPOG	ja	–	nein	–	–
INRatio/SPOG2	ja	–	nein	–	–

## Anhang M: Aufklärung für Verkehrsteilnehmer mit Diabetes mellitus, die sich mit Insulin, Gliniden oder Sulfonylharnstoffen behandeln

(Reinhard Holl, Peter Hübner, Eva Küstner, Friedhelm Petry, Wolfgang Schütt, Wolfgang Wagener)

### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie behandeln Ihren Diabetes mit Insulin, Sulfonylharnstoff-Tabletten oder Glinid-Tabletten. Diese Medikamente können Unterzuckerungen verursachen, das sind Glukosewerte unter 70 mg/dl oder 3,9 mmol/l.

Die meisten Menschen mit Diabetes sind zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet. Jeder, der am Straßenverkehr teilnimmt, muss allerdings dafür sorgen, dass keine Unterzuckerungen auftreten. Denn dann wird das Gehirn nicht mehr ausreichend mit Zucker versorgt; die Folgen sind z.B. Störungen der Konzentration, der Orientierungsfähigkeit, des Sehens und unbegründete starke Gefühle, z.B. Angstgefühle. Eine richtige und schnelle Reaktion auf Veränderungen der Verkehrslage und eine sichere Teilnahme am Straßenverkehr ist dann nicht mehr möglich.

Im Straßenverkehr, z.B. beim Auto-, Motorrad- oder Fahrradfahren, aber auch als Fußgänger können Unterzuckerungen zu gefährlichen Situationen und Verkehrsunfällen führen. Hier erklären wir Ihnen, wie Sie sich vor Unterzuckerungen schützen können und was Sie als Verkehrsteilnehmer bei einer Unterzuckerung tun müssen. Rechtsgrundlagen sind die Straßenverkehrsordnung (StVO) und die Fahrerlaubnisverordnung (FeV), hier besonders die Anlage 4, Punkt 5.

Ihre Ärztin / Ihr Arzt wird diese Empfehlungen mit Ihnen besprechen.

### Bei Neueinstellung besondere Gefahr durch Unterzuckerung am Steuer

Besonders während der Neueinstellung auf Insulin kann es häufiger zu Unterzuckerungen kommen. Sollten Ihre Glukosewerte in dieser Phase sehr stark schwanken, dürfen Sie erst dann wieder fahren, wenn die Stoffwechsellage stabil ist.

### Persönlicher Glukose-Zielwert zur Sicherheit

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt wird deshalb mit Ihnen zusammen Ihren persönlichen Glukose-Zielwert vor Teilnahme am Straßenverkehr festlegen, der nicht unterschritten werden soll. Allgemein wird ein Glukosewert über 90 mg/dl / 5 mmol/l empfohlen.

Ihr Blutzucker oder Ihr Gewebezuckerwert sollte vor Fahrtantritt mindestens \_\_\_\_\_ mg/dl oder \_\_\_\_\_ mmol(l) betragen.

### Unfallrisiko durch weitere gesundheitliche Probleme bei Diabetes mellitus

Das Unfallrisiko steigt auch, wenn die Glukosewerte über längere Zeit sehr hoch, d.h. entgleist sind. Ebenso können diabetische Folge- und Begleiterkrankungen das Unfallrisiko erhöhen. Hierzu gehören vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erkrankungen an Nerven und Augen, aber auch ein Schlaf-Apnoe-Syndrom oder eine psychische Erkrankung.

### Persönliche Bemerkungen



## Aufklärung: Vermeidung und Behandlung von Unterzuckerung im Straßenverkehr

### Vor Teilnahme am Straßenverkehr:

1. Kontrollieren Sie Ihren Blut- oder Gewebezucker. Wenn Ihr Wert im Zielbereich ist, stellen Sie sicher, dass er später nicht absinkt. Falls noch ein Insulinbolus wirkt oder der Trendpfeil Ihres Sensorlesegerätes nach unten zeigt, essen oder trinken Sie zur Sicherheit Kohlenhydrate.
2. Dokumentieren / speichern Sie den Wert und alles, was Sie für Ihre Sicherheit getan haben.
3. Liegt Ihr Wert unter 90 mg/dl (5 mmol/l), müssen Sie ihn mit Kohlenhydraten erhöhen, selbst wenn Sie der Meinung sind, dass es Ihnen gut geht. Fahren Sie erst los oder gehen Sie erst auf die Straße, wenn Ihr Wert im Zielbereich liegt und während der Fahrt sicher nicht wieder sinkt.

### Während der Teilnahme am Straßenverkehr

1. Halten Sie eine ausreichende Menge schnell wirksamer Kohlenhydrate griffbereit. Falls Sie Ihre Zuckerwerte blutig messen, haben Sie Ihr Blutzuckermessgerät immer dabei.
2. Bemerkten Sie während der Teilnahme am Straßenverkehr eine Unterzuckerung, müssen Sie Ihren Weg sofort unterbrechen. Wenn Sie Auto fahren, fahren Sie an den Straßenrand und schalten den Motor komplett aus. Nehmen Sie Ihre schnell wirksamen Kohlenhydrate zu sich. Zusätzliche langsame Kohlenhydrate können Ihre Werte weiter stabilisieren. Sie dürfen erst weiterfahren, wenn Ihr Zuckerwert wieder im Zielbereich ist und alle Anzeichen der Unterzuckerung verschwunden sind, das kann ca. 20 Minuten dauern.
3. Haben Sie den Verdacht auf eine Unterzuckerung, müssen Sie Ihren Weg ebenfalls unterbrechen, Ihren Zuckerwert kontrollieren und auch bei Werten, die knapp im Zielbereich sind, Kohlenhydrate zu sich nehmen.
4. Während Sie ein Fahrzeug führen, ist Glukose scannen, Insulinpumpe oder rtCGM bedienen grundsätzlich nicht zulässig, sofern die Geräte dafür aufgenommen oder gehalten werden müssen (vgl. § 23 Abs 1 a StVO). Das gilt auch vor roten Ampeln oder im Stau. Es lenkt sehr ab und kann im Übrigen zu Bußgeld und Fahrverbot führen. Der Motor muss vollständig ausgeschaltet sein, bevor Sie die Geräte in die Hand nehmen. Wenn Sie ein rtCGM nutzen und Ihr Lesegerät oder Ihr Handy während der Fahrt in einer Halterung am Armaturenbrett steckt, dürfen Sie das Gerät kurz antippen, um den Glukosewert und die Trendpfeile abzulesen.
5. Wenn Sie eine kontinuierliche Glukosemessung mit Warnfunktion verwenden, ist es wichtig, dass die Hypoglykämie-Alarme eingeschaltet und laut genug eingestellt sind, und dass der Grenzwert für den Alarm mindestens bei 90 mg/dl (5 mmol/l), besser noch höher eingestellt ist. Besprechen Sie diese Werte mit Ihrer Ärztin / Arzt oder Diabetesberatung.

### Besondere Situationen

1. Häufige Unterzuckerungen verschlechtern die rechtzeitige Wahrnehmung. Wenn Sie Unterzuckerungen nicht mehr oder erst spät bemerken, müssen Sie Ihre Glukosewerte häufiger kontrollieren und mit Ihrem Arzt höhere Glukoseziele vereinbaren, um die Wahrnehmung wieder zu verbessern.
2. Alkohol erhöht bei jedem Menschen das Unfallrisiko. Menschen, die Insulin spritzen, Glinid- oder Sulfonylharnstoff-Tabletten nehmen, haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, zum Teil bis in den nächsten Tag.
3. Eine deutliche Verbesserung lange bestehender hoher Glukosewerte führt zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des scharfen Sehens. Gleiches kann passieren, wenn Ihre Werte stark schwanken. Bis zum Abklingen der Sehbeschwerden und der Stoffwechsellinstabilität dürfen Sie kein Fahrzeug führen.
4. Zu den regelmäßigen ärztlichen Kontrollen gehört die Untersuchung beim Augenarzt. Nach einer Weitstellung der Pupillen dürfen Sie wegen der Blendgefahr erst wieder fahren, wenn die Pupillen bei Lichteinfall wieder normal reagieren. Ihr Augenarzt / Ihre Augenärztin wird Sie beraten, wie lange das dauert.
5. Informieren Sie Ihren Betriebsarzt / Ihre Betriebsärztin über gesundheitliche Einschränkungen, falls Sie beruflich motorisiert am Straßenverkehr teilnehmen.

## Für die Ärztin / den Arzt

- Das umseitige Informationsblatt ersetzt nicht das Aufklärungsgespräch.
- Dem Patienten muss eine Kopie dieser Aufklärung ausgehändigt werden.
- Sofern aus medizinischer Sicht keine Fahrsicherheit besteht, muss der Patient ausdrücklich und ausführlich darüber aufgeklärt werden, dass derzeit keine motorisierte Teilnahme am Straßenverkehr möglich ist. Das Aufklärungsgespräch sollte möglichst umfassend und nachvollziehbar in der Patientenakte dokumentiert werden.

## Patientenetikett

- Ich bin in diesem Aufklärungsgespräch mit der Ärztin / dem Arzt über die Risiken einer Unterzuckerung bei Teilnahme am Straßenverkehr und die Maßnahmen zur Verhinderung und Beseitigung ausführlich informiert. Alle meine Fragen wurden beantwortet. Ich fühle mich ausreichend informiert.
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich **kein Fahrzeug führen darf** wegen (Zutreffendes bitte ankreuzen)
  - Stoffwechseldekompensation
  - Ersteinstellung auf Sulfonylharnstoffe oder Glinide
  - Ersteinstellung auf Insulin
  - Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
  - Wiederholter schwerer Unterzuckerungen
  - Folgeerkrankungen des Diabetes ( \_\_\_\_\_ )
  - bis zum Erreichen einer stabilen Stoffwechsellage
  - bis zum Abklingen der Sehstörung
  -

 \_\_\_\_\_  
 Ort

 \_\_\_\_\_  
 Datum

 \_\_\_\_\_  
 Patient Name

 \_\_\_\_\_  
 Patient Vorname

 \_\_\_\_\_  
 Patient Unterschrift

 \_\_\_\_\_  
 Unterschrift Ärztin / Arzt

 \_\_\_\_\_  
 Praxis/Klinikstempel

## Praxistool 4 Begutchtungsleitlinien zur Kraffahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST) (Stand: 24. Mai 2018)

Diagnose	Therapie	Gruppe 1	Auflagen	Gruppe 2	Auflagen
Typ1- oder Typ-2-Diabetes	diätetisch, Lebensstil	keine Einschränkung		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung über 3 Monate)	
	Medikamentöse Therapie mit niedrigem Hypoglykämierisiko	keine Einschränkung		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung über 3 Monate) und Schulung i. d.R. keine Einschränkung	regelmäßige ärztliche Kontrollen
Ausgeglichene Stoffwechsellage, keine Folgekomplikationen, keine Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen	Medikamentöse Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (Sulfonylharmstoffe, Insulin)	nach Einstellung und Schulung keine Einschränkung bei ungestörter Hypoglykämiewahrnehmung, Stoffwechselfestkontrollen empfohlen. Nachzuweisen ist (beispielsweise durch ein Attest des behandelnden Arztes), dass das Risiko einer Hypoglykämie verstanden wird und die Erkrankung angemessen unter Kontrolle ist. Bei Zweifel an der Fahreignung kann die Beibringung eines fachärztlichen Gutachtens sowie regelmäßige ärztliche Kontrollen angeordnet werden.		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung über 3 Monate) und Schulung i. d. R. keine Einschränkung bei ungestörter Hypoglykämiewahrnehmung	Fachärztliche Begutachtung alle 3 Jahre regelmäßige ärztliche Kontrollen Stoffwechselfestkontrollen sind ggf. zu fordern
		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung)		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung über 3 Monate)	
Nach erstmaliger Stoffwechsellageleistung oder bei neuer Einstellung		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung)		nach Einstellung (stabile Stoffwechselführung über 3 Monate)	
Gestörte Hypoglykämiewahrnehmung		nicht geeignet, bis Hypoglykämiewahrnehmung wiederhergestellt		nicht geeignet, bis Hypoglykämiewahrnehmung wiederhergestellt	
Mehr als eine fremdhilfebedürftige Hypoglykämie im Wachzustand in den letzten 12 Monaten		In der Regel für die Dauer von 3 Monaten nicht geeignet, bis Stoffwechsellage stabil und Hypoglykämiewahrnehmung sichergestellt ist. Ein fachärztliches Gutachten und regelmäßige ärztliche Kontrollen sind notwendig		In den letzten 12 Monaten darf keine wiederholte schwere Hypoglykämie aufgetreten sein. Abhängig von der ärztlichen Begutachtung im jeweiligen Einzelfall kann jedoch unter günstigen Umständen auch eine kürzere Frist ausreichend sein; der Zeitraum bis zur Wiedererlangung der Fahreignung beträgt aber dann mindestens 3 Monate. Regelmäßige ärztliche Kontrollen.	
Anhaltende Hyperglykämie		Nicht geeignet, wenn Konzentration, Reaktion und Aufmerksamkeit erheblich beeinträchtigt (ggf. fachärztliche Einzelfallbeurteilung)		Nicht geeignet, wenn Konzentration, Reaktion und Aufmerksamkeit erheblich beeinträchtigt (ggf. fachärztliche Einzelfallbeurteilung)	
Spätkomplikationen, Folgeerkrankungen		siehe entsprechende Kapitel		siehe entsprechende Kapitel	

## Interessenkonflikt

OE erklärt, dass er in den vergangenen 3 Jahren in Zusammenhang mit von dieser Praxisleitlinie aufgeworfenen Fragestellungen folgende Honorare erhalten hat: Honorare für Vortragsveranstaltungen (von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft); Honorare für Publikationen (von Verlagen bzw. Unternehmen der Gesundheitswirtschaft; als Partner der REK Rechtsanwälte (Stuttgart, Balingen) für die anwaltliche Beratung oder Vertretung betroffener Patienten.

WW hielt Weiterbildungskurse für die Ärztekammer Nordrhein für die Zusatzbezeichnung Sozialmedizin, er hielt Vorträge beim MD Bund über Gesetzliche Renten- vs. gesetzliche Krankenversicherung, er hat Vorträge über Rehabilitation in der Arbeitsmedizin an den Universitäten Mainz und Düsseldorf gegen Honorar gehalten sowie über Rehabilitation in der Onkologie – ohne Honorar – im ecomed-verlag publiziert.

EK hat keine Interessenkonflikte.

RWH hat keine Interessenkonflikte.

## Literatur

- [1] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung – FeV). 2014
- [2] Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt). Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. Bergisch Gladbach, Stand 31.12.2019
- [3] ArbSchG Arbeitsschutzgesetz. Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz- ArbSchG) vom 07.08.1996 (BGBl. I 1246), geändert durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19.10.2013 (BGBl. I S. 3836). 2013
- [4] Alva S, Bailey T, Brazg R et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16: 70–77
- [5] Avari P, Uduku Ch, George D et al. Differences for Percentage Times in Glycemic Range Between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 222–227
- [6] Freckmann G, Link M, Pleus S et al. Measurement Performance of Two Continuous Tissue Glucose Monitoring Systems Intended for Replacement of Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 541–549
- [7] Pleus S, Kamecke U, Waldenmaier D et al. Time in Specific Glucose Ranges, Glucose Management Indicator, and Glycemic Variability: Impact of Continuous Glucose Monitoring (CGM) System Model and Sensor on CGM Metrics. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15: 1104–1110
- [8] Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung – FeV) Anlage 4 (zu den §§ 11, 13 und 14) Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen.

# Psychosoziales und Diabetes

## Autoren

Bernhard Kulzer<sup>1</sup>, Christian Albus<sup>2</sup>, Stephan Herpertz<sup>3</sup>, Johannes Kruse<sup>4</sup>, Karin Lange<sup>5</sup>, Florian Lederbogen<sup>6</sup>, Frank Petrak<sup>3</sup>

## Institute

- 1 Diabetes-Zentrum Bad Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie (FIDAM), Mergentheim, Deutschland
- 2 Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Köln, Köln, Deutschland
- 3 Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, LWL-Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
- 4 Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Justus-Liebig-Universität Gießen und Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland
- 5 Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland
- 6 Gemeinschaftspraxis Weimer/Tabakhtory-Fard, Marburg, Heidelberg, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S411–S427

DOI 10.1055/a-2076-0303

ISSN 1861-9002

© 2020. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2020; 15 (Suppl 1): S389–S405. doi:10.1055/a-1515-9250

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. phil. Dipl. Psych. Bernhard Kulzer  
Diabetes-Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut  
Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH)  
Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim,  
Deutschland  
kulzer@diabetes-zentrum.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Einleitung

Für die Therapie und langfristige Prognose von Menschen mit Diabetes mellitus sind somatische und psychosoziale Faktoren gleichermaßen wichtig. Bei der Diabetestherapie kommt dem Patienten die entscheidende Rolle zu, da dieser die wesentlichen Therapiemaßnahmen des Diabetes in seinem persönlichen Alltag dauerhaft und eigenverantwortlich umsetzen muss. Die Prognose von Betroffenen des Diabetes hängt daher zu einem großen Teil davon ab, inwieweit ihnen dies vor dem Hintergrund ihres sozialen, kulturellen, familiären und beruflichen Umfeldes gelingt. Folgende psychosoziale Faktoren sind dabei von zentraler Bedeutung:

- Erwerb von Wissen und Fertigkeiten zur Selbstbehandlung und deren Umsetzung im Alltag;
- emotionale und kognitive Akzeptanz des Diabetes;
- Bewältigung des Diabetes und seiner möglichen Konsequenzen in allen betroffenen Lebensbereichen und verschiedenen Krankheitsstadien (z. B. diabetesspezifische Belastungen, Akut- und Folgekomplikationen);

- Identifikation und Modifikation von Verhaltensweisen, die einer erfolgreichen Selbstbehandlung entgegenstehen;
- erfolgreicher Umgang mit Krisen und/oder Problemen im Zusammenhang mit der Erkrankung (z. B. psychische Probleme wie Depressionen, Ängste, Essstörungen).

Die vorliegenden Empfehlungen zu psychosozialen Interventionen bei Diabetes mellitus beziehen sich nur auf erwachsene Patienten. Die wichtigen Gebiete „Sozialrechtliche Konsequenzen des Diabetes“ (z. B. Beruf, Führerschein, Schwerbehindertengesetz) oder „Diabetes und Migranten“ werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

## Psychoedukation/Patientenschulung

### Definition

- Unter „Diabetesschulung“ wird ein systematischer und zielorientierter Prozess verstanden, in dem eine Person durch den Erwerb von Kenntnissen und Fähigkeiten über die Erkrankung und deren Behandlung in die Lage versetzt wird, auf der Basis eigener Entscheidungen den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute oder langfristige negative Konsequenzen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten. Sie stellt ein wesentliches und unverzichtbares Element der Diabetestherapie dar.

- Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme für Menschen mit Diabetes zeichnen sich durch eine nachvollziehbare, zielorientierte Struktur bei der Vermittlung der Schulungsinhalte aus. In der Regel bedeutet dies, dass die wesentlichen Inhalte und Ziele sowie die Methodik und Didaktik in einem Curriculum beschrieben sind und entsprechende Unterlagen, wie z. B. Arbeitsmaterialien für die Schulenden wie auch die Geschulten zur Verfügung stehen. Die Schulung sollte in die Behandlung des Diabetes integriert sein, dies drückt auch der Begriff „Schulungs- und Behandlungsprogramme“ aus.

### Zielgruppe

- Die Zielgruppe für Diabetesschulungen sind alle von der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Betroffenen sowie deren Angehörige bzw. Bezugspersonen.
- Bei Patienten, die ihre Diabetestherapie nicht selbstständig und sicher umsetzen können (z. B. Personen mit kognitiven Einschränkungen, geriatrische Patienten) sollte auch den entsprechenden Betreuungspersonen (z. B. Pflegepersonal) eine Schulung angeboten werden.
- Eine Schulung sollte unmittelbar nach Diagnosestellung und bei Bedarf im Verlauf der Krankheit angeboten werden.

### Ziele strukturierter Diabetesschulungs- und -behandlungsprogramme

- Folgende Inhalte zählen zu den zentralen Elementen zeitgemäßer Schulungskonzepte: Informationen über den Diabetes, mögliche Begleiterkrankungen, Komplikationen und geeignete Therapiemaßnahmen. Weiterhin sollen Fertigkeiten zur Umsetzung der Therapie und Selbstbehandlung im Alltag eingeübt, Patienten zu einem gesundheitsförderlichen Lebensstil motiviert und deren soziale Kompetenz, Bewältigungsfertigkeiten und Strategien zum Erhalt der Lebensqualität gefördert werden. Da viele Patienten Schwierigkeiten bei der Umsetzung der Therapiemaßnahmen haben, ist darauf zu achten, dass in der Schulung genügend Raum für die Unterstützung bei diabetesspezifischen Problemen vorgesehen ist. Für diese sollen gemeinsam mit dem Patienten adäquate Hilfestellungen erarbeitet werden (siehe Infobox „Ziele der Diabetesschulung“).
- Um diese Ziele zu erreichen, müssen bei der Auswahl des Schulungsangebots in angemessener Weise der Diabetestyp, die Therapieform, der bisherige Kenntnis- und Schulungsstand, das Risikoprofil und die Prognose der Erkrankung, motivationale, kognitive, verhaltensbezogene, psychische und besondere kulturelle Voraussetzungen der Patienten sowie spezielle Problemsituationen im Zusammenhang mit der Erkrankung Berücksichtigung finden.

### ZIELE DER DIABETESSCHULUNG

- Information und Aufklärung über die Krankheit Diabetes, mögliche Begleiterkrankungen und Komplikationen
- Hilfestellung zur Krankheitsakzeptanz, Aufbau einer adäquaten Behandlungsmotivation und Unterstützung zum eigenverantwortlichem Umgang mit dem Diabetes
- Förderung einer aktiven, selbstbestimmten Rolle des Patienten im Therapieprozess, Unterstützung der eigenständigen Entscheidungsfähigkeit des Patienten
- Förderung der alltagsrelevanten therapieunterstützenden Maßnahmen (z. B. Ernährung, Bewegung)
- Unterstützung bei der Formulierung von Behandlungszielen
- Vermittlung von Wissen, Fertigkeiten und Fähigkeiten zur aktiven Umsetzung von geeigneten Therapiemaßnahmen zur Behandlung des Diabetes, möglicher Begleiterkrankungen und Komplikationen
- Vermeidung von Akut- und Folgekomplikationen des Diabetes
- Förderung von sozialer Kompetenz, Bewältigungsfertigkeiten und Strategien zum Erhalt der Lebensqualität
- Überprüfung der Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten im Zusammenhang mit dem Selbstbehandlungsverhalten des Patienten
- Hilfestellung zu Inanspruchnahme von sozialer Unterstützung im Zusammenhang mit der Krankheit (z. B. Familienangehörige, Selbsthilfegruppen)
- Praxisrelevante Unterstützung bei Problemen im Zusammenhang mit der Umsetzung der Diabetestherapie
- Vermeidung negativer sozialer Konsequenzen, Diskriminierung aufgrund der Krankheit

### Formen der Diabetesschulung

- **Basisschulung:** In Basisschulungs- und Behandlungsprogrammen, die möglichst unmittelbar nach der Diabetesmanifestation bzw. der Umstellung auf ein anderes Therapieregime durchgeführt werden sollen, werden gemeinsam mit dem Patient grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten zur Umsetzung der Diabetestherapie, zur informierten Entscheidungsfähigkeit und zur Bewältigung der Krankheit erarbeitet. Die Schulung solle in einer strukturierten Form in homogenen Gruppen erfolgen.
- **Wiederholungs-, Refresher- und Ergänzungsschulungen:** Wiederholungs-, Refresher- bzw. Ergänzungsschulungsmaßnahmen haben das vorrangige Ziel, Patienten bei Schwierigkeiten der Therapieumsetzung im Alltag zu unterstützen und konkrete Hilfestellungen bei Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes (z. B. mangelnde Kenntnisse, Fertigkeiten, Problempunkte in Therapieergebnissen, Komplikationen, Problemen im Alltag) unter Berücksichtigung der Veränderungen im Lebensverlauf anzubieten (siehe Infobox „Indikationen für Diabetesschulungsmaßnahmen“).

- **Problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme:** Sie richten sich an Patienten in besonderen, diabetesspezifischen Problemsituationen (z. B. das Auftreten von Folgeerkrankungen oder speziellen Problemen wie z. B. Hypoglykämieproblemen). Im Gegensatz zu Basisschulungsprogrammen zielen diese Gruppenprogramme auf bestimmte Patientengruppen. Einzelschulung: In bestimmten Situationen kann auch eine Einzelschulung sinnvoll sein.

## INDIKATIONEN FÜR DIABETESSCHULUNGSMABNAHMEN

### Indikationen für eine Diabetesbasisschulung:

Jeder Mensch mit Diabetes mellitus soll im Rahmen der Diabetestherapie eine Basisdiabetesschulung erhalten. Diese sollte unmittelbar nach Diagnosestellung und bei Bedarf im Verlauf der Krankheit angeboten werden.

Die **Indikation für eine Nach- bzw. Wiederholungsschulung** kann gegeben sein, wenn

- bedeutsame Therapieveränderungen notwendig werden (z. B. Umstellung auf eine Insulintherapie)
- der Patient bedeutsame Probleme bei der Umsetzung der Diabetestherapie im Alltag hat (z. B. Veränderung von Lebensgewohnheiten, Insulindosierung, Umgang mit Hypoglykämien, Ernährung, Insulinresistenz durch Gewichtszunahme)
- die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht werden (z. B. dauerhaft erhöhte Blutzucker-, Blutdruck- bzw. Blutfettwerte, Hypoglykämien, Körpergewicht/BMI, Taillenumfang)
- dauerhafte Verschlechterung der Stoffwechsellage besteht (z. B. gemessen am HbA1c-Wert, rezidivierende Hypoglykämien)
- für besondere Lebenssituationen spezielle Kenntnisse und Fähigkeiten benötigt werden (z. B. Beruf, Krankheiten, Reisen)
- Folge- und Begleiterkrankungen auftreten, die besondere Kenntnisse und Fähigkeiten des Patienten erfordern (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse)
- bedeutsame Motivationsprobleme bei der Durchführung der Diabetestherapie auftreten
- besondere Lebensumstände bestehen, die die Umsetzung der Therapie bedeutsam erschweren (z. B. körperliche oder psychische Behinderungen, Migration)

Die **Indikation für ein problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm** kann gegeben sein, wenn

- der Patient eine spezifische, neue Therapieform im Alltag umsetzen muss (z. B. Insulinpumpentherapie, kontinuierliches Glukosemonitoring)
- bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit Akutkomplikationen auftreten (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung)

- bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit Folgekomplikationen auftreten (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse)
- besondere Situationen im Alltag auftreten, die die Umsetzung der Therapie erschweren (z. B. Schichtarbeit, Fasten, ausgeprägte körperliche Bewegung)
- besondere soziale (z. B. Beruf) oder psychische Probleme (z. B. Depressivität) im Zusammenhang mit dem Diabetes bestehen

Die **Indikation für eine Einzelschulung** kann gegeben sein, wenn

- Gruppenschulungsmaßnahmen nicht verfügbar sind
- ein Patient für eine Gruppenschulung ungeeignet ist (z. B. Sprachprobleme)
- spezifische Inhalte der Diabetestherapie unmittelbar vermittelt werden müssen (z. B. bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, Umstellung auf eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes)
- individuelle Probleme im Zusammenhang mit dem Diabetes auftreten (z. B. Adhärenzprobleme, besondere Therapieempfehlungen)
- besondere, bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit der Therapieumsetzung auftreten (z. B. Schwierigkeiten mit dem Insulinschema, Insulinpen)
- besondere Situationen im Alltag bestehen, die die Umsetzung der Therapie erschweren

## Zertifizierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Eine Liste der vom Bundesversicherungsamt (BVA) und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zertifizierten Schulungs- und Behandlungsprogramme für Erwachsene mit Diabetes mellitus befindet sich im Folgenden (► **Tab. 1**).

## Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz

Kognitive Beeinträchtigungen werden in der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Gruppe F0 dargestellt. Diese Gruppe umfasst psychische Krankheiten mit nachweisbarer Ätiologie in einer zerebralen Krankheit, einer Hirnverletzung oder einer anderen Schädigung, die zu einer Hirnfunktionsstörung führt. Die Funktionsstörung kann primär sein, wie bei Krankheiten, Verletzungen oder Störungen, die das Gehirn direkt oder in besonderem Maße betreffen, oder sekundär wie bei systemischen Krankheiten oder Störungen, die das Gehirn als eines von vielen anderen Organen oder Körpersystemen betreffen.

Bei Patienten mit Diabetes sind passagere kognitive Beeinträchtigungen durch eine akute Hypo- oder Hyperglykämie von andauernden leichten, die Alltagsfunktionen nicht einschränken, den kognitiven Leistungseinbußen und klinisch relevanten demenziellen Erkrankungen abzugrenzen.

► **Tab. 1** In Deutschland von dem Bundesamt für Versicherung (BVA) oder der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zertifizierte Schulungsprogramme.

Titel des Schulungsprogramms Autoren und Bezugsquelle	Evidenzklasse	Anerkennung	
		BVA	DDG
Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie (für Typ 1 Diabetiker) Jörgens V. & Grüßer M. (Köln: Deutscher Ärzteverlag)	Ila	ja	ja
PRIMAS: Leben mit Typ-1-Diabetes – Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit Typ-1-Diabetes Kulzer, Hermanns, Ehrmann, Bergis, Haak (Mainz: Kirchheim-Verlag)	Ib	ja	ja
Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen Berger, Grüsser, Jörgens, Kronsbein & Mühlhauser. (Köln: Deutscher Ärzteverlag)	Ila	ja	ja
Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2: Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit nicht-insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes (Basis) Kulzer, Hermanns, Maier, Haak & Reinecker. (Mainz: Kirchheim-Verlag)	Ib	ja	ja
Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die Insulin spritzen (konventionelle Insulintherapie) Berger, Grüsser, Jörgens, Kronsbein & Mühlhauser. (Köln: Deutscher Ärzteverlag)	Ila	ja	ja
Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die Normalinsulin spritzen (praepandiale Insulintherapie) Berger M., Grüßer M., Jörgens V. (Köln: Deutscher Ärzteverlag)	Ila	ja	ja
Mehr Diabetes Selbstmanagement Typ 2: Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit Typ 2 Diabetes und einer intensivierten Insulintherapie (MEDIAS 2 ICT) Kulzer, Hermanns, Maier, Mahr, Haak & Reinecker. (Mainz: Kirchheim-Verlag)	Ib	ja	ja
Diabetes II im Gespräch – Therapieprogramm für Typ-II-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen Brinkmeier, Frank & Tewes. (Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag)	III	ja	nein
Diabetes & Verhalten – Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen Brinkmeier, Frank, Tewes & Tegtbur. (Mainz: Kirchheim Verlag)	IIb	ja	nein
LINDA – Schulungsprogramm für Menschen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes Feulner-Krakow G. & Krakow D. (Forchheim: Diabetespraxis Forchheim)	Ila	ja	nein
Den Füßen zuliebe (BARFUSS) – Strukturiertes Behandlungs- und Schulungsprogramm für Menschen mit Diabetes und einem diabetischen Fußsyndrom Anlauf-Wilhelm et al. (Bezug über den VDBD)	IIb	nein	ja
Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT III) Fehm-Wolfsdorf, Kerner & Peters. (Lübeck: Lübecker Institut für Verhaltensmedizin)	Ib	ja	ja
HyPOS – Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. Ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen Kulzer, Hermanns, Kubiak, Krichbaum & Haak. (Mainz: Kirchheim)	Ib	ja	ja
Fit bleiben und älter werden mit Diabetes. Strukturiertes Schulungsprogramm (SGS) für Typ 2 Diabetiker im höheren Lebensalter, die Insulin spritzen Zeyfang & Feucht. (München: Elsevier)	Ib	ja	ja
DiSko-Schulung (DiSko: wie Diabetiker zum Sport kommen) Siegist, Zimmer & Klare. (Bezug über die AG Diabetes und Sport der DDG)	Ila	ja	ja
FLASH-Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen, die Flash Glucose Monitoring benutzen (Kulzer, Hermanns, Ehrmann, Schipfer, Kröger & Haak. (Mainz: Kirchheim)	Ib	nein	ja

## Passagere kognitive Leistungseinbußen

Patienten mit Diabetes sollen daher sowohl über akute kognitive Beeinträchtigungen durch Hypoglykämien als auch durch ausgeprägte Hyperglykämien (Blutglukosewerte über 171 mg/dl) informiert werden. Mögliche Folgen für Schul-, Studien- und Arbeitsleistungen sowie Sicherheitsrisiken in Beruf und Straßenverkehr sollen erörtert werden:

- Die kognitive Leistungsfähigkeit ist bei Patienten mit Diabetes in allen Altersgruppen bei Blutglukosewerten unter ca. 60 mg/dl beeinträchtigt.
- Die Beeinträchtigungen betreffen sowohl die Verarbeitungsgeschwindigkeit, komplexe psychomotorische Aufgaben als auch den emotionalen Status, wobei die Ausprägungen jeweils in enger Beziehung zum Niveau des Glukosespiegels stehen.
- Auch akut erhöhte Blutglukosewerte können die Konzentrationsfähigkeit und die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Dabei werden sowohl das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit als auch die emotionale Stimmung negativ beeinflusst.



## Kognitive Leistungsminderung und leichte kognitive Störungen (MCI)

Bedingt durch die Heterogenität der Methoden, Operationalisierungen kognitiver Leistungen und der eingeschlossenen Patientengruppen können auf der Grundlage der vorliegenden Daten noch keine belastbaren Angaben zur Prävalenz von MCI bei Diabetes gemacht werden.

## Demenzielle Erkrankungen bei Diabetes

Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen über die Assoziation zwischen einer langfristig unzureichendem Stoffwechseleinstellung und einem erhöhten Risiko für Demenz informiert werden.

- Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Demenz und ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz auf.

## Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen bei Diabetes

- chronische Hyperglykämie
- Diabetesdauer
- Alter
- Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas
- Schlaganfall
- Depression
- Rauchen
- inflammatorische Prozesse
- rheologische Faktoren
- Dysregulation der HPA-Achse
- Hypoglykämien

## Screening und Diagnostik

Die frühzeitige Diagnose kognitiver Beeinträchtigungen ist bei Diabetes relevant, um sicherzustellen, dass ein Patient noch in der Lage ist, seine (Insulin-)Therapie und die darauf abgestimmte Ernährung eigenverantwortlich und zuverlässig zu koordinieren. In der Risikogruppe älterer Menschen (älter als 65 Jahre und mit längerer Diabetesdauer) und mit kardiovaskulärer Komorbidität sowie klinischen Hinweisen auf ein MCI sollte jährlich ein Demenzscreening durchgeführt werden.

- Mögliche Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen:
  - Hypoglykämien durch Fehldosierung des Insulins,
  - erhebliche Schwankungen des Glukosespiegels bedingt durch unvollständige Medikamenteneinnahme und/oder Fehlernährung,
  - Schwierigkeiten bei der Blutglukosemessung, der Handhabung des Insulinpens, der Insulindosisberechnung oder der angemessenen Reaktion auf Hypoglykämiesymptome.
- Die Diagnose einer Demenz stellt eine äußerst schwerwiegende Information für Erkrankte und Angehörige dar, die zu einer großen psychischen Belastung führen kann. Vor der Vermittlung der Diagnose soll daher eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit gewährleistet sein. Neben der Aufklärung über die Diagnose sollten dem Erkrankten, den Angehörigen und

dem Umfeld auch umfassende Informationen über Hilfs- und Beratungsangebote gegeben werden.

- Erste Hinweise auf kognitive Einschränkungen können von Patienten selbst vorgetragene Probleme, wie z. B. Gedächtnisstörungen, Schwierigkeiten Worte zu finden, Dinge zu behalten, Dinge wiederzufinden oder sich zu konzentrieren sein.
- Als Screeninginstrumente oder als orientierende Hilfen in der Verlaufsbeobachtung und zur Schweregradabschätzung können allgemeine, etablierte Kurztests zur Demenzdiagnostik eingesetzt werden:
  - Demenz-Detections-Test (DemTect)
  - Mini-Mental-Status-Test
  - Uhr-Zeichen-Test
  - Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
  - Reisberg-Skalen zur Fremdbeurteilung
- Weiterhin ist die Erfassung von Alltagsaktivitäten mit dem Barthel-Index oder der Instrumental-Activities-of-Daily-Living-(IADL)-Skala sinnvoll, um den Hilfebedarf allgemein und bei der Diabetestherapie einzuschätzen.
- Eine weitere vertiefte neuropsychologische Früh- und Differenzialdiagnostik sollte sich an den Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien zur Demenz orientieren.

## Therapie des Diabetes bei kognitiven Beeinträchtigungen

- Bei der Wahl der Therapieziele und der Therapieprinzipien sollte der Heterogenität der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit sowie der damit assoziierten Risiken dieser Patientengruppe Rechnung getragen werden.
- Bei älteren Personen mit deutlichen kognitiven und/oder funktionellen Einschränkungen sollten HbA1c-Werte angestrebt werden, bei denen Hypoglykämien sicher vermieden werden. Es sollten jedoch auch Hyperglykämien vermieden werden, die zur Verstärkung der geriatrischen Syndrome oder zu Dehydratation führen, d. h. HbA1c-Werte um 8 % (64 mmol/mol) sind anzustreben.
- Einfache Therapiekonzepte und den täglichen Routinen angepasste Ernährungsempfehlungen sollten vor Überforderung schützen und die Lebensqualität erhalten. Einfache antihyperglykämische Therapien, die von Pflegenden mit geringer Belastung der Patienten durchgeführt werden, sind hier sinnvoller, als für beide Seiten überfordernde Konzepte.
- Bei Demenzkranken sind HbA1c-Werte sekundär, jedoch sollten lebensqualitätsbeeinträchtigende Syndrome und Hypoglykämien vermieden werden.

## Abhängigkeitserkrankungen – Alkohol und Tabak

### Alkohol

Alkoholabhängigkeit tritt bei Menschen mit Diabetes nicht häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Häufig bestehen bei Menschen mit einer Abhängigkeitserkrankung komorbide psychische Erkrankungen.

## Wechselwirkung von Alkoholkonsum und Diabetes

- Ein moderater Alkoholkonsum im Vergleich zu einem geringen Konsum oder zu einer Abstinenz hat für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes eine protektive Wirkung.
- Das Ausmaß der Insulinresistenz ist bei Menschen mit regelmäßigem moderatem Alkoholkonsum am geringsten, erhöht sich jedoch sowohl bei starken Trinkern wie auch bei Menschen, die abstinieren leben.
- Menschen mit Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass ein mäßiger, risikoormer Alkoholenuss mit einer guten Stoffwechseleinstellung und Diabetesprognose vereinbar ist, dass allerdings bei erhöhtem Alkoholkonsum ein gesteigertes Risiko für Hypoglykämien besteht. Bei etwa jeder fünften schweren Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, ist die Ursache Alkoholkonsum.
- Menschen mit Diabetes mit einem riskanten Alkoholkonsum bzw. einer Alkoholabhängigkeit sollen auch über die Gefahren des Alkohols, speziell auch in Bezug auf eine verschlechterte Stoffwechseleinstellung sowie die Gefahr von Folgeerkrankungen, aufgeklärt werden.

## Screening und Diagnostik von Alkoholabhängigkeit/-missbrauch oder schädlichem Gebrauch

Wegen der negativen Auswirkungen von Substanzabhängigkeiten auf die Diabetestherapie ist eine frühe Diagnose wichtig. Es ist Teil des Krankheitsbildes, dass betroffene Personen eine Alkoholabhängigkeit bzw. einen Alkoholmissbrauch und dessen negativen Auswirkungen über lange Zeit leugnen.

### Screening

Bei Menschen mit Diabetes soll regelmäßig – mindestens einmal im Jahr – der Alkoholkonsum erhoben werden, bei Verdacht auf einen riskanten oder schädlichen Alkoholenuss sollte ein Screening bzw. eine weiterführende Diagnostik in Bezug auf einen schädlichen Alkoholkonsum oder eine Alkoholabhängigkeit durchgeführt werden.

- In der Praxis haben sich zum Screening eines schädlichen Alkoholkonsums die vier Fragen des CAGE-G-Fragebogens (CAGE-G) bewährt (siehe Infobox „CAGE-G-Fragen...“)
- Münchner Alkoholismustest (MALT)
- Trierer Alkoholismustest (TAI)
- Lübecker Alkoholabhängigkeits- und -missbrauchs-Screeningtest (LAST)

Der Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT, dt. Fassung: AUDIT-G-L und AUDIT-G-M oder das Brief Alcohol Screening Instrument for primary Care [BASIC]) zielen auf die Erkennung von riskantem oder schädlichem Alkoholkonsum ab.

### Diagnostik

- Die Fragen für eine diagnostische Abklärung entsprechend den ICD-10 Kriterien sind in der Infobox „Fragen zur Alkoholabhängigkeit“ zu finden.

- Laborindikatoren für eine Alkoholabhängigkeit wie beispielsweise Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) oder mittleres korpuskuläres Volumen der roten Blutkörperchen (MCV) können eine Diagnose untermauern, sind alleine jedoch nicht sensitiv genug, um in der klinischen Praxis Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit zu entdecken.
- Weiterhin kann es sinnvoll sein, bei Betroffenen zusätzlich ein Screening auf somatoforme Störungen, Depressionen oder Angststörungen durchzuführen, da bei vielen Menschen mit einer Abhängigkeitsproblematik komorbide psychische Erkrankungen bestehen.

### CAGE-G-FRAGEN

#### Zum Screening eines schädlichen Alkoholkonsums

1. „Haben Sie schon einmal das Gefühl gehabt, dass Sie Ihren Alkoholkonsum verringern sollten?“
2. „Haben Sie sich schon einmal darüber geärgert, dass Sie von anderen wegen Ihres Alkoholkonsums kritisiert wurden?“
3. „Haben Sie schon einmal wegen Ihres Alkoholtrinkens ein schlechtes Gewissen gehabt, oder sich schuldig gefühlt?“
4. „Haben Sie schon einmal morgens als erstes Alkohol getrunken, um sich nervlich wieder ins Gleichgewicht zu bringen oder einen Kater loszuwerden?“

**Auswertung:** Wird mindestens eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet, besteht der Verdacht auf ein Alkoholproblem, bei zwei oder mehr „Ja“-Antworten ist ein schädlicher Konsum oder eine Alkoholabhängigkeit wahrscheinlich.

### FRAGEN ZUR ALKOHOLABHÄNGIGKEIT

#### Für eine diagnostische Abklärung entsprechend den ICD-10 Kriterien

1. Spüren Sie (häufig) einen starken Drang, eine Art unbeeinträchtigtbares Verlangen, Alkohol zu trinken?
2. Kommt es vor, dass Sie nicht mehr aufhören können zu trinken, wenn Sie einmal begonnen haben?
3. Trinken Sie manchmal morgens, um eine bestehende Übelkeit oder das Zittern (z. B. Ihrer Hände) zu lindern?
4. Brauchen Sie zunehmend mehr Alkohol, bevor Sie eine bestimmte (die gewünschte) Wirkung erzielen?
5. Ändern Sie Tagespläne, um Alkohol trinken zu können bzw. richten Sie den Tag so ein, dass Sie regelmäßig Alkohol konsumieren können?

**Auswertung:** Eine Alkoholabhängigkeit liegt vor, wenn mindestens drei dieser Kriterien einen Monat oder innerhalb von zwölf Monaten wiederholt auftraten. Zur individuellen Diagnose bedarf es neben einer körperlichen Untersuchung zusätzlich einer ausführlichen Anamnese der Trinkgewohnheiten sowie von körperlichen und psychischen Begleitproblemen.

## Therapie von alkoholbedingten Erkrankungen

Wegen der erhöhten gesundheitlichen Gefahren durch die Abhängigkeit und ihrer negativen Auswirkung auf die Diabetesbehandlung hat die Therapie einer Abhängigkeitserkrankung bei Patienten mit Diabetes eine besondere Wichtigkeit. Für Formen geringen bis mäßigen Alkoholkonsums oder gelegentlichem „Binge Drinking“ sind Kurzzeitinterventionen (verhaltensmedizinische Interventionen) angemessen, während für schwerere Formen einer/s Alkoholabhängigkeit/-missbrauchs spezielle Suchttherapien notwendig sind. Jeder Diabetespatient mit einer alkoholbedingten Abhängigkeitserkrankung sollte ein Angebot zur Teilnahme an einer für ihn angemessenen therapeutischen Maßnahme zur Therapie der Abhängigkeitserkrankung erhalten.

## Rauchen

In Deutschland rauchen ca. 21 % der Menschen mit Typ-1-Diabetes und 13 % mit Typ-2-Diabetes. Der Anteil der Raucher ist in den letzten Jahren zurückgegangen.

## Wechselwirkung von Rauchen und Diabetes

- Personen mit einem erhöhten Typ-2-Diabetesrisiko sollen darauf hingewiesen werden, dass Rauchen sowohl das Risiko für die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz als auch für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes erhöht.
- Menschen mit Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass Rauchen als ein unabhängiger Risikofaktor das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder koronare Herzkrankheit erhöht.
- Rauchen ist für Menschen mit Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität.
- Menschen mit Diabetes, die rauchen, sollen über die positiven gesundheitlichen Auswirkungen eines Rauchverzichts aufgeklärt werden.

## Screening

- Wegen der Bedeutung des Rauchens für die Prognose des Diabetes ist es wichtig, dass jeder Mensch mit Diabetes regelmäßig – mindestens einmal jährlich – nach dem Tabakkonsum befragt wird. Dabei ist in Betracht zu ziehen, dass Betroffene eine Abhängigkeit oft leugnen und die negativen Auswirkungen bezüglich des Risikos diabetesbedingter bzw. -assoziierter Folge- und Begleiterkrankungen unterschätzen.
- Der Grad der Abhängigkeit ist u. a. von der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten (Zigarren, Pfeife), dem Zeitpunkt der morgendlich gerauchten Zigarette und dem Rauchertagesprofil, der Inhalationstiefe und der verwendeten Zigarettenmarke abhängig.
- Für die Bestimmung der Nikotinabhängigkeit empfiehlt sich der Fagerström-Test (FTND-G) (siehe Infobox „Fagerström-Test“), mit dem der Schweregrad der Abhängigkeit auf der Basis von 6 Fragen, die schriftlich in Form eines Kurzfragebogens oder aber mündlich gestellt werden können, bewertet werden kann.

## Diagnostik

- Zur Diagnose einer Tabakabhängigkeit ist eine ausführliche Anamnese der Rauchgewohnheiten (Zahl der täglich gerauchten Zigaretten, Rauchertagesprofil) wichtig. Für eine diagnostische Abklärung entsprechend den ICD-10 Kriterien eignen sich in der Praxis die in der Infobox „Nikotinabhängigkeit“ aufgelisteten Fragen.
- Bei Patienten mit einer Tabakabhängigkeit soll zusätzlich ein Screening auf somatoforme Störungen, Depressionen und Angststörungen durchgeführt werden, da bei vielen Menschen mit einer Abhängigkeitsproblematik komorbide psychische Erkrankungen bestehen.

### FAGERSTRÖM-TEST

#### Fragen zur Nikotinabhängigkeit

1. „Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?“
2. „Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z. B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino, usw.), das Rauchen sein zu lassen?“
3. „Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?“
4. „Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich am Tag?“
5. „Rauchen Sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?“
6. „Kommt es vor, dass sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?“

**Auswertung:** Für den FTND-G wird ein Summenwert durch Addition der Werte für alle sechs Items bestimmt. Höhere Werte zeigen eine höhere Ausprägung der Tabakabhängigkeit an. Darüber hinaus werden auch Cut-off-Werte verwendet, um Raucher mit geringer, mittlerer und schwerer Ausprägung von Tabakabhängigkeit zu differenzieren. Hierzu werden drei Kategorien gebildet: 1) 0–2 Punkte: keine oder sehr geringe Tabakabhängigkeit, 2) 3–4 Punkte: geringe Abhängigkeit, und 3) 5–10 Punkte: mittlere bis hohe Abhängigkeit.

### NIKOTINABHÄNGIGKEIT

#### Diagnostische Fragen zur Nikotinabhängigkeit entsprechend dem ICD 10

1. Spüren Sie (häufig) einen starken Drang, eine Art unbeeinträchtigt Verlangen, zu rauchen?
2. Haben Sie nur eine eingeschränkte Kontrolle über den Zeitpunkt des Beginns und Aufhörens sowie der Menge des Rauchens?
3. Haben Sie Entzugserscheinungen wie zum Beispiel Gereiztheit, Nervosität, Zittern, vermehrter Appetit, wenn Sie das Rauchen einschränken oder beenden möchten?

4. Müssen Sie zunehmend mehr oder in kürzeren Intervallen rauchen, um eine gleichbleibende Wirkung des Rauchens zu erzielen bzw. die oben genannten Entzugssymptome des Zigarettenkonsums zu verhindern?
5. Ändern Sie Tagespläne, um rauchen zu können bzw. richten Sie den Tag so ein, dass Sie regelmäßig rauchen können?
6. Rauchen Sie, obwohl Sie spüren, dass dies Ihnen körperlich, psychisch oder sozial schadet?

**Auswertung:** Eine Tabakabhängigkeit liegt vor, wenn mindestens drei dieser Kriterien einen Monat oder innerhalb von zwölf Monaten wiederholt auftreten.

## BERATUNGSPROZEDERE

### Beratungsschritte zur Nikotinabstinenz

#### Grundsätze zur Beratung der Nikotinabhängigkeit:

- Abfragen des aktuellen Rauchstatus („Ask“): Ziel ist die Erfassung der Rauchgewohnheiten
- Anraten zum Rauchverzicht („Advise“): Aufklärung über mögliche tabakbedingte Folgeerkrankungen, die Auswirkungen auf den Diabetes, die Erarbeitung möglicher Vorteile einer Tabakabstinenz sowie Empfehlung zu einem Rauchstopp. Die Empfehlungen sollten an die persönliche Situation des Rauchers angepasst sein.
- Erfassen der Ausstiegsmotivation („Assess“): Erhebung und Quantifizierung der Motivation zum Rauchstopp. Dem noch konsonanten Raucher die Relevanz einer möglichen Verhaltensänderung aufzeigen, die Risiken einer Fortführung des Konsums benennen und den möglichen Gewinn einer Veränderung herausarbeiten.
- Unterstützung anbieten und vermitteln („Assist“): Unterstützung bei dem Wunsch des Patienten, mit dem Rauchen aufzuhören, anbieten. Dem Patienten sollen die Vor- und Nachteile der verschiedenen therapeutischen Optionen bei einem Verzicht auf Tabak erläutert werden und Hilfe bei der Vermittlung angeboten werden. Ebenfalls sollte eine Aufklärung über mögliche Entzugserscheinungen und deren Behandlung erfolgen.
- Unterstützung bei der Nachbetreuung („Arrange“): Zur Nachbetreuung sollten Folgetermine in größeren Abständen vereinbart werden. Ziel ist die Unterstützung bis hin zur Aufrechterhaltung der Abstinenz.

## Therapie von Nikotinabhängigkeit

- Wegen der erhöhten gesundheitlichen Gefahren durch die Tabakabhängigkeit und ihrer negativen Auswirkung auf die Prognose speziell bei Menschen mit Diabetes hat die Therapie der Abhängigkeitserkrankung hier besonderes Gewicht.
- Die Problematik des Rauchens – besonders auch bezüglich des Risikos diabetesbedingter bzw. assoziierter Folge- und Begleiterkrankungen – sollte in der Beratung ausreichend thematisiert werden.

Bei jedem Diabetespatienten, der raucht, kann in der Praxis das in beschriebene Beratungsprozedere hilfreich sein (siehe Infobox „Beratungsprozedere“).

- Neben einer allgemeinen Aufklärung und Information werden als Therapieverfahren psychoedukative Maßnahmen, psychologische/psychotherapeutische Interventionen sowie medikamentöse Verfahren angewandt.
- Für Menschen mit Diabetes liegen keine Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit von medikamentösen Nikotinersatztherapien zur Raucherentwöhnung vor.
- Wechselwirkung beachten: Für den Einsatz von Champix® und Zyban® bei Personen mit Diabetes gibt es wichtige Anwendungsbeschränkungen bzw. Warnhinweise, die bei der Verordnung zu beachten sind.

## Schizophrenie

Entsprechend der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Schizophrenie in die Gruppe F2 eingeordnet

- Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie in der Allgemeinbevölkerung liegt bei zirka 1 %.
- Der Krankheitsmanifestation geht häufig eine Prodromalphase voraus, in der anfangs unspezifische, später hinweisendere Symptome auffallen.
- Es ist unklar, ob bei Menschen mit Diabetes mellitus die Häufigkeit der Schizophrenie gegenüber der Allgemeinbevölkerung verändert ist.
- Die Prävalenzrate des Diabetes bei Patienten mit Schizophrenie ist etwa doppelt so hoch wie bei psychische Gesunden. Ebenfalls ist die Prävalenz des Metabolischen Syndroms erhöht.

## Wechselwirkungen zwischen Schizophrenie und Diabetes

- Die höhere Prävalenz von Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom hat erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit schizophrener Patienten. Deren Lebenserwartung ist deutlich verkürzt.
- Eine Hauptursache für die verkürzte Lebenserwartung stellen kardiovaskuläre Erkrankungen dar, deren Entstehung durch die höhere Prävalenz des Diabetes mellitus erheblich gefördert wird. Die erhöhte Suizidrate der Erkrankten trägt nur in geringerem Maße zu der verkürzten Lebenserwartung bei.

## Screening (Diabetes)

- Patienten mit Schizophrenie sowie ihre Angehörige und Betreuer sollen über das Risiko von Gewichtszunahme und Diabetes mellitus informiert werden.
- Bei Patienten mit Schizophrenie sollen Untersuchungen von Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck, Nüchternblutglukose und Nüchternblutfetten nach den in ► **Tab. 2** genannten Intervallen durchgeführt werden.

► **Tab.2** Regelmäßig durchzuführende Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie.

Untersuchung	Beginn der Therapie	nach 4 und 8 Wochen	nach 3 Monaten	alle 3 Monate	jährlich
Anamnese	x				x
Körpergewicht (BMI)	x	x	x	x	
Taillenumfang	x				x
Blutdruck	x		x		x
Nüchternblutglukose	x		x		x
Nüchternblutfette	x		x		x

BMI: Body-Mass-Index.

## Therapie

### Therapie der Schizophrenie

- Die Therapie der Schizophrenie folgt einem multimodalen Konzept, welches Pharmakotherapie, Psychotherapie, Soziotherapie, Ergotherapie, Patientenschulung und Angehörigenarbeit beinhaltet.
- Bei Patienten mit einer Schizophrenie, die bei Manifestation bereits an einem Diabetes mellitus oder an Übergewicht/Adipositas leiden, sollte der primäre Einsatz von Antipsychotika erwogen werden, die mit keiner Gewichtszunahme verbunden sind. Die Gewichtszunahme ist ausgeprägt für die Substanzen Clozapin und Olanzapin, intermediär für Quetiapin und Risperidon und gering bis fehlend für Amisulpirid, Aripiprazol und Ziprasidon.
- Treten unter antipsychotischer Behandlung eine ausgeprägte Gewichtszunahme oder ein Diabetes mellitus auf, können eine Dosisreduktion oder der Wechsel des Antipsychotikums erwogen werden. Die Risiken einer solchen Maßnahme, insbesondere das Beenden einer Behandlung mit Clozapin, im Hinblick auf eine mögliche Exazerbation der Schizophrenie, sind in Betracht zu ziehen.

### Therapie von Adipositas und Diabetes

- Bei Patienten mit einer Schizophrenie soll der Prävention der Gewichtszunahme hohe Bedeutung im Behandlungsplan eingeräumt werden.
- Bei übergewichtigen Patienten mit einer Schizophrenie sollten zu Therapiebeginn und im weiteren Verlauf eine Ernährungsberatung und eine Anleitung zu vermehrter körperlicher Bewegung angeboten werden.
- Die Behandlung des Diabetes mellitus soll in das Gesamtkonzept der Schizophrenie integriert werden und den aktuellen evidenzbasierten Diabetesleitlinien folgen.

## Depression

Die depressive Symptomatik wird entsprechend der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt klassifiziert: Depressive

Episode (F32.x), rezidivierende depressive Störung (F33.x), anhaltende affektive Störungen (F34.x), andere bzw. nicht näher bezeichnete affektive Störungen (F38, F39), Anpassungsstörungen (F43.2x). Im Zusammenhang mit Diabetes tritt die depressive Episode am häufigsten auf. Differenzialdiagnostisch sind die depressiven Syndrome abzugrenzen von depressiven Symptomen bei schizophrenen Störungen (F20), Persönlichkeitsstörungen (F6), posttraumatischen Belastungsstörungen (F43.1) und schizodepressiven Störungen bei schizoaffektiven Störungen.

- Die Depression ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Menschen, die an einer depressiven Symptomatik leiden, weisen eine erhöhte Inzidenz eines Typ-2-Diabetes auf.
- An Diabetes erkrankte Menschen weisen gegenüber der Normalbevölkerung ein ca. um den Faktor 2 erhöhtes Risiko auf, an einer Depression zu erkranken.
- Sie ist bei Frauen höher im Vergleich zu den Männern, in klinischen und in nicht kontrollierten Stichproben im Vergleich zu bevölkerungsbezogenen Stichproben und schwankt je nach Störungsdefinition und angewandtem Instrumentarium.
- Das Risiko an einer Depression zu erkranken, steigt mit der Entwicklung und der Anzahl der diabetischen Folgeerkrankungen.

### Wechselwirkung zwischen Diabetes und Depression

Die Depression ist bei Menschen mit Diabetes assoziiert mit:

- einer erheblichen Reduktion der allgemeinen und diabetes-spezifischen Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit;
- einer höheren Rate an funktionellen Einschränkungen (u. a. Arbeitsunfähigkeitstagen);
- geringerer Adhärenz gegenüber therapeutischen Empfehlungen, insbesondere Ernährungsempfehlungen;
- häufigeren Abbrüchen bei Gewichtsreduktionsprogrammen (übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes);
- größerer Häufigkeit einer Nikotinabhängigkeit;
- geringerer sportlicher Aktivität und Bewegung;
- einer ungünstigeren Stoffwechseleinstellung (HbA1c);
- einem deutlich erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Begleit- und Folgeerkrankungen;
- einem deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko;
- höheren Kosten der medizinischen Versorgung.

Die depressive Symptomatik ist auch mit zahlreichen psychoneuroendokrinen Veränderungen, u. a. mit einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems, einer Veränderung der HPA-Achse, der Glukokortikoidrezeptorenfunktion, einer Erhöhung der Insulinresistenz sowie einer Aktivierung des autonomen Nervensystems assoziiert.

## Screening

- Nur die Hälfte der Depressionen bei Menschen mit Diabetes wird erkannt.
- Menschen mit Diabetes mellitus sollen regelmäßig, mindestens einmal pro Jahr und in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Krankenhausaufenthalt, Entwicklung von Folgeerkrankungen, problematisches Krankheitsverhalten, eingeschränkte Lebensqualität) auf das Vorliegen einer klinischen oder subklinischen Depression gescreent werden.
- Patienten, die unter einer depressiven Störung leiden, konsultieren oftmals den Arzt wegen unspezifischer körperlicher Beschwerden und bagatellisieren die psychische Symptomatik. Schwäche, erhöhte Ermüdbarkeit, Apathie, Irritierbarkeit, Angst, sexuelle Probleme, Schlafstörungen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme können – neben den charakteristischen Beschwerden – Symptome einer Depression sein.
- Bei diesen unspezifischen Beschwerden ist die Depression differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.
- Bei schweren Ketoazidosen oder Hypoglykämien sollte differenzialdiagnostisch geprüft werden, ob sie Ausdruck eines Suizidversuchs u. a. im Rahmen depressiver Störungen oder eines selbstschädigenden Verhaltens sind.
- Das zentrale diagnostische Instrument ist das Arzt-Patient-Gespräch. Als Screeningfragen für die depressiven Störungen soll der Arzt im Rahmen eines patientenzentrierten Gesprächs die depressive Stimmung, den Verlust von Interesse und Freude an der Tätigkeit und die Antriebsminderung sowie die diabetes-spezifischen Belastungen erfragen. In der Praxis haben sich die aufgeführten zwei Screeningfragen bewährt (siehe Infobox „Depressionsscreening“).
- Fragebogen zum Depressionsscreening:
  - WHO-Five Well-being Index (WHO-5) – im Gesundheitspass Diabetes integriert
  - Patient Health Questionnaire (PHQ-9)
  - Allgemeine Depressionsskala (ADS)
  - Beck Depressioninventar (BDI-II)
  - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

### DEPRESSIONSSCREENING

#### Screeningfragen zur Depression

1. „Fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen gedrückt, niedergeschlagen oder hoffnungslos?“
2. „Haben Sie während der letzten zwei Wochen Freude oder Interesse an Ihren Tätigkeiten verloren, die Ihnen gewöhnlich Freude machen?“

**Auswertung:** Wird eine der beiden Fragen mit „ja“ beantwortet, so ist der Verdacht auf eine Depression gegeben, sodass sich eine ausführliche Diagnostik anschließen sollte.

## Diagnostik

- Zur Diagnosestellung einer depressiven Störung und ihrer Schweregradbestimmung nach ICD-10 werden die folgenden Kriterien ermittelt:
  - Schweregrad der aktuellen Episode
  - Art und Dauer der depressiven Symptomatik
  - Auftreten depressiver Episoden in der Anamnese
  - Vorliegen eines somatischen Syndroms
  - Vorliegen psychotischer Symptome (bei schweren Episoden)
- Unterstützend zum Arzt-Patient-Gespräch kann der PHQ-9-Fragebogen eingesetzt werden, der die Diagnosekriterien der Depression erfragt.
- Da die depressive Symptomatik sich oftmals in einem zeitlichen Zusammenhang zu anderen diabetesbezogenen Problemen und Folgeerkrankungen entwickelt, sollte der Zusammenhang der depressiven Symptomatik mit den diabetesbezogenen somatischen Veränderungen beachtet werden.
- Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung steigt bei depressiv erkrankten Menschen das Suizidrisiko um den Faktor 30. Liegen Anzeichen für eine Depression vor, so soll die Suizidgefährdung des Patienten in jedem Kontakt klinisch eingeschätzt und ggf. nach suizidalen Gedanken, Impulsen und vorbereitenden Handlungen gefragt werden.
- Die Depression tritt häufig gemeinsam mit weiteren psychischen Störungen auf, wobei das Vorliegen von zwei oder mehreren komorbiden Störungen bei einem Individuum in der Regel den Verlauf kompliziert und die Therapie erschwert.
- Das Depressionsscreening und die strukturierte Depressionsdiagnose erhöhen zwar die Entdeckungsrate, verbessern jedoch die Behandlung der Depression nur, wenn sie mit strukturierten Behandlungsprogrammen verbunden sind.

## Therapie

- Für die Therapie der Depression stehen folgende Maßnahmen zur Verfügung: Aktiv abwartende Begleitung, Psychotherapie, Psychopharmakotherapie, Kombinationsbehandlung, Lichttherapie, Wochentherapie, elektrokonulsive Therapie, Sport- und Bewegungstherapie, Ergotherapie oder kreative Therapien ergänzen diese Verfahren (siehe Infobox „Therapieschritte bei Depression“).
- Oftmals bedarf es im Vorfeld der Behandlung einer Depression bei Menschen mit Diabetes der Motivationsarbeit durch den Hausarzt bzw. den behandelnden somatischen Arzt. Therapiemotivation ist nicht Voraussetzung für die Therapie, sondern häufig ein (Teil-)Erfolg einer hausärztlichen bzw. diabetologischen Behandlung. Dies gelingt insbesondere, wenn sich feste Kooperationsstrukturen zwischen einem ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten, Psychiater, Hausarzt und Diabetologen etabliert haben.

- Allen Patienten mit leichter, mittelgradiger und schwerer Depression soll, in Abhängigkeit von der Präferenz des Patienten, eine Psychotherapie angeboten werden. Patienten mit Anpassungsstörungen kann sie angeboten werden.
- Die Therapie einer Depression bei Menschen mit Diabetes sollte nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden.
- Liegen diabetesspezifische Belastungen vor, sollten diese in der psychotherapeutischen Behandlung mit berücksichtigt werden. Patienten mit Diabetes mellitus soll in Abhängigkeit von deren Präferenz insbesondere bei mittelgradiger und schwerer Depression eine antidepressive Pharmakotherapie vorgeschlagen werden.
- Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.
- Bei Vorliegen einer leichten depressiven Episode soll dem Patient eine antidepressive Pharmakotherapie nur dann vorgeschlagen werden, wenn der Patient dies wünscht und er in der Vergangenheit positive Erfahrungen mit der Behandlung mit Antidepressiva gemacht hat, die anderen Therapieverfahren nicht ausreichend sind oder der Patient unter einer rezidivierenden Depression leidet mit mindestens mittelgradigen Episoden in der Vergangenheit.
- Bei mittelschwerer und schwerer Depression soll die Kombination einer Pharmakotherapie mit einer Psychotherapie geprüft werden.
- Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollten Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) angeboten werden. Die Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva, insbesondere Gewichtszunahme und Blutglukoseerhöhung, sollen abgewogen, im Verlauf beobachtet und nur dann in Kauf genommen werden, wenn eine spezifische Indikation für den Einsatz von Trizyklika besteht, wie z. B. bei der diabetischen Neuropathie. Veränderungen der Insulinsensitivität und der Blutglukosewerte unter antidepressiver Therapie sind zu beobachten.
- Die Behandlung sollte im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans durchgeführt werden, der schrittweise die therapeutischen Optionen abhängig von der Motivation und Präferenz des Patienten, der Schwere der Depression und ihrer Entstehungsbedingungen integriert.
- Während der Behandlung der Depression soll regelmäßig ein Monitoring des Behandlungsergebnisses erfolgen.
- Liegen aktuelle Probleme bei der Diabetesselbstbehandlung (z. B. erhöhter HbA1-Wert, Hypoglykämien) vor, können als ergänzende Maßnahmen Diabetesschulungs- und Behandlungsprogramme, insbesondere bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Depression, angeboten werden, wenn diese zuvor nicht an einem Schulungsprogramm teilgenommen haben und sie trotz ihrer depressiven Symptomatik dazu in der Lage sind.
- Patienten mit Diabetes und komorbider leichter oder mittelgradiger Depression kann ein angepasstes körperliches Trai-

ning/körperliche Aktivität als begleitende Maßnahme unter Beachtung möglicher Kontraindikationen empfohlen werden.

## THERAPIESCHRITTE BEI DEPRESSION

### leichte depressive Episode

- Bei leichten depressiven Störungen und bei Anpassungsstörungen kann der behandelnde Hausarzt, Internist und Diabetologe zunächst im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung die Behandlung durchführen. Diese beinhaltet:
  - Aufbau einer vertrauensvollen, verlässlichen und konstanten Beziehung zum Patienten, wöchentliche Einbestellung des Patienten;
  - Entwicklung eines gemeinsamen Krankheitskonzeptes, in dem mit dem Patienten ermittelt wird, welche Faktoren zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der depressiven Symptomatik führen und welche rasch zu verändern sind;
  - Information und Aufklärung über die Depression und den Zusammenhang von Depression und Diabetes;
  - Vermittlung von Hoffnung und Ermutigung;
  - Entlastung von Vorwürfen, Schuldgefühlen und Versagensgefühlen;
  - Akzeptanz auch des klagenden Verhaltens des Patienten und Wertschätzung seiner Person;
  - Aktives, flexibles und stützendes Vorgehen; Antizipation der Verletzbarkeit des Patienten;
  - Dosierte Anleitung zur körperlichen Aktivität/Bewegung;
  - Klärung der Suizidalität.
- Erfolgt keine Symptombesserung innerhalb von 4 Wochen, soll eine psychotherapeutische Behandlung angeboten werden, für die der Patient oftmals zunächst zu motivieren ist.
- Steht die Verarbeitung diabetesbezogener Belastungen im Vordergrund, so kann die Teilnahme an einem Diabeteschulungs- und Behandlungsprogramm angeboten werden.
- Die Pharmakotherapie steht bei diesen Schweregraden der Depression nicht im Vordergrund. Hat der Patient jedoch positive Erfahrung mit einer antidepressiven Pharmakotherapie, leidet er unter einer rezidivierenden depressiven Störung mit zumindest mittelschweren Episoden in der Vergangenheit oder sind die anderen Therapieverfahren nicht ausreichend, so kann auch eine antidepressive Pharmakotherapie angeboten werden.
- Der Verlauf der Depression ist regelmäßig zu beobachten.

### mittelgradige depressive Episode

- Diese Patienten bedürfen neben der psychosomatischen Grundversorgung einer spezifischen antidepressiven Behandlung. Sowohl eine Psychotherapie als auch eine medikamentöse antidepressive Behandlung sollen dem Patienten angeboten werden und je nach Patientenpräferenz alternativ oder kombiniert durchgeführt werden.
- Die Psychotherapie (Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, interpersonelle Therapie) kann bei einem ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten in die Wege geleitet werden.

- Sport- und Bewegungsangebote sowie bei Bedarf eine Diabetesschulung sollten ergänzend angeboten werden.
- Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie soll engmaschig überwacht werden, damit eine Anpassung der Dosierung bedarfsweise erfolgen kann.
- Tritt nach etwa vier Wochen keine ausgeprägte Symptombesserung auf (bei einer Psychotherapie soll der Behandler diesen Zeitrahmen den Umständen des Einzelfalles anpassen), so sollte eine Überweisung an einen Facharzt erfolgen.

#### schwere depressive Episode

- In die Therapie eines Patienten mit einer schweren Depression sollte – neben den Maßnahmen der Psychosomatischen Grundversorgung – ein Facharzt integriert werden.
- Die Therapie besteht vorzugsweise in einer Kombination einer Pharmakotherapie und einer Psychotherapie, wobei die Präferenz und Motivation des Patienten mit in die therapeutische Entscheidung einfließt.

#### kontinuierliches Monitoring

- Angesichts der Chronizität depressiver Störungen und der negativen Auswirkungen auch subklinischer Depressionssymptome sollte eine kontinuierliche Überprüfung des Behandlungserfolgs in allen Phasen der Behandlung erfolgen.
- Das Erreichen einer vollständigen Remission stellt das Ziel einer Depressionsbehandlung dar und sollte auch für Patienten mit Depression und Diabetes angestrebt werden.

## Angststörungen und diabetesbezogene Ängste

Die meisten Angststörungen bei Patienten mit Diabetes sind nicht spezifisch für diese Patientengruppe und lassen sich nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifizieren.

Darüber hinaus gibt es ausschließlich diabetesbezogene Angststörungen, wie z. B. die Hypoglykämieangst, welche sich nicht per se einer bestimmten ICD-10 Kategorie zuordnen lassen, da sie je nach ihrer Ausgestaltung die Kriterien für unterschiedliche psychische Störungen erfüllen können.

- Hypoglykämieangst: Übermäßige Angst vor möglichen zukünftigen Hypoglykämien. Typischerweise bestehen Diskriminationsschwierigkeiten zwischen körperlichen Symptomen der Angst und denen der adrenergen Phase einer Hypoglykämie. Zur Vermeidung möglicher Hypoglykämien werden meist deutlich überhöhte Blutzuckerwerte in Kauf genommen. Je nach Ausprägung der Ängste können die Kriterien für eine „phobische Störung“ (F40.0), eine „Panikstörung“ (F41.0) oder eine „generalisierte Angststörung“ (F40.1) erfüllt sein.
- Angst vor Diabetesfolgen/Progredienzangst: Störung durch übermäßige Ängste und Sorgen über mögliche akute und langfristige Komplikationen des Diabetes. Je nach Ausprägung der Ängste können die Kriterien einer „generalisierten Angststörung“ (F41.1), „Angst und depressive Störung, gemischt“

(F41.2) oder einer „Anpassungsstörung, Angst und depressive Reaktion, gemischt“ (F43.22), erfüllt sein.

- Etwa 20 % der Patienten mit Diabetes weisen erhöhte Angstsymptome auf, ohne dass dabei notwendigerweise von einer Angststörung im engeren Sinne auszugehen. Angststörungen bei Patienten mit Diabetes kommen ca. 20 % häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vor.
- Unter dem Stichwort der „psychologischen Insulinresistenz“ werden übertriebene Ängste von Patienten mit Typ-2-Diabetes gegenüber einer Insulinbehandlung zusammengefasst. Meistens sind dabei die Kriterien für eine psychische Störung nach ICD-10 nicht erfüllt. Die wesentlichen Ängste beziehen sich auf Injektionen und Blutzuckermessungen, Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Komplikationen, sowie auf Sorgen vor einer Stigmatisierung durch eine Insulinspritzenbehandlung.
- Schwere Hypoglykämien erhöhen die Wahrscheinlichkeit für nachfolgende Angststörungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Alleinstehende, arbeitslose Frauen mit Diabeteskomplikationen haben ein höheres Risiko für Angstsymptome. Außerdem korreliert Angst mit höherem Alter, niedrigerem Gewicht und Depressionssymptomen.
- Die Angst vor diabetesbezogenen Komplikationen und Hypoglykämien stellen die stärksten krankheitsspezifischen Belastungen bei Menschen mit Diabetes dar. Diese können eine erhebliche emotionale Beeinträchtigung darstellen und zu Problemen beim Diabetesselbstmanagement führen. Spritzenphobien treten nur sehr selten auf.

### Wechselwirkung zwischen Diabetes und komorbiden Angststörungen

- Diabetespatienten mit einer zusätzlichen Angststörung sind nicht nur durch ihre psychische Störung beeinträchtigt. Sie haben zudem eine überdurchschnittliche Belastung sowohl im Umgang mit dem Diabetes, wie auch in ihrer allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Es gibt Hinweise, dass Ängste mit einer unzureichenden Qualität der Stoffwechseleinstellung, Diabeteskomplikationen, Mortalität, psychische Komorbidität, schlechter Lebensqualität und schlechtem Gesundheitsstatus assoziiert sind.

### Screening

- Dem ärztlichen Gespräch kommt eine zentrale Bedeutung bei der Diagnostik behandlungsbedürftiger Ängste zu.
- Insbesondere bei Patienten, die sich intensive oder wiederkehrende Sorgen um ihre Gesundheit und/oder somatische Symptome machen, ist es ratsam zu prüfen, ob einigen dieser Symptome eine Angststörung zugrunde liegt.
- Zur Erfassung von Angststörungen oder pathologischen diabetesbezogenen Ängsten, sind gezielte Screeningfragen geeignet (siehe Infobox „Screeningfragen für Angststörungen“).



## SCREENINGFRAGEN FÜR ANGSTSTÖRUNGEN

### In Anlehnung an das Diagnostische Kurzinterview für psychische Störungen

- Panikstörung: „Kommt es vor, dass Sie plötzlich und unerwartet Angst haben, ohne dass eine reale Gefahr vorliegt?“
- Agoraphobie: „Haben Sie Angst oder vermeiden Sie bestimmten Situationen und Orte wie z. B. Kaufhäuser, Autofahren, Menschenmengen, Fahrstühle oder geschlossene Räume?“
- Soziale Phobie: „Haben Sie Angst oder vermeiden Sie Situationen, in denen sie von anderen Menschen beobachtet oder bewertet werden könnten wie zum Beispiel öffentliches Sprechen, Zusammenkünfte, Partys oder Gespräche?“
- Spezifische Phobie: „Haben Sie Angst oder vermeiden Sie Situationen wie zum Beispiel Anblick von Blut und Verletzungen, Spritzen, Tiere, Höhen, Flugreisen?“
- Generalisierte Angststörung: „Leiden Sie häufig unter unangemessen starken Sorgen, zum Beispiel über gesundheitliche familiäre, berufliche oder finanzielle Angelegenheiten?“

### Screeningfragen für diabetesbezogene pathologische Ängste

- Hypoglykämieangst: „Leiden Sie häufig unter starken Sorgen, eine Unterzuckerung zu bekommen?“ ... „Ganz unabhängig von dem normalen Zielblutzucker: Wie hoch ist Ihr persönlicher „Wohlfühl-Blutzuckerwert?“ (Übertrieben hohe Werte, können Hinweise auf Hypoglykämieängste geben) ... „Kommt es vor, dass Sie aus Angst vor Unterzuckerungen das Haus nicht verlassen, oder andere Situationen vermeiden?“
- Progredienzangst: „Leiden Sie häufig unter unangemessen starken Sorgen über den Verlauf Ihrer Diabeteserkrankung?“

### Fragebogen:

- Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)
- Erfassung von Ängsten vor einer Insulintherapie: Fragebogen zu Barrieren der Insulintherapie: (BIT-Fragebogen)
- Identifikation pathologischer Hypoglykämieängste: (HAT)
- Da auch eine Reihe somatischer Krankheitsfaktoren Angstsymptome hervorrufen können (z. B. Hyperthyreose, Migräne, koronare Herzerkrankungen, Asthma) ist eine somatische Differenzialdiagnose zum Ausschluss somatischer Ursachen durchzuführen.
- Um hypochondrischen Ängsten keinen Vorschub zu leisten, ist es nach einer ersten diagnostischen Abklärung empfehlenswert, eine weitergehende somatische Diagnostik nur bei begründetem Verdacht auf bestimmte organische Erkrankungen oder bei Therapieresistenz fortzuführen.

## Diagnostik

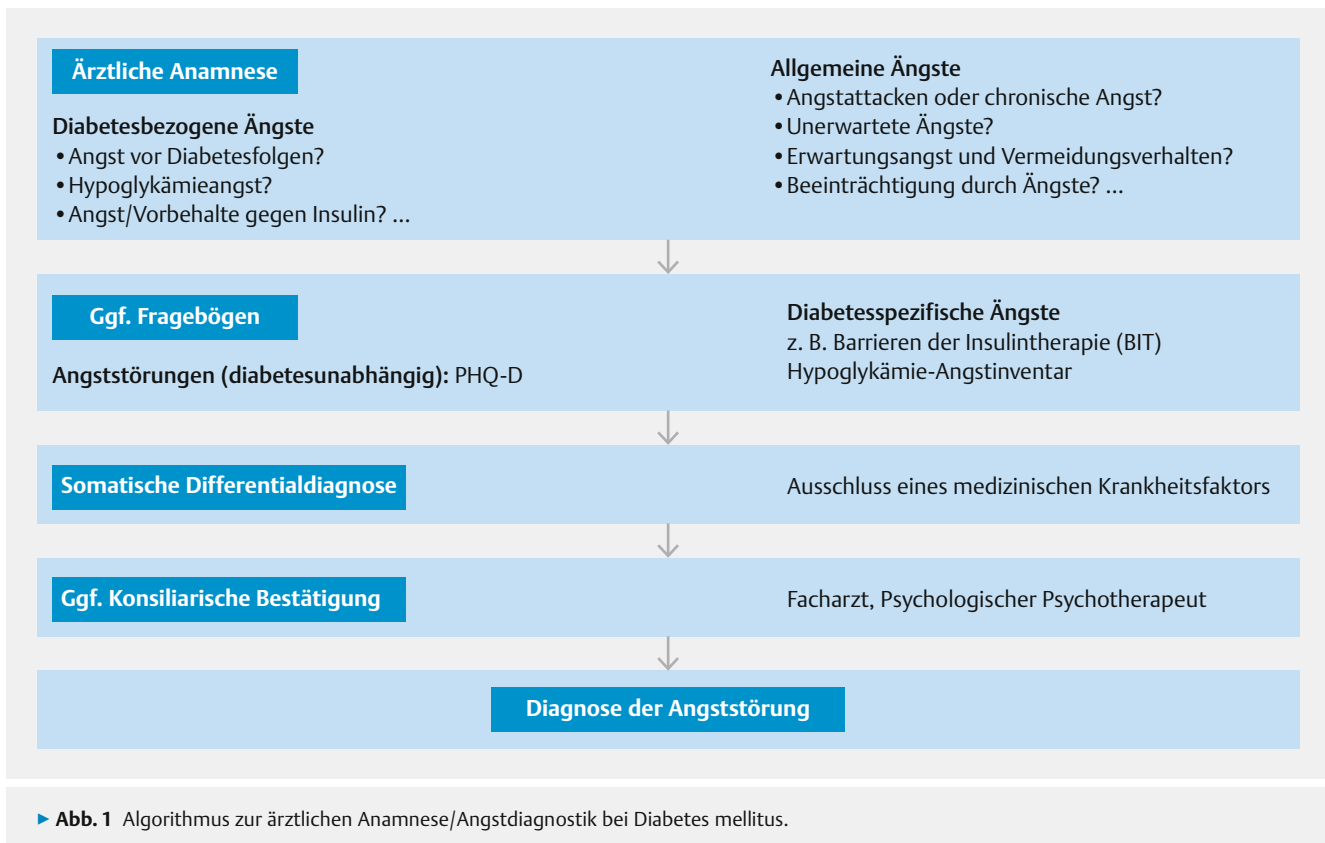
### Diagnostik einer Angststörung (► Abb. 1):

- Anzahl, Schweregrad und Dauer der Symptome
- Ausmaß der individuellen Belastung durch die Störung

- Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus
- aktuelle diabetesbezogene und allgemeine Entstehungskontext der Angststörung
- bereits früher aufgetretene Angststörungen, sowie etwaige Behandlungsergebnisse
- Wird die Diagnose einer Angststörung gestellt, soll auch ein Screening auf Depression, somatoforme Störungen und Substanzabusus durchgeführt werden.

## Therapie

- Werden bei einem Menschen mit Diabetes mellitus eine Angststörung oder diabetesbezogene übertriebene Ängste diagnostiziert, soll die Diagnose erläutert und eine Behandlung angeboten werden (► Abb. 2). Jede Intervention bedarf eines kontinuierlichen Monitorings.
- Therapieempfehlungen zur Angstbehandlung, die auf Erkenntnissen bei Menschen ohne Diabetes basieren, können (solange es keinen entsprechenden Fortschritt des Forschungsstandes gibt) im Regelfall auch bei Menschen mit Diabetes angewandt werden (siehe Infobox „ERKLÄRUNGSMODELL“).
- Angststörungen oder diabetesbezogene übertriebene Ängste, welche das Funktionsniveau des Patienten nicht sehr stark beeinträchtigen, können im Rahmen der Primärversorgung durch Psychoedukation und verhaltenstherapeutisch orientierter Bibliotherapie oder internetbasierte Verhaltenstherapie für Angststörungen behandelt werden.
- Angststörungen oder diabetesbezogene übertriebene Ängste, welche auf eine Maßnahme der Primärversorgung nicht angesprochen haben, oder mittelgradige oder schwere Angststörung sollten im Rahmen einer ambulanten Psychotherapie behandelt werden. Die Methode der ersten Wahl ist dabei die Verhaltenstherapie, bei generalisierten Angststörungen können alternativ oder in Kombination außerdem Entspannungsverfahren empfohlen werden.
- Angststörungen, die auf eine Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben, sollten durch einen Wechsel der Therapieoptionen behandelt werden. Neben anderen psychotherapeutischen Verfahren (allein oder in Kombination) kommen insbesondere psychopharmakologische Interventionen infrage.
- Wird eine psychopharmakologische Therapie angeboten, sollten SSRI als Methode der ersten Wahl angeboten werden. Benzodiazepine sollten nur zur Krisenintervention kurzfristig angeboten werden. Neuroleptika sollten in der Behandlung von Angststörungen in der Regel nicht angeboten werden.
- Komplexe, behandlungsresistente schwere Angststörungen sollten in der Regel stationär oder teilstationär im Rahmen der tertiären Versorgung behandelt werden. In der Regel sollten psychopharmakologische und psychotherapeutische Maßnahmen bei diesem Schweregrad in Kombination angeboten werden.
- Die Therapie von Angststörungen bei Diabetes sollte nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden.



## ERKLÄRUNGSMODELL

### Erarbeitung eines gemeinsamen (vereinfachten) Erklärungsmodells in der primärärztlichen Versorgung zur Komorbidität pathologischer Ängste bei Diabetes

Folgende Fragen können zur Strukturierung des Gesprächs beitragen. Falls die Zeit dafür zu begrenzt ist, können die Fragen auch auf mehrere Konsultationen verteilt werden:

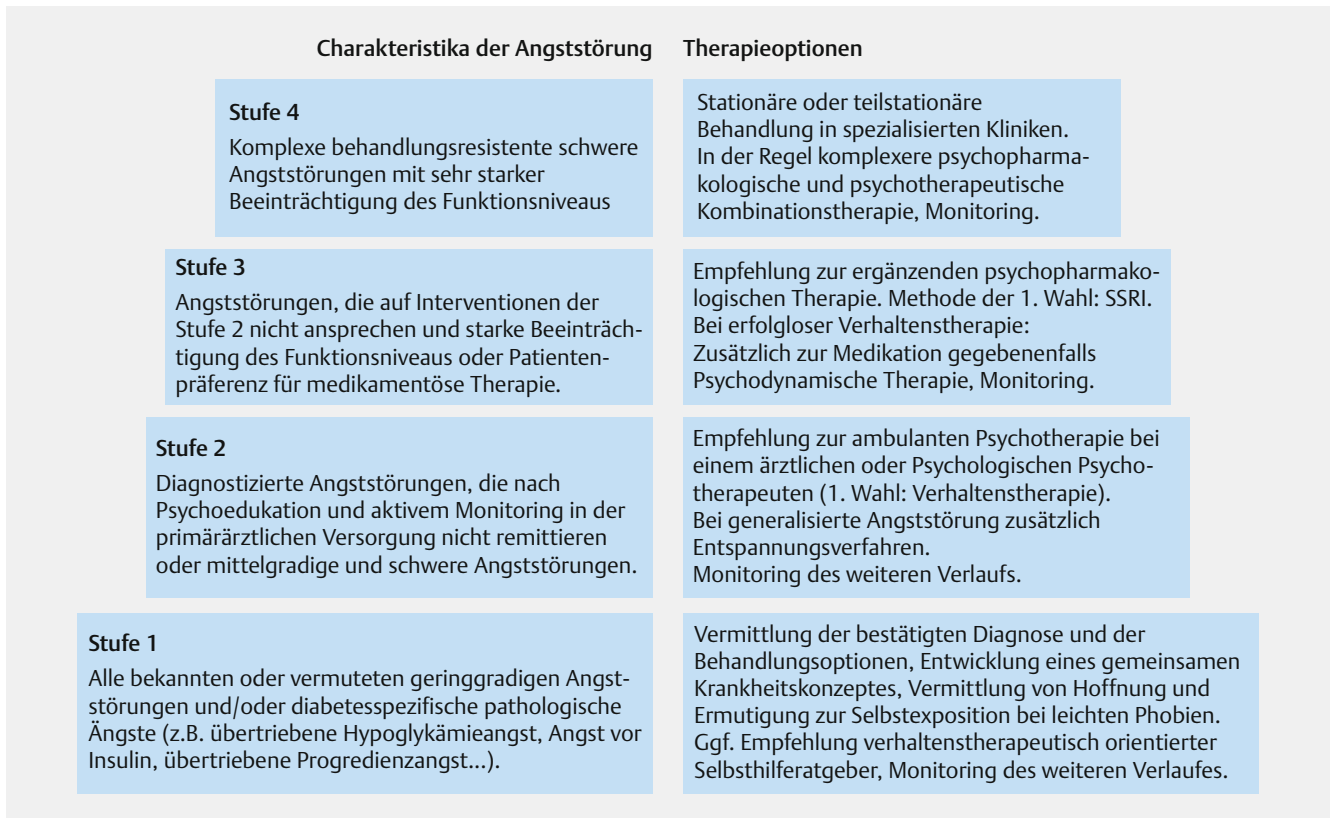
1. „Was hat die Entstehung der nun festgestellten Ängste begünstigt?“  
Hier können u. a. biografische Belastungsfaktoren, problemverschärfende Einstellungen des Patienten, ungünstige Vorerfahrungen mit dem Diabetes (wie zum Beispiel schwere Hypoglykämien) eine Rolle spielen.
2. „Was hat die aktuellen Ängste vermutlich (mit) ausgelöst?“  
Hier lassen sich oftmals aktuelle Belastungsfaktoren im beruflichen und/oder privaten Bereich feststellen. Auch diabetesbezogene Belastungen, wie beispielsweise das erstmalige Auftreten oder die Exazerbation diabetesbezogener Komplikationen oder die Empfehlung zur Initiierung einer Insulinbehandlung, können übertriebene Ängste der Patienten auslösen.
3. Wenn die Ängste schon länger bestehen:  
Liegen phobische Ängste vor, wird in der Regel ein mehr oder minder ausgeprägtes Vermeidungsverhalten festzustellen sein, welches eine starke aufrechterhaltende Bedingung der Angststörung darstellt. Bezogen auf den Diabetes kann dies z. B. die Vermeidung normoglykämischer Blutzuckerwerte aus Angst vor schweren Hypoglykämien

sein. Liegt eine ausgeprägte Progredienzangst bezüglich des Diabetes vor, kann sich das Vermeidungsverhalten dahingehend äußern, dass die Betroffenen wichtige Aspekte der Diabetesselbstbehandlung vernachlässigen, um sich nicht mit der ängstigenden Erkrankung auseinandersetzen zu müssen. Außerdem lassen sich, insbesondere bei Menschen mit einer Panikstörung oder mit einer generalisierten Angststörung, oftmals katastrophisierende, irrationale Befürchtungen identifizieren, welche ebenfalls einen Chronifizierungsfaktor darstellen können.

## Essstörungen

Die Essstörungen werden entsprechend der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt klassifiziert: F50.0-\* Anorexia nervosa (AN), F50.2-\* Bulimia nervosa (BN). In der 4. Ausgabe des amerikanischen psychiatrischen Klassifikationsschemas „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ wird die „Nicht Näher Bezeichnete Essstörung“ (Eating Disorder Not Otherwise Specified, EDNOS) eingeführt. Parallel dazu unterscheidet die ICD-10 (2) „atypische Bulimia nervosa“ (F50.3); „Essattacken bei anderen psychischen Störungen“ (F50.4) und „Nicht Näher Bezeichnete Essstörungen“ (F50.9).

- Aktuell liegt für Frauen mit AN die Prävalenz im Risikoalter zwischen 15 und 35 Jahren bei ca. 0,4%. Bei der AN gibt es häufig eine Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen



► **Abb. 2** Gestufte Angstbehandlung bei Diabetes mellitus.

gen, vor allem mit Depressionen, Angststörungen oder Zwangserkrankungen.

- Die Prävalenz der BN liegt bei Typ-1-Diabetes im Vergleich zur AN höher und schwankt zwischen 0,0 und 3,0 %.
- Die Angaben zur mittleren Häufigkeit der EDNOS schwanken in kontrollierten Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zwischen 3,0 und 9,0 %.
- Die Angaben zur mittleren Häufigkeit des Insulin-Purgings (absichtliches Weglassen von Insulin als Mittel zur Gewichtsreduktion) schwanken je nach Studie und Region zwischen 5,9 und 39,0 %.

### Wechselwirkung zwischen Diabetes und Essstörungen

Essstörungen sind bei Menschen mit Diabetes assoziiert mit:

- in der Regel Übergewicht und Adipositas bei Typ-2-Diabetes;
- schlechtere glykämische Kontrolle bei Typ-1-Diabetes;
- deutlich erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Begleit- und Folgeerkrankungen (bereits bei einem pathologisches Essverhalten ohne Vollbild einer Essstörung; Insulin-Purging);
- deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko bei AN und fortgesetztem Insulin-Purging.

### Screening

- Im allgemeinärztlichen Setting sollte bei folgenden Risikofaktoren an eine Essstörung gedacht werden:
  - junge Frauen mit niedrigem Körpergewicht

- Patientinnen, die sich mit Gewichtsorgen vorstellen, aber nicht übergewichtig sind
- Frauen mit Zyklusstörungen oder Amenorrhoe
- Patientinnen, die mangelernährt erscheinen
- Patientinnen mit gastrointestinalen Symptomen
- Patientinnen mit wiederholtem Erbrechen

- Zur Früherkennung von Essstörungen im allgemeinärztlichen Setting sollten zunächst die folgenden zwei Fragen erwo-gen werden:

- „Haben Sie ein Essproblem?“
- „Machen Sie sich Sorgen wegen Ihres Gewichts oder Ihrer Ernährung?“

- Der Diab-Ess stellt ein spezifisches validiertes Screeninginstrument für Essstörungen bei Patienten mit Diabetes dar.
- Verschiedene standardisierte Fragebogen (z. B. Eating Disorder Inventory EDI, EDI-2, Fragebogen zum Essverhalten [FEV], Eating Disorder Examination-Questionnaire [EDE-Q]) erlauben ein Essstörungsscreening anhand der Selbstangaben der Patienten. Allerdings ist zu beachten, dass einige der Items dieser Fragebogen sich auf Essgewohnheiten beziehen, die bei Gesunden als pathologisch, bei Menschen mit Diabetes aber als durchaus adäquat einzustufen sind (z. B. ständige Kontrolle der Nahrungsaufnahme). Dies birgt letztlich die Gefahr falsch positiver Ergebnisse in sich.

## Diagnostik

- Die Komorbidität von Diabetes und AN ist extrem selten und aufgrund des kachektischen Ernährungszustands der mager-süchtigen Patientin in der Regel leicht zu diagnostizieren.
- Bei jedem Patienten mit unzureichender Stoffwechseleinstellung und mit erheblichen Schwankungen des Blutglukosespiegels und des Gewichts – insbesondere bei Mädchen in der Adoleszenz und bei jungen Frauen – sollte frühzeitig eine BN mit oder ohne Insulin-Purging in erwogen und differenzialdiagnostisch geklärt werden.
- Für die Diagnose der Essstörung ist häufig eine eingehende biografische Anamnese notwendig, die den Patienten hilft, die Schamschwelle und jahrelange Tendenz zu überwinden die Essstörung zu verleugnen.

## Therapie

- Psychotherapeutische Interventionen zur Behandlung von Essstörungen sind wirksam. Es gibt keine Kontraindikationen für die Anwendung bei Patienten mit Diabetes. Die Behandlung von essgestörten Patienten mit Typ-1-Diabetes soll daher entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Essstörungen“ durchgeführt werden.
- Die Psychotherapie ist Therapie der ersten Wahl.
- Die Behandlung kann störungsorientiert sein und die körperlichen Aspekte der Erkrankung berücksichtigen.
- Wegen der gesundheitlichen Gefahren durch die Essstörung und des erhöhten Mortalitätsrisikos insbesondere der AN, der häufig anzutreffenden komorbiden depressiven Störung sowie der negativen Auswirkung auf die Diabetestherapie wird eine fachpsychotherapeutische Behandlung dieser Patienten empfohlen.
- Die Therapie von Essstörungen bei Menschen mit Diabetes sollte nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden.
- Ambulante, teilstationäre und stationäre Behandlungen können in Einrichtungen oder bei ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten erfolgen, die Expertise in der Behandlung von Essstörungen haben und störungsorientierte Therapieelemente bereithalten.
- Bei der Behandlung ist zu berücksichtigen, dass der Heilungsprozess in der Regel einen Zeitraum von vielen Monaten umfasst.
- Bei der BN sind SSRI die medikamentöse Therapie der Wahl. Nur Fluoxetin ist in Deutschland in Kombination mit einer Psychotherapie bei Erwachsenen mit BN zugelassen.
- Psychoedukative Ansätze alleine sind nicht ausreichend und zielführend.
- Für eine erfolgreiche Psychotherapie ist das Verstehen der Lebenssituation des Patienten im Allgemeinen und des Patienten mit Diabetes im Besonderen notwendig, wozu insbesondere Kenntnisse von Seiten des behandelnden Psychotherapeuten im Hinblick auf das Therapieregime und dessen mögliche Zusammenhänge mit dem Essverhalten/Esstörung (z. B. Hypoglykämie, körperliche Aktivität, etc.) erforderlich sind.
- Essgestörte Patienten mit Typ-2-Diabetes leiden in der Regel an einer BES und einer Adipositas, sodass Überlegungen zu

allen drei Krankheitsentitäten in die Behandlung einfließen sollten. Von daher ist ein multimodales Behandlungskonzept sinnvoll, deren integrale Bestandteile eine Psychotherapie und ein Gewichtsmanagement darstellen.

- Im stationären Bereich ist eine enge Kooperation zwischen dem diabetologischen und ärztlich/psychologisch-psychotherapeutischen Behandlungsteam notwendig.

## Psychische Faktoren oder Verhaltenseinflüsse bei Diabetes

Chronischer Stress, interpersonelle Probleme, mangelnde soziale Unterstützung und Probleme bei der Krankheitsbewältigung können eine erhebliche Relevanz für die Lebensqualität und Stoffwechselregulierung bei Menschen mit Diabetes haben.

Wenn diese oder andere Faktoren für die Entstehung, vor allem aber für den Verlauf des Diabetes bedeutsam sind, können sie nach entsprechender Anamnese unter der Diagnose F54 („*Psychische Faktoren oder Verhaltenseinflüsse bei andernorts klassifizierten Erkrankungen*“) verschlüsselt werden.

Damit können diese Faktoren auch unabhängig vom Vorliegen einer psychischen Störung Anlass und Rechtfertigung zu einer psychologischen Intervention geben.

## Wechselwirkung zwischen chronischem Stress, interpersonellen Problemen sowie Problemen der Krankheitsbewältigung und dem Diabetes

- Chronischer Stress (z. B. emotionaler Stress im Arbeits- und Privatleben) kann die Manifestation eines Typ 2 Diabetes fördern.
- Bei manifestem Diabetes kann zusätzlich die Stoffwechseleinstellung und die Lebensqualität negativ beeinflusst werden.
- Mangelnde soziale Unterstützung bzw. zwischenmenschliche Probleme können ebenfalls eine Barriere für eine gute Lebensqualität und Stoffwechseleinstellung darstellen. Hierbei muss unterschieden werden zwischen einem tatsächlichen Mangel an sozialer Unterstützung (z. B. nach Verlust des Lebenspartners) und dysfunktionaler Unterstützung, bei der z. B. Überfürsorglichkeit die Übernahme notwendiger Eigenverantwortlichkeit behindert.
- Zusätzlich können zwischenmenschliche Probleme wie chronische Konflikte das Potenzial der Beziehung hinsichtlich sozialer Unterstützung weitgehend blockieren. Die empfundene, d. h. subjektiv-wahrgenommene, Unterstützung durch Dritte ist ein geeigneteres Maß zur Abschätzung der tatsächlichen sozialen Unterstützung, als die reine Verfügbarkeit von Personen.
- Probleme der emotionalen und kognitiven Krankheitsbewältigung treten im Verlauf der Erkrankung häufig auf und können das Therapieverhalten und die glykämische Kontrolle negativ beeinflussen.
- Patienten mit Folgekomplikationen weisen ein besonders hohes Risiko für das Auftreten von Problemen bei der Krankheitsbewältigung auf.

## Screening

- Liegen Anzeichen für diabetesbezogene Belastungen vor, kann ein validierter Fragebogen (PAID) eingesetzt werden.

## Diagnostik

Die psychischen Störungen sind meist unspezifisch und langanhaltend und rechtfertigen nicht die Zuordnung zu einem anderen Kategorie im Kapitel V (ICD 10). Eine zusätzliche Kodierung ist zur Bezeichnung der körperlichen Störung (z. B. Diabetes) zu verwenden.

## Interventionen

- Positive Effekte verschiedenster psychologischer Interventionen bei Störungen bei F 54 auf die glykämische Kontrolle und die Lebensqualität sind belegt. Die Effekte waren in der Regel unabhängig von einer ggf. gleichzeitig durchgeführten Diabeteschulung nachweisbar.
- Interventionen zur Stressreduktion sollten bei Patienten mit ausgeprägter Stressbelastung sowie unzureichender glykämischer

Kontrolle und/oder reduzierter Lebensqualität angeboten werden.

- Bei Patienten mit schwerwiegenden zwischenmenschlichen Problemen und/oder geringer sozialer Unterstützung, die sich negativ auf die Diabetestherapie auswirken, können gezielte psychotherapeutische Interventionen in Erwägung gezogen werden.
- Psychologische Interventionen zur Förderung der Krankheitsbewältigung sollten – unabhängig von Schulungen – auch bei Patienten mit schwerwiegenden Problemen der Krankheitsbewältigung angeboten werden.
- Liegen psychische oder Verhaltenseinflüsse vor, die aufgrund ihrer Auswirkungen einen Krankheitswert haben, sollte eine Therapie F54 nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden.

## Interessenkonflikt

---

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

# Diabetes und Migration

## Autoren

Sebahat Şat<sup>1,2</sup>, Kadriye Aydınoç-Tuzcu<sup>2,3,4</sup>, Faize Berger<sup>2</sup>, Alain Barakat<sup>2,5</sup>, Ina Danquah<sup>2,6</sup>, Karin Schindler<sup>4,7</sup>, Peter Fasching<sup>3,4</sup>

## Institute

- 1 MVZ DaVita Rhein-Ruhr, Düsseldorf, Deutschland
- 2 AG Diabetes und Migranten der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- 3 Wilhelminenspital der Stadt Wien, 5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wien, Österreich
- 4 AG Migration und Diabetes der Österreichischen Diabetes Gesellschaft
- 5 Diabetes Zentrum Duisburg-Mitte DZDM, Duisburg, Deutschland
- 6 Heidelberger Institut für Global Health (HIGH), Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 7 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Wien, Österreich

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S428–S448  
 DOI 10.1055/a-2076-0328  
 ISSN 1861-9002  
 © 2022. Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2022;  
 17 (Suppl 2): S411–S431. doi:10.1055/a-1789-5460

## Korrespondenzadresse

Korrespondierende Autorinnen DDG

Jun.-Prof. PD Dr. rer. medic. Ina Danquah  
 Heidelberg Institute of Global Health (HIGH)  
 Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 130.3,  
 69120 Heidelberg, Deutschland  
 ina.danquah@uni-heidelberg.de

Sebahat Şat  
 MVZ DaVita Rhein-Ruhr, Bismarckstr. 101, 40210 Düsseldorf,  
 Deutschland  
 Sebahat.sat@davita-dialyse.de

Faize Berger  
 Vorsitzende der AG Diabetes und Migranten der DDG  
 c/o Deutsche Diabetes Gesellschaft, Albrechtstraße 9,  
 10117 Berlin, Deutschland  
 fb@faizeberger.com

Korrespondierende Autorin ÖDG

Dr. Kadriye Aydınoç-Tuzcu  
 Klinik Ottakring, 5. Medizinische Abteilung mit  
 Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie,  
 Montlearstraße 37, 1160 Wien, Österreich  
 kadriyeaydinkoc@yahoo.de

## Aktualisierungshinweis

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

## INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Aktualisierung der Daten zur Bevölkerungsgruppe mit Migrationshintergrund (siehe Punkt 1.3 Demographie für Deutschland).

**Begründung:** Es gibt neuere Daten zur Demographie für Deutschland.

**Stützende Quellenangaben:** [9, 11]

**Neuerung 2:** Daten aus dem Jahr 2019 zeigen, dass die Nutzung von Systemen zur konstanten Blutzuckermessung (CGM) bei Patienten ohne Migrationshintergrund 30 % häufiger ist als bei solchen mit Migrationshintergrund [41] (siehe Punkt 1.7.2 Besonderheiten in der Therapie).

**Begründung:** Neue Erkenntnisse zur Nutzung digitaler Hilfsmittel bei der Diabetes-Therapie bzw. Blutzuckerkontrolle.

**Stützende Quellenangaben:** [38]

**Neuerung 3:** Aktualisierung der Wirksamkeit gängiger Diabetes-Medikamente wie Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose) und Insulin.

**Begründung:** Neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit gängiger Diabetes-Medikamente bei Menschen nicht-europäischer Herkunft.

**Stützende Quellenangaben:** [42]

**Empfehlung 4:** Neue Daten zum ansteigenden Gebrauch von Online-Übersetzungsdiensten im Gesundheitswesen (siehe Punkt 1.8.2 Sprache)

**Begründung:** Die Bedeutung von Online-Übersetzungsdiensten wächst auch im Gesundheitswesen und bei der Diabetes-Therapie von Menschen mit Migrationserfahrung.

**Empfehlung 5:** Prävention des Diabetes mellitus sowie seiner Folgeerkrankungen wurden mit aufgenommen (siehe Punkt 1.11 Prävention)

**Begründung:** Bislang wurde hauptsächlich auf die therapeutischen Ansätze und Besonderheiten des Diabetes mellitus bei Menschen mit nicht-deutscher Herkunft eingegangen. In der überarbeiteten Ausgabe werden nun auch die Prävention des Diabetes mellitus sowie seiner Folgeerkrankungen berücksichtigt.

**Empfehlung 6:** Erweiterung und Aktualisierung des Themenkomplexes Fasten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes (siehe Punkt 1.13 Fastenmonat Ramadan)

**Begründung:** Neue Erkenntnisse über die Möglichkeit des Fastens bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus und unter Zuhilfenahme bestimmter Medikamentenregime.

**Stützende Quellenangaben:** [93, 97]

Die vorliegende Praxisempfehlung Diabetes und Migration der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG) wurde erstmals und in Kooperation mit der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) erstellt. Die Praxisempfehlung soll die bestehenden Leitlinien zum Diabetes mellitus ergänzen und stellt praktische Handlungsempfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Betreuung von Menschen mit Diabetes mellitus, die aus anderen Sprach- und Kulturräumen stammen, zur Verfügung.

## Definition (Migrationshintergrund und Generation)

Zur Bevölkerung mit Migrationshintergrund zählen Menschen mit eigener Migrationserfahrung und alle, die mindestens ein Eltern- bzw. Großelternanteil haben, auf den dies zutrifft [1]. Unterschiedliche Definitionen bzw. Änderungen dessen, was unter Migrationshintergrund verstanden wird, erschweren eine einheitliche und konsistente Betrachtung [2].

Im Rahmen der Therapie spielt neben dem reinen Migrationshintergrund die Generationszugehörigkeit bzw. der Ort der Sozialisation eine wichtige Rolle:

- Erste Generation: Sozialisierung fand im Herkunftsland statt, und die Immigration erfolgte im Erwachsenenalter.
- Zweite Generation: Kinder der ersten Generation, die in Deutschland geboren wurden oder deren Familienzug im Alter unter 18 Jahren erfolgt ist. Ihre Sozialisierung hat zumindest in Teilen in Deutschland stattgefunden.

- Dritte Generation: Enkelkinder der ersten Generation und Kinder der zweiten Generation. Ihre Sozialisierung hat vollständig in Deutschland stattgefunden.

## Datenlage

In vielen amtlichen Statistiken und Routinedaten gilt nach wie vor die Staatsangehörigkeit als vorherrschendes Unterscheidungsmerkmal, mit dem nur ein selektiver Teil der Migrationsbevölkerung abgebildet wird. Zudem fehlen soziodemografische Informationen. Menschen mit Migrationshintergrund unterscheiden sich in ihrer gesundheitlichen Lage häufig schon aufgrund ihres jüngeren Durchschnittsalters oder ihrer schlechteren sozialen Lage von Menschen ohne Migrationshintergrund. Um aussagekräftige Vergleiche ziehen zu können, muss der Einfluss dieser Faktoren berücksichtigt werden [2].

Trotz einer lückenhaften Datenlage in Deutschland ermöglichen es Studien aus vergleichbaren Ländern, ein ungefähres Bild der Situation in Deutschland zu gewinnen. Im Jahr 2015 ging man von mehr als 600 000 an Typ-2-Diabetes Erkrankten mit Migrationshintergrund in Deutschland aus. Diese Zahl wird in den nächsten Jahren vor allem aus zwei Gründen weiter wachsen. Zum einen kommen die Migranten der ersten Generation zunehmend in das Rentenalter, und zum anderen stammen viele der nach Deutschland kommenden Flüchtlinge aus Ländern mit einem hohen Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn sie in Industrieländer migrieren [3].

## Demografie für Deutschland

Derzeit ist der Mikrozensus die einzig verfügbare amtliche Datenquelle zur Bevölkerungsgruppe mit Migrationshintergrund. Im Jahr 2020 wurde der Mikrozensus methodisch überarbeitet. Daher sind die Ergebnisse ab dem Berichtsjahr 2020 mit den Vorjahren nur bedingt vergleichbar [4].

Im Jahr 2021 hatten etwa 22,3 Millionen (27,2 %) Menschen in Deutschland einen Migrationshintergrund. Dies entsprach einem Zuwachs gegenüber dem Vorjahr von 2,0 %. Wichtigste Herkunftsländer sind nach wie vor die Türkei (12 %), gefolgt von Polen (10 %) der Russischen Föderation (7 %), Kasachstan (6 %) und Syrien (5 %) [5].

Knapp zwei Drittel (62 %) aller Personen mit Migrationshintergrund sind aus anderen europäischen Ländern Eingewanderte oder deren Nachkommen. Dies entspricht 13,9 Millionen Menschen, von denen 7,5 Millionen Wurzeln in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union haben. Die zweitwichtigste Herkunftsregion ist Asien. Die 5,1 Millionen aus Asien Eingewanderte und ihre Nachkommen machen 23 % der Menschen mit Migrationshintergrund aus; darunter haben 3,5 Millionen einen Bezug zum Nahen und Mittleren Osten. Knapp 1,1 Millionen Menschen (5 %) haben Wurzeln in Afrika. Weitere 0,7 Millionen Menschen (3 %) sind aus Nord-, Mittel- und Südamerika sowie Australien Eingewanderte und deren Nachkommen [5].

Von den 22,3 Millionen Personen mit Migrationshintergrund sprechen zu Hause 7,2 Millionen (32 %) ausschließlich und weitere 3,1 Millionen (14 %) vorwiegend deutsch. Dies entspricht zusam-

men knapp der Hälfte (46 %) aller Menschen mit Migrationshintergrund. Neben Deutsch sind die am häufigsten gesprochenen Sprachen Türkisch (8 %) gefolgt von Russisch (7 %) und Arabisch (5 %). Knapp die Hälfte (49 %) aller Personen mit Migrationshintergrund ist mehrsprachig und spricht zu Hause sowohl Deutsch als auch (mindestens) eine weitere Sprache. Dies trifft nur auf 2 % der Personen ohne Migrationshintergrund zu [6].

Die damit einhergehenden Besonderheiten der Bevölkerungsstruktur bedeuten eine größere kulturelle Vielfalt für Deutschland bei gleichzeitigen Herausforderungen für das Gesundheitswesen.

## Prävalenz für Deutschland

Das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, ist bezogen auf die einzelnen Migrantenpopulationen sehr unterschiedlich. Menschen aus Süd- und Zentralamerika, Nord- und Subsahara-Afrika, Vorder-, Mittel- und Südasien weisen teilweise sehr hohe Prävalenzen auf [7].

Zahlreiche europäische und amerikanische Studien bestätigen, dass Prävalenz und Inzidenz von Typ-2-Diabetes und die damit verbundene Mortalität bei Migranten meist höher sind als bei der einheimischen Bevölkerung [8]. Des Weiteren erkranken Migranten durchschnittlich 5–10 Jahre früher und häufiger an Typ-2-Diabetes – sowohl im Vergleich zur Bevölkerung ihrer Heimatländer als auch im Vergleich zur Bevölkerung in ihrer Wahlheimat [3, 9].

Eine aktuelle Metaanalyse zur Prävalenz bei ethnischen Minderheiten in Europa weist für Migranten aus Süd- und Zentralamerika ein um 30 % erhöhtes Risiko im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung auf. Dagegen liegt das Risiko bei Migranten aus dem Mittleren Osten und Nordafrika fast um das 3-Fache und bei Migranten aus Südasien nahezu um das 4-Fache höher [10–12].

Türkischstämmige Frauen in Schweden haben ein 3-fach höheres Diabetesrisiko im Vergleich zu schwedischen Frauen, wohingegen es bei Männern kaum einen Unterschied gibt. Dies gilt auch für das Hospitalisierungsrisiko aufgrund von Typ-2-Diabetes, wobei sich dieser Effekt bei der zweiten Generation abschwächt [13]. Eine in 7 europäischen Ländern für 30 Migrantengruppen durchgeführte Studie zeigt eine um 90 % bzw. 120 % höhere Diabetes-Mortalitätsrate für Männer und Frauen im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung [14]. Darüber hinaus haben Menschen mit Typ-2-Diabetes aus Asien, dem Nahen Osten und Subsahara-Afrika im Vergleich zu europäischen Populationen ein besonders hohes Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen: diabetische Retinopathie, Nephropathie und periphere Neuropathie [15].

Erhöhte Erkrankungsraten zeigen sich auch bei Schwangerschaftsdiabetes. Beispielsweise haben in Deutschland türkischstämmige Frauen eine 33 % höhere Gestationsdiabetes-Inzidenzrate im Vergleich zu einheimischen Frauen [16].

## Demografie für Österreich

Laut Statistik Austria leben in Österreich ca. 8,9 Millionen Menschen, davon insgesamt 2,24 Millionen Menschen mit Migrationshintergrund, um 51 900 mehr als 2017. Das macht einen Anteil von etwa 25,4 % aus [17]. Die Gruppe der Zuwanderer erster Ge-

neration umfasst ca. 1 528 000 Personen, jene der Zuwanderer zweiter Generation zählt ca. 542 000 Personen. Die größte Gruppe kommt aus Deutschland mit 217 000, gefolgt von 138 000 rumänischen Staatsangehörigen. Diese haben im Laufe des Jahres 2019 die serbischen (122 000) und türkischen Staatsangehörigen (117 600) überholt. Platz fünf belegt Bosnien und Herzegowina (96 600). Auf den Rängen sechs bis zehn finden sich die Staatsangehörigen Ungarns, Kroatiens, Polens, Syriens und Afghanistans. Zahlenmäßig stark vertreten in Österreich sind des Weiteren Migranten aus der Slowakei, der Russischen Föderation, Italien, Bulgarien, dem Kosovo und Nordmazedonien [17]. Seit Februar 2022 flüchten vermehrt Menschen aus der Ukraine nach Deutschland und Österreich. Daher wird die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe relevant werden.

## Prävalenz für Österreich

In Österreich wird die Gruppe der an Diabetes mellitus erkrankten Personen derzeit auf 515 000 bis 809 000 Menschen geschätzt (ca. 7–11 %). Die Summe inkludiert 368 000–515 000 ärztlich diagnostizierte Diabetesfälle (ca. 5–7 %) sowie geschätzte 147 000–294 000 Diabetiker (ca. 2–4 %). In der Gruppe der 0- bis 14-Jährigen wird für Österreich ein Anteil der Menschen mit Diabetes von etwa 0,1 % angenommen (ca. 1600 Kinder) [18]. Laut IDF (International Diabetes Federation) liegt die Diabetesprävalenz in Österreich bei 9,3 %. Bei den Migranten liegt die Prävalenz bei ca. 10–12 %, wobei von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Patienten ausgegangen wird [19]. In Wien konnte anhand einer Patientenbefragung eine Diabetesprävalenz von 10 % bei türkischen Migranten bestätigt werden. Jeder dritte Befragte hatte ein erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Diabetes zu erkranken [20]. Die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, ist bei Migranten im Vergleich zu einheimischen Österreichern bei den Männern 1,39-mal und bei Frauen 3,4-mal höher [21].

## Besonderheiten in der Diagnostik und Therapie von Migranten mit Diabetes

Migranten haben aufgrund des anderen kulturellen und individuellen Hintergrunds (Bildungsgrad, Grund und Dauer der Migration etc.) häufig auch ein anderes Verständnis von Gesundheit, Gesundheitsvorsorge, Krankheit – insbesondere chronischer Erkrankung – als die einheimische Bevölkerung. Das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit sowie den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren unterscheidet sich häufig vom Kenntnisstand einheimischer Patienten [22]. Zudem verändern sich sowohl Lebensstil als auch insbesondere Ernährungsgewohnheiten als Folge der neuen sozialen und ökonomischen Bedingungen. Des Weiteren spielen externe Risikofaktoren – strukturelle Deprivation – eine wichtige Rolle: Dazu zählen ortsspezifische (z. B. hohe Arbeitslosigkeit), psychosoziale (z. B. unsichere Arbeitsverhältnisse) und umweltbedingte (z. B. Lärm, Luftverschmutzung, Klimawechsel etc.) Faktoren [23].



Der kulturelle Hintergrund und in manchen Fällen die mangelnde Sprachkompetenz, Analphabetismus, niedriger sozioökonomischer Status sowie Schwierigkeiten im kulturellen Anpassungsprozess (Akkulturation) können daher den Zugang zu Vorsorge und Behandlung behindern. Dies zeigt sich auch in dem geringen Prozentsatz der Migranten, die eine Vorsorgeuntersuchung in Anspruch nehmen [24].

### Besonderheiten in der Diagnostik

Bei Eingewanderten und ihren Nachkommen können verschiedene Veränderungen den HbA<sub>1c</sub>-Wert beeinflussen oder verfälschen [25, 26].

**Ethnizität:** Der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert ist bei US-Amerikanern afrikanischer Herkunft höher als bei US-Amerikanern europäischer Abstammung. Gleiches gilt für Bevölkerungsgruppen aus Subsahara-Afrika im Vergleich zu europäischen Bevölkerungen [27–29]. Bei Erwachsenen in Südafrika sind Sensitivität und Spezifität von HbA<sub>1c</sub> zur Detektion eines Prädiabetes denkbar schlecht [30], sodass ein HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 6,0\%$  als neuer diagnostischer Grenzwert für diese Bevölkerungsgruppe vorgeschlagen wird [31].

Die Inuit haben signifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte als dänische Studienteilnehmer bei jedem gegebenen Nüchtern- und 2-h-Glukose-Wert und für jede Kategorie der Glukosetoleranz [32]. Weitere Forschung ist nötig, um die optimale ethnisch spezifische Schnittstelle für ein Screening zu finden [33].

Ursachen für die beobachteten ethnischen Unterschiede liegen unter anderem in häufig auftretenden hämatologischen Veränderungen bei diesen Bevölkerungsgruppen. Eisenmangel (ID) ist mit bis zu 2% erhöhtem HbA<sub>1c</sub>-Wert in Abwesenheit von Hyperglykämie assoziiert. Es ist zu empfehlen, die Eisenkonzentration bei der Interpretation des HbA<sub>1c</sub>-Werts in afrikanischen Populationen zu berücksichtigen [27, 34].

Hämoglobinopathien sind die häufigsten vererbten Einzelgenstörungen. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) tragen 5,2% der Weltbevölkerung eine Variante [35].

HbS (Sichelzellanlage) tritt gehäuft in Afrika, im Mittelmeerraum, im Nahen Osten und in Indien auf. Es resultiert eine Verkürzung der Erythrozyten-Überlebensdauer. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert kann aufgrund dieser verkürzten Lebensdauer falsch höher sein [35]. Aufgrund struktureller Veränderungen am Globin-Molekül können jedoch auch erniedrigte HbA<sub>1c</sub>-Werte gemessen werden [28].

HbE ist eine Hämoglobinvariante mit einer Mutation im Beta-Globin-Gen, die häufigste Hb-Variante in Südostasien. Statistisch und klinisch signifikant höhere Ergebnisse werden aufgrund des Vorhandenseins des HbE-Merkmals beobachtet [32].

HbB (Veränderungen im Beta-Globin-Gen):  $\beta$ -Thalassämien treten gehäuft im Mittelmeerraum, in Südostasien, Indien, China und dem Nahen Osten auf. Im südlichen Afrika hat jeder Dritte eine Form der  $\alpha$ -Thalassämie; in Südostasien sind es mehr als 60% der Bevölkerung [36]. Auch die G202A-Variante im X-chromosomal vererbten Gen der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) hat eine T-Allel-Frequenz von 11% bei Afroamerikanern und von bis zu 25% bei Bevölkerungsgruppen aus Subsahara-Afrika; sie geht einher mit einem absoluten Rückgang des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 0,81% Einheiten (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,66–0,96) pro Allel bei hemizygoten Männern und 0,68% Einheiten (95%-KI 0,38–

0,97) bei homozygoten Frauen im Vergleich zu homozygoten Trägern des A-Allels [34].

### Besonderheiten in der Therapie

Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Therapie abhängig von der kulturellen Zugehörigkeit unterscheidet. So zeigte eine Studie in UK, dass eine Therapieeskalation im Behandlungsverlauf bei Diabetes mellitus bei Menschen dunkler Hautfarbe und Südasien viel seltener erfolgt als bei der weißen Bevölkerung [37]. Die Ursachen dafür sind wissenschaftlich noch nicht hinreichend untersucht, es ist aber von einer multifaktoriellen Begründung auszugehen. Ein wichtiger Faktor scheint die mangelhafte dauerhafte ärztliche Betreuung zu sein. Die Häufigkeit der Verordnung von SGLT2-Inhibitoren ist gewachsen, wobei die Häufigkeit der Anwendung und der Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Krankheiten gering blieb. Bei der dunkelhäutigen Bevölkerung, weiblichem Geschlecht und geringerem Haushaltseinkommen wurde das Mittel weniger verordnet [38].

Weitere Ergebnisse legen nahe, dass eine standardisierte Versorgung bestehende ethnische Ungleichheiten bei Typ-2-Diabetes-assoziiierter chronischer Nierenerkrankung (CKD) verringern kann [39]. So wurde zwar ein beschleunigter Rückgang der glomerulären Filtrationsrate bei Menschen nicht-europäischer Herkunft festgestellt, die bereits Proteinurie und Bluthochdruck aufwiesen [40]. Allerdings konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden, dass Teilnehmer afrikanischer Herkunft seltener CKD entwickelten als europäische Teilnehmer, obwohl beide Gruppen ähnlich häufig Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie und Nierenversagen zeigten [39]. Die Autoren führen das auf die aktive Überwachung der Nierenfunktion zurück und betonen, dass jüngere Erwachsene am meisten von den Maßnahmen profitieren können [40].

Daten aus dem Jahr 2019 zeigen, dass die Nutzung von Systemen zur kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGM) bei Patienten ohne Migrationshintergrund 30% häufiger ist als bei solchen mit Migrationshintergrund [41]. Als Ursache werden fehlende Sprachereinstellungen der genutzten CGM-Systeme für die Sprachen der größten Einwanderungsgruppen in Deutschland genannt. Eine Erweiterung des Sprachangebots um Türkisch, Russisch und Arabisch wäre sehr sinnvoll. Weiterhin scheint die monatliche Zuzahlung in Höhe von ca. 10,-€ eine Hürde für die Nutzung von CGM-Systemen und Flash-Glukose-Systemen in Deutschland zu sein. In Österreich ist die Nutzung abhängig von der Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

### Besonderheiten in der Substanzauswahl

Für pharmakologische Hintergrundinformationen der im Folgenden genannten Medikamente wird auf die Fachliteratur bzw. Fachinformation verwiesen. An dieser Stelle wird lediglich auf die aus Studien bekannten migrationsmedizinischen Unterschiede eingegangen.

**Metformin:** Die Wirksamkeit kann bei Asiaten infolge von Genpolymorphismen vermindert sein [42, 43].

**DPP-4-Hemmer:** Ein systematisches Review ergab, dass DPP-4-Hemmer bei Japanern stärker wirksam sind als bei Nichtjapanern

sowie generell bei Asiaten stärker wirksam sind als bei Nichtasiaten [42, 44].

**GLP1-Analoga:** In einer Metaanalyse (15 Studien) konnte gezeigt werden, dass GLP1-Analoga den HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Asiaten stärker senken als bei Nichtasiaten [45]. Die pharmakokinetischen Daten von Dulaglutid unterscheiden sich nicht abhängig von Ethnizität, Gewicht, Geschlecht und Alter [46]. Die Semaglutide-Behandlung führt zu einer gleichmäßigen HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung ohne Unterschiede in der Herkunft oder Ethnizität (Sustain-post-hoc-Analysen) [47].

**SGLT2-Hemmer:** In der Subgruppe der Menschen aus Asien mit Diabetes mellitus Typ 2 ergaben sich in der EMPA-REG-Studie die gleichen positiven Effekte (v. a. eine Reduktion von Inzidenz und Progredienz der Nephropathie) wie in der restlichen Studienpopulation. Auch für Menschen afrikanischer Herkunft fanden sich keine signifikanten Unterschiede [48].

**Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose):** In einer Metaanalyse gab es zwischen Asiaten und Nichtasiaten keine Unterschiede bei der HbA<sub>1c</sub>-Senkung [42].

**Insulin:** Eine Metaanalyse zeigte bei Asiaten unter Insulintherapie (Glargin) eine geringere HbA<sub>1c</sub>-Senkung als bei Nichtasiaten, wobei in Bezug auf Hypoglykämie und Nüchternblutglukose keine Unterschiede bestanden [42].

## Behandlung von Menschen mit Migrationshintergrund und Diabetes in der Praxis

### Allgemeine Rahmenbedingungen

Ziele bei der Behandlung von Menschen mit Migrationshintergrund und Diabetes sind die Ermöglichung eines optimalen Wissenstransfers und die Stärkung der Eigenverantwortung der Patienten. Um die Kenntnisse über den Diabetes mellitus, die Folge- und Begleiterkrankungen sowie den Zusammenhang zwischen der Erkrankung, Ernährung und Lebensstil zu verbessern, sind entsprechende Informationsveranstaltungen sinnvoll. Ansatzpunkte dafür finden sich in den jeweiligen Gemeinschaften (Communities) unter Einbeziehung aller beteiligten Interessengruppen (z. B. Kulturvereine, Religionsgemeinschaften, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften, Medien).

Im stationären und ambulanten Bereich – vor allem in diabetologischen Schwerpunktpraxen – ist ein kultursensibles Vorgehen mit entsprechend geschultem Personal (mit speziellem Wissen und Verständnis für den kulturellen Einfluss auf die Behandlung) eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg.

Bei bestehender Sprachbarriere kann, wenn möglich, ein muttersprachliches, dem Bildungsstand und den Lebensgewohnheiten angepasstes Schulungs- und Behandlungsangebot bereitgestellt werden.

Interkulturelle Inhalte sollten bei der Aus-, Weiter- und Fortbildung der Angehörigen von Gesundheitsberufen (Ärzten, Diabetesberatern, Diabetesassistenten, Diätassistenten, Ernährungsberatern, Pflegepersonal etc.) eingebracht werden. Zudem empfiehlt es sich, bikulturelles und mehrsprachiges Personal verstärkt in Gesundheitsdiensten auszubilden und zu fördern. Bei der Anamnese und der Therapie ist es wichtig, die biopsychosozialen Einflussfak-

toren zu berücksichtigen und somit die religiös bedingten Einstellungen sowie interfamiliäre und gesellschaftliche Hierarchien im Blick zu haben (► **Abb. 1**).

### Sprache

Die Verständigung im Rahmen der Behandlung sollte in einer Sprache (Behandlungssprache) erfolgen. Wenn nötig oder möglich, sollte das Dolmetschen durch Fachdolmetscher oder Sprach- und Kulturmittler erfolgen.

Kinder als Übersetzer sind in der Regel ungeeignet. Sollte kein professioneller Dolmetscher zur Verfügung stehen, können unter Einschätzung der Lage auch erwachsene Angehörige miteingebunden werden. Es empfiehlt sich, die Kommunikation mit klaren, einfachen, kurzen Sätzen und allgemeingültigen Begriffen zu gestalten. Es kann gegebenenfalls auf eine andere Sprache (auch Umgangssprache) ausgewichen werden oder medizinisches Personal mit entsprechenden Sprachkenntnissen unter Berücksichtigung der Schweigeverpflichtung mit einbezogen werden.

Zum Vorgehen beim Arzt-Patienten-Gespräch mit und ohne Dolmetscher sind die nachstehend abgebildeten DocCards als praktische Orientierungshilfe zu empfehlen (siehe unter DDG-Arbeitsmaterialien DocCards <http://migration.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/arbeitsmaterialien/doccards.html>) (► **Abb. 2, 3**).

In ihrem Leitfaden über Patientenrechte weisen das Bundesministerium für Gesundheit und das Bundesministerium für Justiz darauf hin, dass jeder Patient das Recht auf adäquate Verständigungsmöglichkeiten und eine angemessene Aufklärung und Beratung sowie auf eine sorgfältige und qualifizierte Behandlung hat. Es wird jedoch nicht auf die Finanzierung eines professionellen Dolmetschereinsatzes eingegangen (► **Abb. 4**). Die in ► **Abb. 4** gezeigten rechtlichen Rahmenbedingungen sind nicht für Österreich gültig.

Die Bedeutung von Online-Übersetzungsdiensten wächst auch im Gesundheitswesen. Derzeit können bis > 100 Sprachen über Webseiten oder Apps übersetzt werden. Die Nutzung dieser Hilfsmittel im Gesundheitswesen ist wenig erforscht und es gibt sehr viele Qualitätsunterschiede in der Übersetzung. Studien belegen eine starke Variabilität in der Genauigkeit der Übersetzung medizinischer Inhalte. Während die Genauigkeit für romanische Sprachen mit 80 % am höchsten liegt, zeigt sich für slawische Sprachen ca. 60 % Genauigkeit. Für afrikanische und asiatische Sprachen erreicht sie jedoch nur 40–50 % [49].

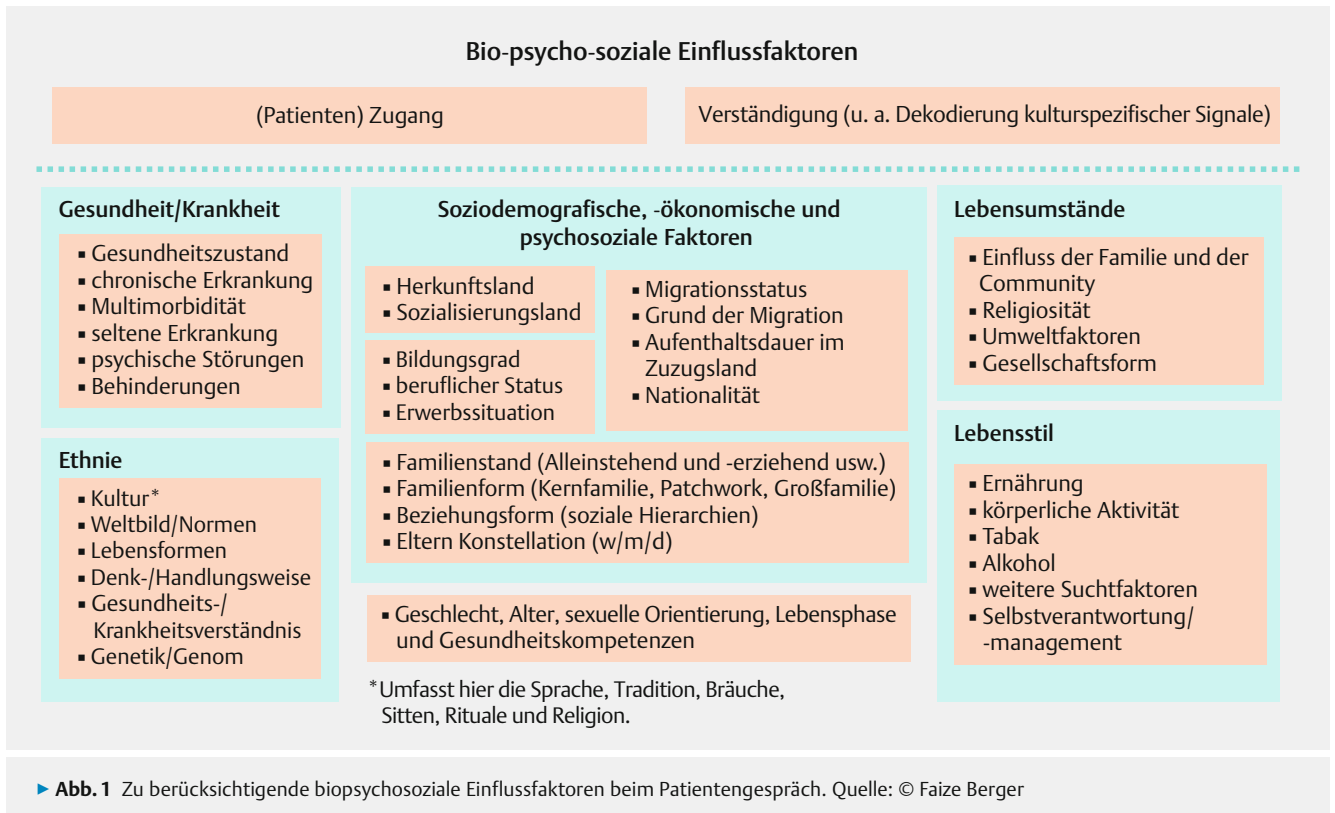
Für die Zukunft ist eine rasche Weiterentwicklung der Apps und Webseiten für den medizinischen Bereich zu erwarten. Zu den häufig genutzten Online-Übersetzer-Diensten zählen:

- Google Translator (App oder Webseite)
- Bing (App und Webseite)
- MediBabble (App für medizinische Übersetzung)
- Canopy Speak Medical Translation (App für med. Übersetzung)
- CALD Assist (App speziell für Gesundheitspersonal)
- Naver Papago Translate (App)
- SayHi Translate (App)

Auch existieren bereits Geräte für Simultanübersetzung.

Telefondolmetscherdienste ermöglichen eine bessere Arzt-Patienten-Kommunikation, wenn Patienten und Ärzte unter-

## Bio-psycho-soziale Einflussfaktoren



schiedliche Sprachen sprechen. Dennoch kann es sein, dass der Dolmetscher den Patienten physisch sehen muss, um den Arzt besser beraten zu können. Zu diesem Zweck sollten Dolmetscherdienste, die Videokonferenzen nutzen, weiter ausgebaut werden [50].

### Ernährung

Unterschiedliche Kulturen und Regionen haben zum Teil sehr individuelle Essgewohnheiten.

Esskultur wird von geografischen, historischen, soziologischen, ökonomischen und psychologischen Merkmalen einer Gesellschaft geformt und von den entsprechenden Mitgliedern einer bestimmten Gemeinschaft geteilt. Kultur stellt eine grundlegende Determinante zu „was wir essen“ dar [51].

Migranten haben häufig ein anderes Ernährungsverhalten als Einheimische. Sie bevorzugen teilweise andere Lebensmittel, ernähren sich häufig vermehrt von Kohlenhydraten, haben andere Mahlzeitenkonzepte, ein anderes Portionsverständnis sowie andere Essenszubereitungsformen und Lebensmittelkombinationen. Ihre Ernährungskonzepte beruhen in der Regel auf der eigenen traditionellen Küche, persönlichen Gewohnheiten, und sie übernehmen auch die Essgewohnheiten der einheimischen Bevölkerung; oft resultiert eine neue „Mischküche“ [52, 53]. Nicht selten werden spezielle Lebensmittel aus den Heimatländern besorgt. Migranten aus einigen Kulturen können beim Kochen mit den Gewichtsangaben in hiesigen Rezepten wenig anfangen.

Menschen haben eine hoch variable postprandiale Glukoseantwort auf identische Nahrungsmittel. Eine individualisierte kultursensible

Beratung verbessert die Compliance [54] und wird als Maßnahme für Gewichtsverlustinterventionen gut angenommen [55].

In diesem Kontext spielen das Fasten im Ramadan – religiös beeinflusste Speisenauswahl und Fastenvorschriften (siehe unten) –, die Schwangerschaft und die Schichtarbeit eine besondere Rolle.

Im Praxisalltag ist das Wissen um die Hauptkohlenhydratlieferanten und in welcher Form und wann die Kohlenhydrate gegessen werden unentbehrlich. Das nachstehende Praxis-Tool zur Ernährung (► **Tab. 1**) von Migranten soll eine erste Information und Hilfestellung geben. Eine pragmatische regionale Aufteilung mit Angaben zur gängigen Küche stellt die Basis dar. Neben der Art (warm/kalt) und der Zahl der Mahlzeiten werden die Hauptlieferanten für Kohlenhydrate und weitere regionale Besonderheiten vorgestellt.

Die Küchen sind weltweit vielfältig, und regional ist ebenso eine große Verschiedenheit vorzufinden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass bestimmte Getränke inzwischen weltweit in viele Esskulturen vorgedrungen sind, beispielsweise Softdrinks, Energydrinks, mit Süßstoff angereicherte Getränke und einige Biersorten.

### Schulungen und Schulungsmaterial

Sowohl kultursensible Einzelschulungen als auch zielgruppenadaptierte Gruppenschulungen ermöglichen eine effektive Kommunikation von Informationen über Diabetes mellitus, dessen Folge- und Begleiterkrankungen, Wahrnehmung der Hypo- und Hyperglykämien sowie Therapie.

Therapien, die auf die kulturellen Bedürfnisse der Studienteilnehmer von randomisierten kontrollierten Studien zugeschnitten

fit for  
**DIVERSITY SKILLS**
**Erfolgreiche Arzt-Patienten-Gespräche  
 trotz Sprachbarrieren - gewusst, wie!**
**VORAB**

- ✓ Klären Sie mit dem Patienten\*, in welcher Sprache Sie miteinander kommunizieren können

**SPRACHE**

- ✓ Formulieren Sie kurze und **einfache, aber vollständige Sätze**
- ✓ Sprechen Sie langsam und betont, aber nicht zu laut
- ✓ Verwenden Sie einfache Wörter
- ✓ Benennen, aber umschreiben Sie anschließend Fachwörter

**KÖRPERSPRACHE**

- ✓ Setzen Sie **verstärkt mimische und gestische Mittel** ein
- ✓ Achten Sie verstärkt auf eine freundliche, **positive Körpersprache**
- ✓ Achten Sie verstärkt auf Mimik, Gestik und Körpersprache der Patientin

**VERSTEHEN**

- ✓ **Visualisieren Sie** wenn möglich Ihre Aussagen mit Zeichnungen
- ✓ Bitten Sie die Patientin an relevanten Stellen (mindestens zu Gesprächsende!) **zusammenzufassen**, was sie verstanden hat

Für den Bedarf in einem Gespräch mit Dolmetscher liegt eine separate DocCard vor



Praxisempfehlung der DDG



\* Männliche und weibliche Formen werden abwechselnd verwendet, wobei das jeweils andere Geschlecht stets mitgemeint ist.

► **Abb. 2** DocCard – Sprachbarrieren.

 fit for  
**DIVERSITY SKILLS**
**Erfolgreiche Arzt-Patienten-Gespräche  
 mit Dolmetscher – gewusst, wie!**
**Vor dem Gespräch:**

- Informieren Sie die Dolmetscherin\* über:
  - ✓ Inhalt, Ziel und geschätzte Dauer des Gesprächs
  - ✓ Die Notwendigkeit einer möglichst **wortwörtlichen** und **vollständigen** Übersetzung
  - ✓ ohne eigene Interpretationen, auch wenn Patienten-Außerungen unangenehm, unlogisch oder unpassend erscheinen
  - ✓ mit der Übersetzung eigener Nachfragen
  - ✓ mit der Übersetzung von Kommentaren wie „Ich frage mich, ob...“, „Sie scheinen auf mich den Eindruck zu machen, als...“
  - ✓ mit der Übersetzung emotionaler Ausdrücke und Färbungen
- ✓ Die Wichtigkeit, stets in der Ich-Form zu übersetzen
- ✓ Die Möglichkeit, bei Verständnisproblemen jederzeit nachzufragen
- ✓ Die Möglichkeit, sich ggf. Notizen zu Namen, Zahlen, Details zu machen
- ✓ Die Schweigepflicht, der auch der Dolmetscher unterliegt

**Im Gespräch:**

- ✓ Stellen Sie **nicht nur sich selbst**, sondern auch Dolmetscherin und Patientin einander namentlich vor
- ✓ Informieren Sie den Patienten, dass auch der Dolmetscher der Schweigepflicht unterliegt

Für den Bedarf in einem Gespräch ohne Dolmetscher liegt eine separate DocCard vor



► **Abb. 3** DocCard – Dolmetschen.

- ✓ Halten Sie **Augenkontakt** mit der Patientin, auch wenn der Dolmetscher spricht
- ✓ Sprechen Sie den Patienten stets **direkt** an, reden Sie nie in der dritten Person über ihn
- ✓ Setzen Sie verstärkt mimische und gestische Mittel ein Formulieren Sie **klare**, deutliche und vollständige Sätze
- ✓ Stellen Sie nur eine oder wenige Fragen auf einmal, geben Sie nur **wenige Informationen auf einmal**
- ✓ Halten Sie nach dem Übersetzen der Patienten-Antworten jeweils **Pausen** aus, um ggf. Patienten-Fragen abzuwarten
- ✓ Fragen Sie bei dem Patienten nach, wenn gedolmetschte Patienten-Außerungen für Sie keinen Sinn ergeben oder scheinbar nicht zu Ihren Fragen passen
- ✓ Gehen Sie direkt auf den Patienten ein, wenn er etwas in Ihrer Sprache zu verstehen scheint
- ✓ Bitten Sie die Patientin an relevanten Stellen (mindestens zu Gesprächsende!) **zusammenzufassen**, was sie verstanden hat

**Nach dem Gespräch:**

- ✓ Erkundigen Sie sich bei dem Dolmetscher, ob er den Eindruck hatte, dass die Patientin dem Gespräch folgen und alles verstehen konnte
- ✓ Bitten Sie den Dolmetscher um ein kurzes Feedback zu Ihrer Gesprächsführung
- ✓ Geben Sie der Dolmetscherin ein kurzes Feedback zu ihrer Arbeit (auch zu ggf. problematischen Gesprächsphasen)
- ✓ Bedanken Sie sich bei dem Dolmetscher für seine Unterstützung



Info Film

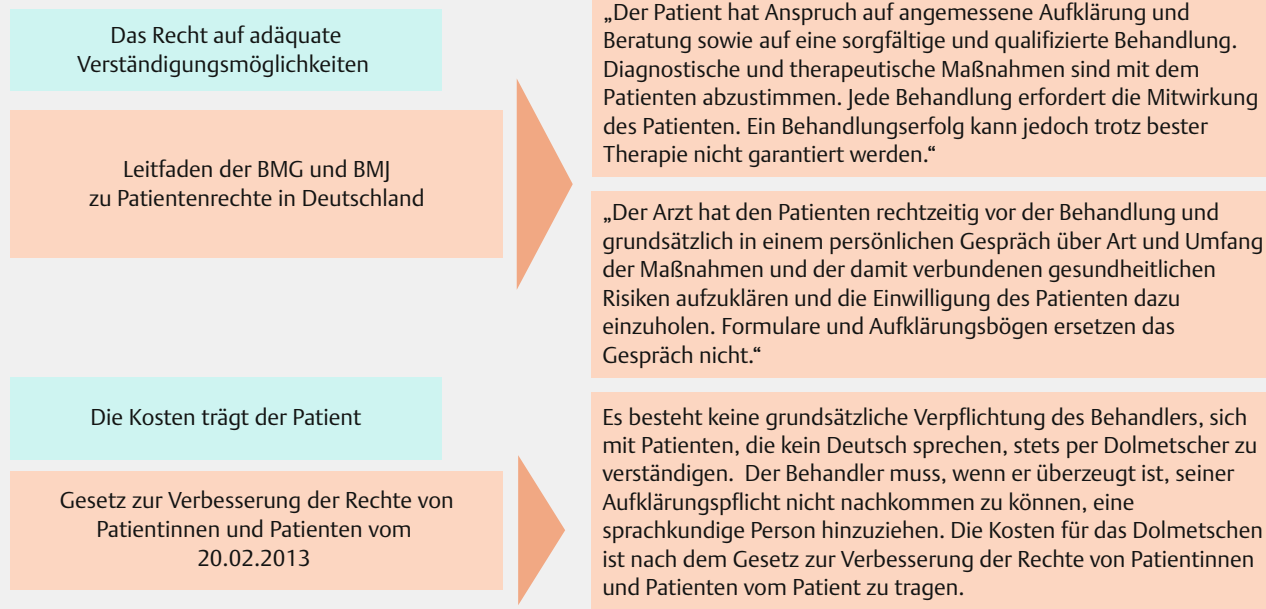


Praxisempfehlung der DDG

\* Männliche und weibliche Formen werden abwechselnd verwendet, wobei das jeweils andere Geschlecht stets mitgemeint ist.

## Rahmenbedingungen

- Die Aufklärungspflichten von Behandelnden sind im § 630e BGB geregelt.
- Der Leitfaden der BMG und BMJ soll die Leistungserbringer informieren.



► **Abb. 4** Rahmenbedingungen für die Aufklärung von Patienten und Leistungserbringern anlehnend an den Leitfaden der BMG und BMJ zu Patientenrechten in Deutschland 2005 [Quelle für den Leitfaden: Bundesministerium für Gesundheit und Bundesministerium für Justiz (2007): Patientenrechte in Deutschland, Leitfaden für Ärztinnen/Ärzte. Berlin. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/uploads/publications/BMG-G-G407-Patientenrechte-Deutschland.pdf> [Stand: 20.09.2015]] und Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9, S. 277–282]. BMG: Bundesministerium für Gesundheit, BMJ: Bundesministerium für Justiz.

sind, belegen eine Reduktion von HbA<sub>1c</sub>- und Körperfett-Werten [56].

Schulungsmaterialien mit kultursensiblen Beispielen sollten mindestens in den jeweiligen Muttersprachen und optimalerweise bilingual zur Verfügung stehen.

Nicht nur, um die illiteraten Menschen mit Diabetes zu erreichen, sondern um eine effektive Schulung durchzuführen, ist die Verwendung von Piktogrammen, Abbildungen, Symbolen, Demonstrationsutensilien, insbesondere von Pen-Nadeln, Teststreifen, Applikatoren, Blutzuckermessgeräten etc. zu empfehlen. Es soll bei Bildern von Speisen u. Ä. darauf geachtet werden, in Portionsgröße zu arbeiten. Bei Illiteraten ist der Einsatz von Blutzuckermessgeräten mit großem Display bzw. von sprechenden Messgeräten zu empfehlen (auch in Fremdsprachen erhältlich). Zurzeit gibt es allgemein zur Diabetestechnologie im Kontext Migration kaum Schulungsmaterialien. Die Gebrauchsanweisungen der Geräte können den Bedarf an Schulungsmaterialien nicht ersetzen.

Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG ist eine Auswahl von fremdsprachigen Informations- und Schulungsmaterialien zusammengestellt. Des Wei-

teren hat die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Migranten der DDG entsprechende Institutionen aktiv zusammengebracht, um für die Behandler professionelle kultursensibel angepasste Arbeitsmaterialien zur Ernährungsberatung bei Diabetes mellitus vorlegen zu können.

Die Kommunikationsstrategien und Schulungen sollen auf eine vulnerable Gruppe und/oder das Geschlecht zugeschnitten sowie an alle bekannten Hindernisse angepasst sein. Dabei spielen Familie und Freunde eine große Rolle. So ist es beispielsweise denkbar, Familienmitglieder in Koch- oder Bewegungskurse einzubeziehen [57]. In Schweden wurde ein kulturell angepasstes Diabetes-Schulungsmodell entwickelt, das die individuellen Überzeugungen der Teilnehmer zu Gesundheit und Krankheit, ihr Wissen über Diabetes und ihre Erfahrungen mit Selbstversorgung aufgreift [58]. Tatsächlich scheinen Lebensstil-Interventionen bei Migrantengruppen und ethnischen Minderheiten nur mäßig wirksam bei der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes [57]. Auch neuere systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analysen stellen fest, dass Lebensstil-Interventionen mit Peer-Unterstützung positive Auswirkungen auf klinische Ergebnisse wie den HbA<sub>1c</sub>-Wert sowie auf das Wissen und die Praktiken des Diabetes-Selbstmanagements haben [59].

## Schwangerschaft – Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Bei Frauen mit Migrationshintergrund tritt GDM überdurchschnittlich häufig auf [60]. Migrantinnen oder allgemein Frauen mit Migrationshintergrund bilden jedoch in ihrer Gesamtheit aufgrund der großen Heterogenität keine einheitliche Risikogruppe im engeren Sinne für GDM. Der Umfang des Einflusses ist abhängig von der Prävalenz der einzelnen Risikofaktoren, von der jeweiligen Ethnie sowie der konkreten Migrationssituation [61].

Eine retrospektive Analyse, die in Österreich durchgeführt wurde, zeigt deutlich die Unterschiedlichkeit der einzelnen Migrantinnenpopulationen im Zusammenhang mit GDM. Zwischen 2013 und 2015 erhobene Daten von 3293 Schwangeren einer Universitätsklinik wurden unter Berücksichtigung des Geburtslandes ausgewertet. Das GDM-Risiko für türkische zugewanderte Frauen war ungefähr doppelt so hoch im Vergleich zum Risiko von Schwangeren, die in Österreich geboren waren. Ein ca. 1,5-fach höheres Risiko gegenüber Einheimischen zeigte sich bei Frauen aus Rumänien, Ungarn und Nordmazedonien [60].

Risikofaktoren, die die Entstehung von GDM begünstigen, wurden bei Migrantinnen aus der Türkei, dem Nahen und Mittleren Osten sowie aus Afrika deutlich häufiger beobachtet als bei Frauen, die in Österreich geboren wurden, oder bei Migrantinnen aus anderen europäischen Ländern. Dazu gehören das genetisch bedingte höhere Risiko, im Lauf des Lebens an Typ-2-Diabetes zu erkranken, Übergewicht/Adipositas, eine höhere Parität und ein höheres GDM-Risiko. Ähnlich verhält es sich mit der Wahrscheinlichkeit, im Lauf des späteren Lebens einen manifesten Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln.

GDM ist mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten und Kaiserschnitt-Entbindungen verbunden, während Migranten unabhängig von GDM ein höheres Risiko für alle betrachteten Komplikationen aufweisen. Der Anstieg all dieser Risiken, einschließlich Makrosomie oder Large for Gestational Age (LGA) bleibt jedoch marginal, wenn Frauen mit GDM mehr Aufmerksamkeit durch das Gesundheitssystem und eine gleichwertige Behandlung erhalten [62].

Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status und Migrationshintergrund haben häufig Schwierigkeiten, die Anforderungen an das GDM-Selbstmanagement zu verstehen. Um die Einhaltung von Therapieplänen zu verbessern, benötigen sie Bildungs- und Unterstützungsdienste, die kulturell angemessen sind und auf ein geringes Maß an Alphabetisierung abzielen [63].

### Adipositas/Übergewicht

Bei bestimmten Migrantinnenpopulationen – insbesondere bei Frauen aus dem Mittleren Osten, der Türkei sowie Nord- und Südafrika – haben zahlreiche Studien eine deutliche Prävalenz für Übergewicht und Adipositas ermittelt. Für Schwangere aus der Türkei und Nordafrika zeigte eine französische Geburten-Kohorten-Studie mit 18 000 Frauen ebenfalls ein deutlich höheres Risiko für Übergewicht/Adipositas und GDM. Frauen aus Osteuropa und Asien hingegen haben demnach ein niedrigeres Gewichtsrisiko, aber dennoch ein höheres Risiko, einen GDM zu entwickeln, als Schwangere ohne Migrationshintergrund [64].

Eine bereits präkonzeptionelle Betreuung der Migrantinnen senkt das Komplikationsrisiko.

### Ernährung

Der Ernährung kommt in der Schwangerschaft gepaart mit kulturellen und traditionellen Besonderheiten eine gesteigerte Bedeutung zu. Beispielsweise ist häufig die Denkweise zu beobachten, Schwangere sollen „für zwei essen“. Meistens wird es bewusst unterstützt, den Schwangerschaftsgelüsten nachzugeben.

Es ist daher unbedingt wichtig, vor allem mit Migrantinnen, die aus Risikoregionen stammen, im Kontext einer geplanten oder bereits bestehenden Schwangerschaft eine kultursensible Schulung durchzuführen, einen individuellen Ernährungsplan zu entwickeln und dessen Umsetzung und Anpassung eng zu begleiten. Zur Orientierung sowie als erste Hilfestellung bezüglich der Hauptkohlenhydratlieferanten in der jeweiligen Heimatküche kann das Praxistool zur Ernährung (► **Tab. 1**) dienen.

### Vitamin-D-Mangel

Die Sonneneinstrahlung ist im Herkunftsland für Menschen aus Afrika, dem Nahen und Mittleren Osten sowie dem indisch-asiatischen Raum sehr stark, und sie sind in der Regel nach einer Migration nach Europa hinsichtlich des Vitamin-D-Status unterversorgt. Die Studienergebnisse zur Auswirkung eines Vitamin-D-Mangels auf die GDM sind zwar nicht eindeutig [65]. Generell stellt ein Vitamin-D-Mangel aber ein vermeidbares Gesundheitsrisiko dar.

Daher sollte insbesondere bei schwangeren Migrantinnen aus den o. g. Regionen der Vitamin-D-Status erhoben und an eine Risikominimierung ggf. durch Substitution gedacht werden.

### Stillen

Das Stillen des Neugeborenen für mindestens 3 Monate mindert das Diabetes-mellitus-Risiko der Mutter [66]. Die WHO empfiehlt daher, mindestens 6 Monate lang voll zu stillen. „Erste Analysen des in KiGGS erhobenen Stillverhaltens zeigen, dass Kinder mit Migrationshintergrund häufiger und auch länger gestillt werden als jene ohne Migrationshintergrund. Mit einem Anteil von 88,1 bzw. 79,3 % wurden sowohl russlanddeutsche Kinder als auch Kinder türkischer Herkunft häufiger gestillt als Kinder ohne Migrationshintergrund (76,2 %). Dass lediglich 3 Viertel der Kinder, die unter ‚sonstige‘ Migranten zusammengefasst sind, Muttermilch erhielten, verweist eindrücklich auf die Heterogenität innerhalb der Migrantinnenpopulation“ [67].

Migrantinnen sollten, insbesondere bei Übergewicht/Adipositas, zum Stillen über mindestens 6 Monate motiviert werden.

### Behandlungen mit Antibiotika

Eine Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft führt in der Postnatal-Periode zu gestörter Ausbildung des Mikrobioms im Neugeborendarm [68]. Vor allem bei den Frauen, die seit 2015 nach Deutschland geflüchtet sind, ist anzunehmen, dass sie möglicherweise im Vergleich zu den einheimischen Frauen mit und ohne Migrationshintergrund häufiger einer Antibiotikatherapie ausgesetzt waren. Zum einen trägt die oben beschriebene Gruppe häufiger multiresistente Keime, die ein Indikator für Anti-

► **Tab. 1** Praxis-Tool zur Ernährung. Diese Tabelle ersetzt nicht die leitliniengerechten Empfehlungen für Ernährung.

Zuordnung	Mahlzeiten k = kalt w = warm	Hauptmahlzeit	Haupt-Kohlenhydratlieferanten	Getränke	Besonderheiten
<b>Mediterrane Küche</b>					
z. B. Türkei, Mittelmeerküste, Griechenland, Spanien, Frankreich, Italien, Israel [103, 104]	k-w-w	abends (relativ spät)	Weizenbrot (Fladen-/Sauerteigbrot), Nudeln, Reis, Bulgur, Polenta (Italien), Kartoffeln	Tee (getrunken mit oder ohne Zucker), Kaffee + Milch + Zucker, Mocca + Zucker, Wein (ab mittags), Alkohol mit Meze/Tapas	Ayran = Joghurtgetränk, hauptsächlich Joghurtsoßen (TR), viel Gemüse, viel Obst (frisch und getrocknet), Nüsse, Teigwarenspezialitäten (Pizza, Croissant, Börek, Pita etc.), Fisch*, Helva (gestülzte Sesampaste), religionsbedingt koschere und halal-Zubereitungen Fette: meist Olivenöl
<b>Balkanküche (südosteuropäisch)</b>					
z. B. Bulgarien, Serbien, Kosovo, Montenegro, Albanien, Bosnien-Herzegowina, Slowenien, Kroatien, Rumänien, Ungarn	k-w-w	abends	Weizenbrot, Kartoffeln, Reis, Teigwarenspezialitäten (Teigtaschen, Burek)	Tee (getrunken mit oder ohne Zucker), Kaffee	ähnlich der mediterranen Küche, fettbetont, sehr viel Fleisch* und Soßen, süßes Hefebrot (Povitica, Kolachki), Polenta, Knödel (Rumänien, Ungarn), als Nachtmisch Pudding
<b>Osteuropäische Küche</b>					
z. B. Russland, Polen, Baltikum [108]	k-w-w	mittags und abends	Roggenbrot, Buchweizen (Kasha, Blinis), Knödel, Reis, Teigtaschen, Kartoffeln, Weizenbrot	Tee (getrunken mit Zucker, Honig, Milch oder Marmelade), Wein, Wodka, Weinbrand	fetthaltig, zum Frühstück mit Milch zubereiteter Grieß-/Häferfrei, viel Eintopf mit Fleischbrühe, viel Soßen, Suppen mit Hauptbestandteil Kartoffeln, mit Kondensmilch zubereitete Süßspeisen
<b>Orientalische Küche</b>					
z. B. Iran, Afghanistan, Syrien, arabische Mittelmeerländer, Südost-Anatolien [103, 107]	k-w-w	abends (relativ spät)	Reis, Weizenbrot, Hülsenfrüchte (vor allem Kichererbsen)	Tee (schwarzer, grüner und Apfeltée) und Kaffee (i. d. R. gesüßt mit viel Zucker oder Honig)	Obst: Granatapfel (Frucht und als Sirup), Datteln, Feigen, Teigwarenspezialitäten herzhalt (wie Börek) und süß (wie Baklava), Nachtmisch: Knefeh (Weizenteig mit Käse, Rosennasser und Zuckersirup), Baklava, Halawa (gestülzte Sesampaste), viele Kräuter, kein Schweinefleisch, Reisgerichte z. T. mit Fadennudeln, Tahin (Sesampaste), Humus (Kichererbsenpaste), Nüsse Fette: Olivenöl, Butter, Schafschwanzfett (Delikatesse)
<b>Nordafrikanische Küche</b>					
z. B. Marokko/Maghreb, Mauretanien [105]	w-w-w	abends	Weizenbrot, Reis, Kartoffeln (in Tajjine), Hülsenfrüchte (Kichererbsen/Humus), Couscous, Shombi (Milch, Reis oder Mais am Abend), Baghrir (Grieß mit Honig oder Zucker zum Frühstück), Makroudh (Grieß mit Dattelfüllung)	Säfte, Minztee + Zucker	Haria Suppe (u. a. mit Reis oder Fadennudeln, serviert mit Datteln), Shombi (Milch, Reis oder Mais/abends), Tajjine mit karamelisierten Früchten (Tajjine Lahlou), Obst, Fleisch*, Fisch* Fette: Olivenöl, Arganol und Butter

▶ Tab. 1 (Fortsetzung)						
Zuordnung	Mahlzeiten k = kalt w = warm	Hauptmahlzeit	Haupt-Kohlenhydratlieferanten	Getränke	Besonderheiten	
<b>Afrikanische Küche (ohne Nordafrika)</b>						
Länder Subsahara-Afrikas	w-w-w	abends	Yams (Stärkelieferant), Kochbananen, Süßkartoffeln, Kartoffeln, Maniok, Hirse	Hirsebier, Magueu (fermentierter Maisbrei), Bier, Zuckerröhrenschnaps, Kaffeelikör, aber auch Wein	Fufu (ein zäher Brei aus verschiedenen Zutaten wie Kochbananen, Süßkartoffeln, Mais, Maniok und/oder Yams), Curry mit Fleisch, Früchten, Fisch*, viel Fleisch*, Koeksister (frittiertes, durch einen speziellen Sirup gezogenes und getrocknetes Gebäck als Nachtisch), Maroelas (die säuerlich schmeckenden Früchte des Marula-Baums)	
<b>Ostasiatische Küche</b>						
z. B. Philippinen, Indonesien, Japan, China [106, 108]	w-w-w	mittags und abends	Reis (u. a. Sushi), Reismüdeln (Thai), Eiermüdeln (Indonesien), Weizen, Weizennudeln (Udon), auch von Buchweizen, Mungbohnen oder Süßkartoffeln	Tee, Reiswein	süß-saure Soßen, viele Sojabohnenprodukte, wenig Milchprodukte in China, Japan und Südkorea, zu jeder Mahlzeit Kurzkornreis, viel (auch roher) Fisch*, frisches Gemüse, kurz zubereitet, Suppen	
<b>Südasiasiatische Küche</b>						
z. B. Indien, Sri Lanka, Pakistan [107]	w-w-w	mittags	Reis, Weizenbrot (Nan, Chapati), gefüllte Teigtaschen (Röti)	(Mango-)Lassi (dickflüssiges und süßes Joghurtgetränk), Tee mit Milch und Honig/Zucker (Chai)	scharfes Essen, starke Gewürze, Kokosmilch, viel Frittiertes und Paniertes, Joghurtsoßen, Hülsenfrüchte (u. a. Dal), Tee + Milch + Zucker, Früchte eingelegt (Rayta, Pachadi), milchbasierte Desserts	
<b>Südamerikanische Küche</b>						
z. B. Brasilien, Venezuela, Argentinien, Peru, Karibik [107]	k-w-w	abends	Amaranth, Quinoa, Maiskorn, Reis, Weizen, gebackene oder frittierte Teigtaschen (Empanadas), Tapiokastärke (gewonnen aus Maniokwurzeln: Maniok-/Cassava-Mehl), schwarze Bohnen, Kartoffeln	Cachaça (Zuckerrohrschnaps), Kokosnussaft, Tequila, Rum, Wein, Mate-Tee	viel Obst (z. B. Camu Camu, Guaven, Mango, Papaya, Passionsfrucht), Suppen, Cuscuz (gedämpfte Speise aus Maismehl, die süße Variante Kokos-Couscous, in Brasilien), oft sehr scharf gewürzt. Tacos (aus Maismehl, sind in Mexiko sehr beliebt), Hülsenfrüchte (vor allem Bohnen), regional ggf. fleischlastig*	
* Fisch und Fleisch werden nur berücksichtigt, wenn sie einen außerordentlichen Anteil an der Ernährung in der Region haben. Daten nach [103–108].						



biotikaanwendung sein könnten, zum anderen kommen kulturell bedingte Überzeugungen bzgl. der Therapie mit Antibiotika hinzu. So stellt beispielsweise die Therapie mit Antibiotika in der irakischen Bevölkerungsgruppe fast eine kulturelle Norm dar; die Patienten betrachten die Verschreibung von Antibiotika als adäquate Standardtherapie.

### Therapieadhärenz und Schwangerschaftsuntersuchungen bei Migrantinnen

Wie einige andere Subgruppen sind auch Migrantinnen aufgrund des häufig niedrigen Bildungsniveaus, Verständigungsdefiziten, geringer Gesundheitskompetenzen sowie hoher Erwerbslosigkeit mit einem besonderen Risiko für GDM behaftet. Ohne professionelle Hilfe finden sie sich im Gesundheitswesen schwer zurecht. Sie kennen oft weder die Versorgungsprozesse und die Bedeutung der Vorbereitung auf eine Schwangerschaft noch die Geburtsvorsorge- und Geburtsnachsorge-Untersuchungen, die in Deutschland regelhaft zur Versorgung und Prävention gehören. Ärzte sollen ihre Patienten mit Migrationshintergrund frühzeitig über Vorsorgeoptionen informieren. Ärzte aus dem niedergelassenen Bereich berichten dagegen, dass jüngere Migrantinnen, die die Versorgungsstrukturen kennen, Vor- und Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrnehmen und mindestens eine vergleichbare, wenn nicht sogar signifikant höhere Compliance im Vergleich zu einheimischen Frauen ihres Alters zeigen. Auf der anderen Seite gibt es Frauen, die mit Wehen in eine Geburtsklinik oder ins Krankenhaus kommen und von denen das behandelnde Team aufgrund von Verständigungsproblemen kaum Informationen über den bisherigen Schwangerschaftsverlauf bekommen kann, oder das Team begegnet dieser Schwangeren zum ersten Mal, während diese wiederum im Verlauf ihrer Schwangerschaft keine oder kaum ärztliche Beratung bzw. Begleitung erfahren hat. In Zusammenhang mit Diabetes, Schwangerschaft und Migration müssen darüber hinaus weitere Faktoren wie Gesundheitskompetenzen, Krankheits-/Gesundheitsverständnis, Einfluss und Rolle der Familie, Traditionen, Bräuche sowie Rituale mitbedacht werden. Bei der Gruppe der Frauen, die aus Fluchtgründen migrieren und ohne Identitätsnachweis sind, können in diesem Kontext noch weitere Aspekte wie Traumatisierung, Gewalt (u. a. Vergewaltigungserfahrung) und eine höhere Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen hinzukommen [69].

Wünschenswert wären ein Grundverständnis der Behandelnden zum Schwangerschafts- und Mutterschaftsverständnis der jeweiligen Kulturen sowie psychosoziale Basiskenntnisse für den Umgang mit Traumabetroffenen.

## Prävention

Der Diabetes mellitus gehört in der jüngsten WHO-Rangliste zu den zehn häufigsten Todesursachen. Die Zahl der auf Diabetes mellitus zurückzuführenden Todesfälle ist innerhalb von 20 Jahren um 70 % gestiegen – eine sehr ernstzunehmende Situation [19].

Gerade von Personen mit Migrationshintergrund werden Vorsorgeuntersuchungen und Präventionsmaßnahmen seltener in Anspruch genommen. Bei Cholesterin- und Blutzuckerbestimmungen hatten deutlich mehr als die Hälfte der Personen (unab-

hängig vom Migrationsstatus) ab 15 Jahren (60,7 % bzw. 61,4 %) diese Untersuchungen im Jahr vor der Befragung durchführen lassen. Ein geringer Teil dieser Altersgruppe (8,8 % bzw. 8,1 %) hat sie noch nie in Anspruch genommen. Wie für Blutdruck gilt auch für Cholesterin und Blutzucker, dass Messungen bei Frauen häufiger durchgeführt und mit zunehmendem Alter häufiger in Anspruch genommen wurden [70].

Einer der wichtigsten Aspekte ist der mangelnde bzw. nicht vorhandene Wissenstand, um Präventions- sowie Therapiemaßnahmen anzunehmen.

In einem Projekt in Wien wurden türkische Migranten in allgemeinmedizinischen Ordinationen in ihrer Muttersprache befragt, wobei es einerseits um die Prävalenz von Übergewicht und Diabetes bzw. Diabetesrisiko, und andererseits um die Gesundheitskompetenz, vor allem das Wissen um Risikofaktoren, ging. Im Vergleich zu einer (kleineren) Gruppe von Österreichern waren diese 115 Männer und 327 Frauen älter und hatten einen höheren BMI. Ca. 11 % hatten bereits Diabetes mellitus; zwei Drittel hatten ein erhöhtes bis sehr hohes Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Diabetes mellitus zu erkranken. Frauen und ältere Menschen waren davon stärker betroffen. Das Wissen über Risikofaktoren war bei den Migranten schlechter als bei den Österreichern.

In dieser Studie fand sich weiterhin, dass mehr als ein Drittel der Befragten übergewichtig und über die Hälfte adipös waren. Vor allem die weiblichen Befragten waren adipöser als die männlichen Befragten und im Vergleich auch adipöser als Migrantinnen anderer Herkunft [70].

Die Adipositas-Epidemie ist ebenfalls zu einem ernststen Problem der öffentlichen Gesundheit mit steigender Tendenz geworden. Die Prävalenz des Übergewichts hat sich weltweit in den letzten 30 Jahren mehr als verdoppelt und hat epidemische Ausmaße angenommen [71].

Bei drei von den vier häufigsten nicht-übertragbaren Krankheiten spielt Übergewicht eine kausale Rolle [72]. Mehr als die Hälfte der erwachsenen Österreicherinnen und Österreicher sind übergewichtig oder adipös. Kinder und Jugendliche sind ebenfalls von der Epidemie betroffen.

### Prävention im Kindesalter

Laut Schätzungen der WHO sind weltweit 22 Millionen Kinder unter 5 Jahren übergewichtig [73].

Die ersten 1000 Tage im Leben eines Kindes, von der Empfängnis bis zum Alter von etwa 2 Jahren, sind ein kritischer Zeitraum für die frühzeitige Prävention von Fettleibigkeit. In dieser Zeit ist die Ernährung von entscheidender Bedeutung. Oft als „metabolische oder entwicklungsbedingte Programmierung“ bezeichnet, kann ein Nährstoffungleichgewicht in der Ernährung von Säuglingen und Müttern langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Leben haben [74].

Sechzig Prozent der Kinder, die vor der Pubertät übergewichtig waren, tragen ein erhöhtes Risiko übergewichtig oder adipös im Erwachsenenalter zu bleiben [75].

Kinder und Jugendliche mit Übergewicht oder Adipositas leiden zudem überdurchschnittlich häufig an psychischen Komorbiditäten, was auch schlechtere schulische Leistungen sowie ein reduziertes Selbstwertgefühl zur Folge haben kann [76].

Bei Kindern mit Migrationshintergrund sind die Daten noch bedenkllicher. Segna konnte 2012 anhand von fast 25 000 Kindern (2–16 Jahre) in Wien zeigen, wie sich die Muttersprache des Kindes zum Gewichtsstatus verhielt. Von diesen Kindern hatten 46 % einen Migrationshintergrund. Vor allem Kinder mit türkischer Muttersprache, aber auch Kinder mit anderer sprachlicher Herkunft, waren deutlich übergewichtiger und adipöser als Kinder mit deutscher Muttersprache [77].

Ähnliches konnte an 12 Bielefelder Schulen gezeigt werden. Dort wurden Daten von Kindern im Alter von 6–7 Jahren anhand der Messungen von Gewicht und Größe, sowie Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) nach den International Obesity Task Force (IOTF)-Kriterien ausgewertet. Auch bei dieser Studie wurde beschrieben, dass Kinder mit Migrationshintergrund im Gegensatz zu Kindern mit deutscher Herkunft übergewichtiger und adipöser waren [78].

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass Kinder mit Migrationshintergrund weniger körperlich aktiver und häufiger übergewichtig sind [79].

Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) wurde nicht nur im Hinblick auf Indikatoren und Determinanten des Gesundheitszustands der 0- bis 17-jährigen in Deutschland ausgewertet, sondern es wurden aus diesen Erkenntnissen auch konkrete Empfehlungen für ein prioritäres gesundheitspolitisches Handeln abgeleitet und publiziert. Somit liefern die KiGGS-Daten einen Beitrag zur „evidenzbasierten Prävention“ [80].

Wertvolle Daten sind in der WHO – European Childhood Obesity Surveillance Initiative zu finden, welche in 23 Ländern bei Kindern zwischen 6–9 Jahren durchgeführt wurde [81].

Die Planung und Durchführung von Maßnahmen der Gesundheitsförderung und Prävention sollten gestützt sein auf valide und aktuelle bevölkerungsbezogene Daten. Wie die Studienlage zeigt, sollte dies bereits im Vorschulalter starten.

## Verhältnisprävention und individuelle Verhaltensprävention

Präventionsansätze unterscheiden sich hinsichtlich der zeitlichen Perspektive im Krankheitsverlauf nach Primärprävention (vor Krankheitsbeginn, beispielsweise Gewichtsverlust zur Prävention von Diabetes), Sekundärprävention (im Frühstadium einer Erkrankung, beispielsweise zur Vermeidung von Diabetes-Komplikationen) und Tertiärprävention (bei einer Krankheitsmanifestation, beispielsweise zur Verhinderung neu auftretender Komplikationserscheinungen).

Wie aus dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2022 hervorgeht, sind für die Prävention des T2DM sowohl die Verhältnisprävention als auch die individuelle Verhaltensprävention wichtig. Verhältnisprävention zielt dabei auf das Lebensumfeld der Bevölkerung ab, um durch gesundheitsförderliche Veränderungen Verhalten positiv zu beeinflussen.

Derartige Public-Health-Maßnahmen können vielschichtig sein: So kommen allein zur Förderung gesunder Ernährungsgewohnheiten verschiedene Maßnahmen in Betracht, wie Werbebeschränkungen, Lebensmittelkennzeichnungen, Produktreformulierungen, das herausgestellte Platzieren gesunder Lebensmittel in bestimmten Settings wie Kantinen, Subventionen und Steuern

oder Abgabeverbote für bestimmte Lebensmittel in spezifischen Settings wie Schulen [82].

Die individuelle Verhaltensprävention zielt dagegen auf die Beeinflussung des Verhaltens einzelner Risikogruppen ab. Studien haben gezeigt, dass besonders Personen, die ein erhöhtes Risiko für T2DM haben, von der Früherkennung und von möglichen Interventionen zur Änderung des Lebensstils profitieren [83].

## Risikoscreening und Risiko-Scores

Die DDG propagiert zwei Risiko-Scores [84] zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos. Zum einen den Dife – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® (DRT) [85], der als kulturell angepasster Test vom Robert-Koch-Institut zur Verfügung gestellt wird, und zum anderen den FINDRISK [86].

Risiko-Scores können die genaue Bestimmung des absoluten Erkrankungsrisikos einzelner Personen unterstützen – eine „Präzisionsprognostik“. Die Senkung des Diabetesrisikos ist ein erklärtes Ziel im Präventionsgesetz [87]. Diese Präventionsmaßnahmen sind unabhängig vom Migrationsstatus und gelten für alle.

## Änderungen des Lebensstils: Je früher, desto besser

Die Effekte einer dauerhaften Lebensstiländerung sind mittlerweile durch verschiedene aufwändige Interventionsstudien gut belegt. Mit Hilfe vermehrter körperlicher Bewegung und einer reduzierten Kalorienaufnahme mit dem Ziel einer moderaten Gewichtsabnahme können die Neuerkrankungsrate und der Verlauf eines bestehenden T2DM günstig beeinflusst werden. Teilnehmer der amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP)-Studie wurden zu einer Gewichtsreduktion um 7 % und zu körperlicher Aktivität von mindestens 150 min/Woche motiviert. Sie zeigten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,8 Jahren gegenüber der Behandlung mit Metformin und der Kontrollgruppe den deutlichsten Gewichtsverlust (ca. –5,6 kg) und eine Diabetes-Risikoverminderung um 58 %.

Dass Lebensstiländerungen einen nachhaltigen Effekt haben, zeigen neuere Daten einer Nachuntersuchung derselben Teilnehmer, die 10 Jahre nach Beginn der Studie durchgeführt wurde. Auch wenn die Teilnehmer der Maßnahme „Lebensstiländerung“ wieder etwas Körpergewicht zugenommen hatten, blieb der positive Einfluss auf das Neuerkrankungsrisiko erhalten (ca. 34 % Risikoreduktion). Den Daten zufolge lohnt es sich besonders in jungen Jahren, sich vermehrt zu bewegen, sich gesund zu ernähren und das Gewicht zu kontrollieren [88].

Es gibt Hinweise darauf, dass die ersten 5 Jahre nach der Migration möglicherweise die Gelegenheit bieten, gezielte Maßnahmen zur Aufrechterhaltung gesunder Ernährungsgewohnheiten zu ergreifen [89].

## Belegte Prinzipien einer Lebensstiländerung

Gleichzeitig geben einige Studien auch Aufschluss darüber, welche Möglichkeiten einer Lebensstiländerung sinnvoll sind.

- Eine verringerte Kalorienzufuhr wirkt sich nach 24 Monaten günstig auf das Körpergewicht, den Blutdruck, die Insulinsensitivität und den Nüchternblutzucker aus, gleichgültig, wie die Nahrung zusammensetzt ist [90].

- Eine Verminderung oder Modifizierung des Fettkonsums geht mit einer zunächst geringen Reduktion des kardiovaskulären Risikos einher, die mit zunehmender Studiendauer immer deutlicher wird [91].
- Mit Hilfe einfacher „Ernährungsmuster“ gelingt es, das Gewicht stabil zu halten. Sie beinhalten einen hohen Verzehr von Ballaststoffen, frischem Obst, Gemüse sowie Zurückhaltung bei Fleisch und Fleischwaren, Butter und fettreichem Käse [92].
- Für das Ziel einer Gewichtsabnahme sollten erhöhte körperliche Aktivität mit der Einsparung von Nahrungskalorien kombiniert werden. Experten empfehlen, weniger Kalorien aufzunehmen und sich gleichzeitig mehr zu bewegen, um einem Muskelabbau vorzubeugen. Bewegung hilft, erzielte Gewichtserfolge zu stabilisieren. Zu empfehlen ist eine zusätzliche Bewegung von ca. 5 Stunden pro Woche, was einem zusätzlichen Verbrauch von ca. 2500 Kalorien pro Woche entspricht. Günstig ist dabei, sich moderat, dafür regelmäßig zu bewegen: Entscheidend ist die Dauer, nicht die Intensität.

## Fasten allgemein

Als Fasten wird die freiwillige völlige oder teilweise Enthaltung von Speisen, Getränken und Genussmitteln über einen bestimmten Zeitraum verstanden, im Gegensatz zum Hungern, bei dem ein Mangel an Nahrung besteht. Es gibt unterschiedliche Gründe, warum gefastet wird: u. a. gesundheitliche, mentale, religiöse oder körperliche.

Fastenart und Fastendauer können je nach Grund des Fastens sehr unterschiedlich sein.

Nachfolgend wird auf den Fastenmonat Ramadan näher eingegangen.

## Fastenmonat Ramadan

Weltweit leben ca. 1,6 Milliarden Menschen mit islamischem Religionsbekenntnis. Ramadan ist der Fastenmonat der Muslime und der neunte Monat des islamischen Mondkalenders [93]. Gefastet wird im Monat Ramadan einen Monat lang. Während der Fastenzeit darf vom Sonnenaufgang (Sahur = Mahlzeit bei Sonnenaufgang bzw. Fastenbeginn) bis zum Sonnenuntergang (Iftar = Mahlzeit nach Sonnenuntergang bzw. Fastenbrechen) keine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr erfolgen. Die Fastenzeit verschiebt sich aufgrund des Mondkalenders jährlich um etwa 10 bis 11 Tage nach vorne. Menschen mit chronischen Erkrankungen (unter anderem auch Schwangere und Stillende) sind nicht zum Fasten verpflichtet. Viele gläubige Moslems mit chronischen Erkrankungen beharren aber dennoch auf dem Fasten, sollten dies jedoch nur unter ärztlicher Begleitung tun [94]. Laut EPIDI-AR-Studie fasteten im Ramadan ca. 43 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes und ca. 79 % mit Typ-2-Diabetes mindestens 15 Tage [95]. Eine retrospektive, 13 Länder umfassende Studie berichtet, dass 64 % der Patienten im Monat Ramadan täglich und 94 % an mindestens 15 Tagen in diesem Zeitraum fasteten [96]. Die Fastenzeit stellt eine besondere Anforderung an Menschen mit Diabetes und ihre Therapeuten dar. Generell ist auf eine Anpassung bzw. Änderung der bestehenden

Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DDG bzw. ÖDG vor Beginn der Fastenzeit zu verweisen. Wenn ein Mensch mit Diabetes fasten möchte, müssen Einnahmen und Dosierungen sowie die Nebenwirkungen (v. a. Minimierung des Hypoglykämierisikos) der Medikamente an die neuen Essgewohnheiten angepasst bzw. beachtet werden. Da die Hauptmahlzeit bei Sonnenuntergang stattfindet, kommt es zu einer Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus. Entsprechend diesem Rhythmus bedarf es einer Umstellung bzw. Dosisanpassung einiger Medikamente, insbesondere der Sulfonylharnstoffe und der Insulintherapie – dabei hat vor allem die Vermeidung von Hypoglykämien Vorrang. Weitere Komplikationen während des Fastens sind Hyperglykämie, Dehydrierung, erhöhte Thrombose- und Ketoazidosegefahr [97].

Da die Insulininjektion der Behandlung des Diabetes mellitus dient und nicht der Ernährung, also das Essen und Trinken weder ersetzt noch unterstützt, können Patienten während des Fastens ihre Insulininjektionen, wie von ihren Ärzten verordnet, durchführen.

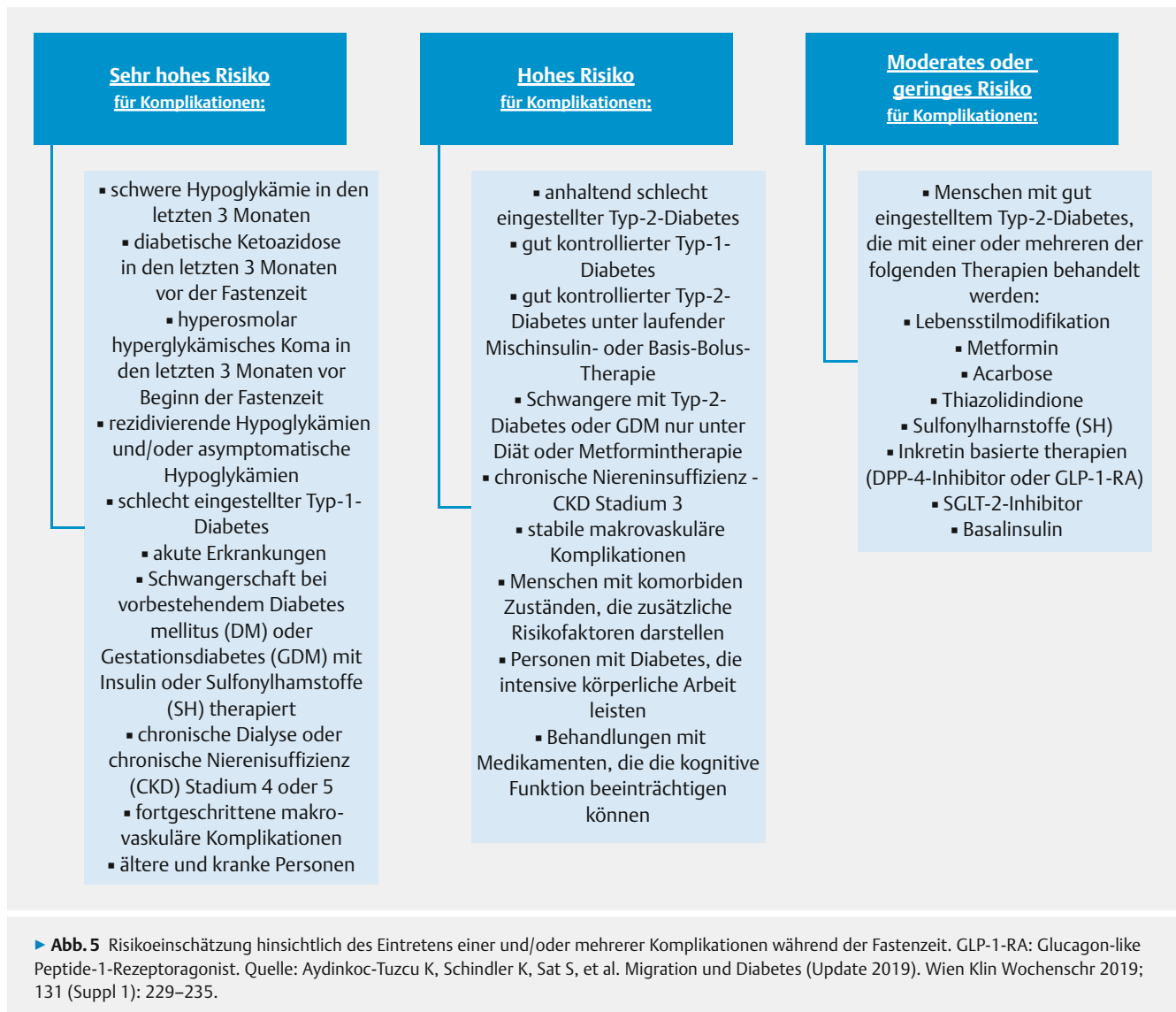
International Diabetes Federation (IDF) und Diabetes and Ramadan (DAR) haben 2021 eine Praxisempfehlung für Patienten mit Diabetes, die in der Fastenzeit Ramadan fasten möchten, herausgegeben [94]. Entsprechend der Einschätzung des Risikos hinsichtlich des infolge des Fastens möglichen Auftretens einer oder mehrerer Komplikationen (wie oben erwähnt) werden die Betroffenen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet (► **Abb. 5**) [93].

In der DAR-Global-Erhebung hatten nur 60,2 % der Teilnehmer Zugang zu einer Diabetes-Schulung, wobei nur 50,7 % (141/278) der Teilnehmer im Alter von unter 18 Jahren eine Schulung erhielten, verglichen mit 63,6 % (490/771) der Teilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren.

Die mit dem Fasten verbundenen Risiken sind nicht für alle Menschen mit Typ-1-Diabetes - Jugendliche und Erwachsene – gleich hoch.

Fasten im Ramadan ist für Menschen mit T1DM im Allgemeinen mit einem hohen Risiko für Hypoglykämie und Hyperglykämie verbunden. Mit gut strukturierten Aufklärungsprogrammen vor dem Ramadan können die Risiken des Fastens verringert werden, und geeigneten Personen kann das Fasten unter strenger Überwachung und nach entsprechender Anpassung der Insulindosis gestattet werden. Die Behandlungsanpassungen sollten individuell vorgenommen werden. Dabei sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden: die Diabeseinstellung vor dem Ramadan, frühere Erfahrungen mit dem Ramadan, die Verfügbarkeit von Hilfsmitteln, das Bildungsniveau und die Motivation zur Selbstbehandlung. Unterschiedliche demografische Merkmale, die sich auf die Dauer des Fastens, den Zugang zu Insulin und die Glukoseüberwachung auswirken, müssen bei jeder Risikobewertung für das Sicherheitsfasten berücksichtigt werden. Insulinanaloge sind während des Fastens konventionellen Insulinregimen vorzuziehen. Häufige Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) war bisher unerlässlich und wird inzwischen durch kontinuierliche Glukosemessung (CGM)/Flash glucose monitoring (FGM) oder sensorgestützte Pumpentherapie unterstützt und teilweise ersetzt. Die moderne Insulintechnologie scheint sehr vielversprechend zu sein, um sicheres Fasten zu ermöglichen [93].

Studien empfehlen auch die Zusammenarbeit von Fachkräften des Gesundheitswesens für eine gemeinsame Entscheidungsfin-



derung, um kulturelle Unterschiede und besondere kulturelle Bedürfnisse der Patienten zu berücksichtigen. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe über das Fasten im Ramadan informiert werden sollten und dass das Wissen in den wichtigsten regionalen Sprachen der Welt verbreitet werden sollte, um die Informationen in bildungsfernen Gemeinschaften zu verbreiten [97].

## Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan

Die angegebene Reihenfolge der Substanzgruppen entspricht nicht der Priorisierung des Einsatzes laut aktueller Leitlinienempfehlung.

### Orale antidiabetische Therapie [93] (► Tab. 2)

Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Therapie abhängig von der kulturellen Zugehörigkeit unterscheidet. So zeigte eine Studie im

Vereinigten Königreich, dass eine Therapieeskalation im Behandlungsverlauf bei Diabetes mellitus bei Menschen aus Afrika und Südasien viel seltener erfolgt als bei der europäischen Bevölkerung [37]. Die Ursachen hierfür sind wissenschaftlich noch nicht hinreichend untersucht. Es ist aber von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Ein wichtiger Faktor scheint die diskontinuierliche ärztliche Betreuung zu sein.

#### Metformin

Die Dosierung kann belassen werden, die Einnahme erfolgt zu Sahur und İftar. Bei einer zweimaligen Einnahme (von z. B. 1000 mg Metformin) ist die Dosierung zu belassen. Bei einer dreimaligen Einnahme (von z. B. Metformin 500 mg) ist die Einnahme von Metformin 500 mg zu Sahur und 1000 mg zum İftar zu empfehlen.

#### Acarbose

Die Einnahme ist ohne Änderung der Dosierung zu den Mahlzeiten zu empfehlen.

► **Tab. 2** Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan für die orale antidiabetische Therapie.

Medikamente [38]	Anpassungen		Besonderheiten
	Dosisänderung	Einnahmezeiten	
Metformin	ja	zum İftar <sup>1</sup> und Sahur <sup>2</sup>	Mittagsdosis auslassen, bei 2 × 1000 mg: Dosis zu İftar und Sahur belassen, bei 3 × 500 mg: zu İftar 1000 mg und Sahur 500 mg
Acarbose	keine	zum İftar und Sahur	
Sulfonylharnstoff	ja	morgendliche Dosis zum İftar, abendliche Dosis zum Sahur	vorzugsweise SH-Therapie auf eine andere Substanzgruppe mit geringem Hypoglykämierisiko wechseln. Falls SH-Therapie weiter verordnet wird, dann vorzugsweise Glimepirid oder Gliclazid; Glibenclamid vermeiden. Bei einmaliger Gabe: Einnahme zu İftar, ggf. bei guter Einstellung 25 % Dosisreduktion. Bei zweimaliger Gabe: Morgendosis zu Sahur ggf. 25 % reduzieren.
Glitazone	keine	zum İftar oder Sahur	
DPP-4-Hemmer	keine	zum İftar	
GLP1-Agonisten	keine	zum İftar oder Sahur	
SGLT2-Hemmer	keine	zum İftar	auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach dem Fastenbrechen (İftar) bis zu Sahur ist zu achten! Vorsicht bei Insulinmangel: Gefahr einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose [38].

SH: Sulfonylharnstoff.

<sup>1</sup> İftar: Fastenbrechen bei Sonnenuntergang.

<sup>2</sup> Sahur: Fastenbeginn bei Sonnenaufgang.

### Sulfonylharnstoffe (SH)

Grundsätzlich ist ein Wechsel entsprechend den geltenden Leitlinien der DDG bzw. ÖDG auf eine andere Substanzklasse mit geringerem Hypoglykämierisiko zu empfehlen.

Falls die SH-Therapie fortgeführt werden soll, wird zu einem Wechsel auf die neueren Generationen der Sulfonylharnstoffe (z. B. Gliclazid, Glimepirid) geraten. Bei einer einmaligen Einnahme werden eine Dosisreduktion um 25 % sowie die Einnahme zum Fastenbrechen (İftar) empfohlen. Bei einer zweimaligen Einnahme empfiehlt es sich, die Morgendosierung ebenfalls zu reduzieren (bzw. auszulassen, wenn zu Sahur keine Mahlzeiteinnahme erfolgt) und die zweite Einnahme zum Fastenbrechen ohne Dosisänderung vorzunehmen (► **Tab. 2**).

### Glitazone

Die Einnahme wird ohne Dosisreduktion zum İftar oder Sahur empfohlen.

### Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor (DPP-4-Inhibitor)

Rezente Daten zeigen, dass DPP-4-Inhibitoren (v. a. Vildagliptin, Sitagliptin) eine sichere Therapiealternative während der Fastenzeit sind. Es zeigte sich im HbA<sub>1c</sub>-Wert keine signifikante Differenz zu SH [98]. Bei Einnahme von DPP-4-Inhibitoren konnte ein geringeres Risiko sowohl für leichte, symptomatische als auch für

schwere Hypoglykämien im Vergleich zu SH verzeichnet werden [98, 99]. Die Dosierung eines DPP-4-Inhibitors wird nicht verändert, die Einnahme kann zum İftar erfolgen [93].

### Glucagon-like-peptid-1-Rezeptoragonist (GLP1-RA)

In der Treat-for-Ramadan-Studie konnten unter Liraglutid ein geringeres Risiko für Hypoglykämien als unter SH sowie eine Besserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts und eine Gewichtsreduktion gezeigt werden [94]. Des Weiteren konnten in der LIRA-Ramadan-Studie Effektivität und Sicherheit von Liraglutid über einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen inklusive der Fastenzeit gezeigt werden [94]. Liraglutid bewirkte eine Verbesserung des Verlaufs der Nüchternblutzuckerwerte, eine anhaltende Gewichtsreduktion sowie eine HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung [99].

### Sodium-dependent glucose transporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor)

Dafür ist keine Dosisreduktion empfohlen, die Einnahme kann zum İftar erfolgen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach dem Fastenbrechen (İftar) bis zu Sahur ist zu achten. Bei stabiler Stoffwechsellage und guter Nierenfunktion sowie ohne erhöhtes Risiko für eine Dehydration ist die Einnahme von SGLT2-Inhibitoren möglich [100].

Das Hypoglykämierisiko ist prinzipiell gering, und die durch die renale Glukosurie bewirkte Gewichtsreduktion von Vorteil. In An-

► **Tab. 3** Therapiedosierungsvorschläge während der Fastenzeit Ramadan für die Insulintherapie.

Therapie (Insulin) [35]	Anpassung	Dosierung			Besonderheiten
		einmalige Dosierung	zweimalige Dosierung	dreimalige Dosierung	
BOT-basal unterstützte orale Therapie	Dosisänderung	Dosisreduktion 15–30 %	die Dosis zu İftar <sup>1</sup> 15–30 % reduzieren und zu Sahur <sup>2</sup> um 50 % reduzieren	–	
	Applikation	zum İftar	die morgendliche Dosis auf İftar verschieben und die abendliche Dosis auf Sahur verschieben	–	
Kurzzeitinsulinfunktionelle Insulintherapie	Dosisänderung	keine	İftar-Dosis unverändert, Sahur-Dosis um 25–50 % reduzieren	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	Analoginsuline empfohlen
	Applikation	zum İftar	İftar und Sahur	mittags auslassen	
Mischinsuline	Dosisänderung	keine	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	Sahurdosis um 25–50 % reduzieren	
	Applikation	auf İftar verschieben	morgendliche Dosis auf İftar: verschieben, abendliche Dosis auf Sahur verschieben	Mittagsdosis auslassen, sonst wie Zweimal-Gabe	
Insulinpumpe	Dosisänderung	die Basalrate 3–4 h vor dem İftar: um 20–40 % reduzieren, kurz nach İftar: um 0–30 % erhöhen.			Insulinbolus abhängig von Kohlenhydratmenge und Insulinsensitivität

<sup>1</sup> İftar: Fastenbrechen bei Sonnenuntergang.

<sup>2</sup> Sahur: Fastenbeginn bei Sonnenaufgang.

betracht der Gefahr einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose ist jedoch bei Insulinmangel Vorsicht geboten [101]. Keton-Messungen sind erforderlich bei Unwohlsein bei allen Patienten, die sich für das Fasten entscheiden und einer SGLT2-Hemmer-Therapie unterliegen [102].

### Kombinationspräparate unterschiedlicher Substanzklassen

Dabei bedarf es der Berücksichtigung der hypoglykämischen Effekte und entsprechender Dosierungsempfehlung bzw. -adaptierungen der jeweiligen Substanzgruppen, wie bereits oben erwähnt.

### Insulintherapie während der Fastenzeit (► Tab. 3)

#### BOT – basal unterstützte orale Therapie

Es wird empfohlen, die einmalige Basalinsulin-Tagesdosierung um 15 bis 30 % zu reduzieren und während der Fastenzeit die Dosis entsprechend dem Glukosestoffwechselverlauf langsam anzupassen. Die zweimalige Gabe eines Basalinsulins ist, wie nachfolgend beschrieben, zu verteilen: Die übliche Morgendosierung ist zum İftar (Sonnenuntergang) und die abendliche Dosierung ist mit ei-

ner Reduktion um 50 % zu Sahur (Sonnenaufgang) zu applizieren [93, 102].

#### Rasch oder kurz wirksame Prandial-/Bolusinsuline

Die übliche Dosierung ist entsprechend der Kohlenhydratzufuhr zum İftar zu verabreichen. Die Insulinapplikation zu Mittag ist auszulassen. Zu Sahur ist initial eine Dosisreduktion um 25 bis 50 % zu empfehlen und die Dosierung im Verlauf bedarfsentsprechend anzupassen. Aus der oben empfohlenen Dosisanpassung der Basal- und Prandialinsuline ist die funktionelle Insulintherapie (FIT) abzuleiten.

#### Mischinsuline

Bei einmaliger Verabreichung: übliche Dosierung zum İftar applizieren. Bei zweimaliger Verabreichung: übliche Morgendosierung zum İftar, übliche Abenddosierung um 25–50 % reduzieren und zu Sahur applizieren. Bei dreimaliger Verabreichung: die Mittagsgabe auslassen, sonst wie bei der Empfehlung zu zweimaliger Verabreichung applizieren und schrittweise die Dosis anpassen. Eine Dosistitration (gegebenenfalls nach einem vorgegebenen Schema) sollte alle 3 Tage entsprechend dem Glukosewert durchgeführt werden. Da-

bei ist eine engmaschige Kontrolle bzw. eine Rücksprache mit dem betreuenden Arzt bzw. dem Diabetesteam empfehlenswert.

## Insulinpumpentherapie

Die Basalrate sollte in den letzten 3–4 h des Fastens um 20–40 % reduziert werden. Kurz nach İftar wird eine Basaldosiserhöhung um 0–30 % empfohlen. Die Bolusdosis ist abhängig von der konsumierten Kohlenhydratmenge und der jeweiligen Insulinsensitivität zu applizieren.

## Fastenabbruch

Jeder Patient sollte über die Möglichkeit des Fastenabbruchs aufgeklärt werden, insbesondere sollten Symptome einer Unter- oder Überzuckerung ernst genommen und darauf entsprechend reagiert werden. Bei einem unvorhersehbaren Ereignis oder einer akuten Komplikation (z. B. akute Erkrankung, massive Blutzuckerentgleisung) sollte das Fasten sofort abgebrochen werden. Das Fasten kann mit einer Zufuhr von kohlenhydrathaltiger Flüssigkeit bzw. fester Nahrung beendet werden.

Bei einer Unterzuckerung mit typischen Symptomen ist nach entsprechender Zufuhr von schnellwirksamen Kohlenhydraten eine zeitnahe Glukosemessung zu empfehlen.

Bei unklaren Symptomen der Blutzuckerentgleisung (unklare Differenzierung zwischen Unter- bzw. Überzuckerung) und Ablehnung des Fastenabbruchs ist eine sofortige Glukosemessung zu empfehlen und entsprechend den unten angeführten Werten zu reagieren.

Alle Patienten sollten das Fasten unterbrechen, wenn [93]:

1. der Glukosewert < 70 mg/dl (3,9 mmol/l),
2. der Glukosewert > 300 mg/dl (16,7 mmol/l) und/oder
3. Symptome der Hypoglykämie oder eine akute Erkrankung eingetreten sind.

## Interessenkonflikt

Kadriye Aydinkoc-Tuzcu hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Bristol-Meyer Squibb, Germania Pharmazeutika, GlaxoSmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda. Zusätzlich gibt Kadriye Aydinkoc-Tuzcu an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Alain Barakat gibt folgende potenzielle Interessenkonflikte an: Vortragstätigkeit für die Firmen Sanofi, Novo-Nordisk, Lilly, Astra-Zeneca; Forschungstätigkeit für Mitsubishi-Tanabe, Novo-Nordisk, Novartis, Gan-Lee, Daiichi Sankyo, Innocoll. Vortragstätigkeit und Forschungstätigkeit hatten keine Auswirkung auf die Erstellung der Praxisempfehlungen. Faize Berger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ina Danquah gibt an, dass ihre Stelle mit Mitteln der Robert-Bosch-Stiftung GmbH gefördert wird. Ina Danquah hat keine Interessenkonflikte.

Peter Fasching hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, AstraZeneca, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Germania Pharmazeutika, Glaxo-SmithKline Pharma, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.

Peter Fasching legt offen, dass er in diesem Zeitraum von den genannten Firmen Honorare für Vorträge und Consulting erhalten bzw. Fortbildungsunterstützung im Rahmen der (dienst)rechtlichen Rahmenbedin-

gungen bezogen hat (Einladung zu Kongressen) bzw. klinische Studien als PI mit einzelnen Firmen durchgeführt hat bzw. durchführt. Zusätzlich gibt Peter Fasching an, dass für ihn persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Sebahat Şat gibt an, für Boehringer Ingelheim, Santis, Sanofi-Aventis, Lilly Vorträge zu halten. Zusätzlich gibt Sebahat Şat an, dass für sie persönlich kein Interessenkonflikt vorliegt.

Karin Schindler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Danksagung

Die Autoren der Praxisempfehlungen danken dem Praxisteam von Frau Dr. med. Sebahat Şat und den Mitgliedern des Transkulturellen Beraterteams für ihr Engagement bei der Entwicklung des Praxis-Tools zur Ernährung; Susa Schmidt-Kubeneck für Lektorat und Schnittstellenfunktion zur Geschäftsstelle der DDG; dem Ausschuss Ernährung der DDG, der Kommission Epidemiologie und Versorgungsforschung der DDG und der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG für das Einbringen ihre Expertise.

## Literatur

- [1] [www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Methoden/migrationshintergrund.html?nn=208952](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Methoden/migrationshintergrund.html?nn=208952)
- [2] Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015.
- [3] Berger F. Typ-2-Diabetes und Migranten: Menschen aus verschiedenen Sprach- und Kulturräumen. Diabetol Stoffwechs 2018; 13: 241–255
- [4] Hundenbom J, Enderer J. Die Neuregelung des Mikrozensus ab 2020. Statistisches Bundesamt WISTA 2019; 6: 9–17. Artikelnummer: 1010200-19006-4
- [5] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Pressemitteilung Nr. 162 vom 12. April 2022. Zugriff am 16.04.2022 unter [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22\\_162\\_125.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_162_125.html)
- [6] Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit (Bevölkerung mit Migrationshintergrund Ergebnisse des Mikrozensus 2021. Zugriff am 16.04.2022 unter [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220217004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220217004.pdf?__blob=publicationFile)
- [7] Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2017; 12: 437–446
- [8] Tenkorang EY. Early onset of type 2 diabetes among visible minority and immigrant populations in Canada. Ethn Health 2017; 22: 266–284
- [9] Aydinkoc K et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen. ÖDG-Herbsttagung 2011, S. 28. Zugriff am 11.06.2018 unter [www.oedg.at/pdf/1111\\_OEDG\\_JT\\_Programm.pdf](http://www.oedg.at/pdf/1111_OEDG_JT_Programm.pdf)
- [10] Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2016; 11: 327–340
- [11] Ujcic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen MA et al. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. Eur J Public Health 2009; 19: 511–515
- [12] Stirbu I, Kunst AE, Bos V et al. Differences in avoidable mortality between migrants and the native Dutch in The Netherlands. BMC Public Health 2006; 6: 78
- [13] Li X, Sundquist J, Zöller B et al. Risk of hospitalization for type 2 diabetes in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. J Diabetes Complicat 2013; 27: 49–53

- [14] Vandenheede H, Deboosere P, Stirbu I et al. Migrant mortality from diabetes mellitus across Europe: the importance of socio-economic change. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 109–117
- [15] Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC et al. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). *PLoS One* 2012; 7: e32182
- [16] Reeske A, Zeeb H, Razum O et al. Differences in the Incidence of Gestational Diabetes between Women of Turkish and German Origin: An Analysis of Health Insurance Data From a Statutory Health Insurance in Berlin, Germany (AOK), 2005–2007. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012; 72: 305–310
- [17] Statistik Austria: Österreichische Gesundheitsbefragung 2019. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Wien, 2020
- [18] Schmutterer I, Delcour J, Griebler R, Hrsg. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017
- [19] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- [20] Aydinkoc K, Fasching P, Taskiran T et al. Diabetesprävalenz und Diabetes-spezifisches Wissen bei türkischen MigrantInnen. ÖDG-Herbsttagung 2011: 28. Im Internet (Stand: 11.06.2018): [www.oedg.org/pdf/1111\\_OEDG\\_JT\\_Programm.pdf](http://www.oedg.org/pdf/1111_OEDG_JT_Programm.pdf)
- [21] Bundesministerium für Gesundheit. Statistik A. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. Familie und Jugend. Sozio-demografische und sozioökonomische Determinanten von Gesundheit. 2007
- [22] Kirkcaldy B, Wittig U, Furnham A et al. Migration and Gesundheit. Psychosoziale Determinanten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2006; 49: 873–883
- [23] White JS, Hamad R, Li X et al. Long-term effects of neighbourhood deprivation on diabetes risk: quasi-experimental evidence from a refugee dispersal policy in Schweden. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 517–524
- [24] Statistik A. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend. Soziodemografische und sozioökonomische Determinanten von Gesundheit; 2007.
- [25] Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller Ulrich A et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127 (Suppl 1): 1–7
- [26] Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 528–531
- [27] Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: Is it time for a mid-course correction? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5203–5206
- [28] Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci* 2012; 9: 665–681
- [29] Florkowski C. HbA as a diagnostic test for diabetes mellitus – reviewing the evidence. *Clin Biochem Rev* 2013; 34: 75–84
- [30] Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1067–1072
- [31] Zemlin AE, Matsha TE, Kengne AP et al. Derivation and validation of an HbA1c optimal cutoff for diagnosing prediabetes in a South African mixed ancestry population. *Clin Chim Acta* 2015; 488: 215–219
- [32] Gordon DK, Hussain M, Kumar P et al. The Sickie Effect: The Silent Titan Affecting Glycated Hemoglobin Reliability. *Cureus* 2020; 12: e9685
- [33] Booth R, Jiang Y, Morrison H et al. Ethnic dependent differences in diagnostic accuracy of glycated hemoglobin (HbA1c) in Canadian adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2018: 143–149
- [34] Wheeler E, Leong A, Liu CT et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14: e1002383
- [35] Klonoff DC. Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14: 3–7
- [36] Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. *Hematol Oncol Clinics North Am* 2018; 32: 165–175
- [37] Mathur R, Farmer RE, Eastwood SV et al. Ethnic disparities in initiation and intensification of diabetes treatment in adults with type 2 diabetes in the UK, 1990–2017: A cohort study. *PLoS Med* 2020; 17: e1003106
- [38] Eberly LA, Yang L, Eneanya ND et al. Association of Race/Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use Among Patients With Diabetes in the US. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e216139
- [39] Gerber C, Cai X, Lee J et al. Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease in Black and White Individuals with Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 884–892
- [40] Mathur R, Dreyer G, Yaqoob MM et al. Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational cohort study. *BMJ Open* 2018; 8: e020145
- [41] Auzanneau M, Rosenbauer J, Maier W et al. Heterogeneity of Access to Diabetes Technology Depending on Area Deprivation and Demographics between 2016 and 2019 in Germany. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15: 1059–1068
- [42] Cai XL, Ji LN. Treatment response between Asian and non-Asian patients with type 2 diabetes: is there any similarity or difference? *Chin Med J* 2019; 132: 1–3
- [43] Rashid M, Shahzad M, Mahmood S. Variability in the therapeutic response of Metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pak J Med Sci* 2019; 35: 1–76
- [44] Ito Y, Ambe K, Kobayashi M et al. Ethnic difference in the pharmacodynamics-efficacy relationship of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 701–708
- [45] Kim YG, Hahn S, Oh J et al. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 900–909
- [46] Geiser JS, Heathman MA, Cui X et al. Clinical Pharmacokinetics of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Analyses of Data from Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 625–634
- [47] DeSouza C, Cariou B, Garg S et al. Efficacy and Safety of Semaglutide for Type 2 Diabetes by Race and Ethnicity: A Post Hoc Analysis of the SUSTAIN Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz072
- [48] Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 2765–2779
- [49] Urs-Vito A, von Jan U, Pramann O. Dolmetscher-Apps im Patientengespräch – Talk per Touch. *Dtsch Arztebl* 2013; 1: 26–28
- [50] Jaiteh M, Cormi C, Hanneltel L et al. Perception of the use of a telephone interpreting service during primary care consultations: A qualitative study with allophone migrants. *PLoS One* 2022; 17: e0264832
- [51] Diker O, Deniz T, Çetinkaya A. History of Turkish Cuisine Culture and the Influence of the Balkans. *IOSR J Hum Soc Sci* 2016; 21: 01–06
- [52] Schmid B. Ernährung und Migration, Empirische Untersuchungen zum Ernährungsverhalten italienischer, griechischer und türkischer Migrantinnen in Deutschland. München: Herbert UTZ Verlag; 2003
- [53] Galbete C, Nicolaou M, Meeks KA et al. Food consumption, nutrient intake, and dietary patterns in Ghanaian migrants in Europe and their compatriots in Ghana. *Food Nutr Res* 2017; 61: 1341809
- [54] Magni P, Bier DM, Pecorelli S et al. Perspective: Improving Nutritional Guidelines for Sustainable Health. *Advances in Nutrition* 2017; 8: 532–545



- [55] Amoah S, Enin R, Sagoe K et al. Feasibility of a culturally adapted dietary weight-loss intervention among Ghanaian Migrants in Berlin, Germany: The ADAPT Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 510
- [56] Mora N, Golden SH. Understanding Cultural Influences on Dietary Habits in Asian, Middle Eastern, and Latino Patients with Type 2 Diabetes: A Review of Current Literature and Future Directions. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 126
- [57] Breuing J, Joisten C, Neuhaus AL et al. Communication strategies in the prevention of type 2 diabetes and gestational diabetes in vulnerable groups: a scoping review. *Syst Rev* 2021; 10: 301
- [58] Hadziabdic E, Pettersson S, Marklund H et al. Development of a group-based diabetes education model for migrants with type 2 diabetes, living in Sweden. *Prim Health Care Res Dev* 2020; 21: e50
- [59] Rawal L, Sahle BW, Smith B] et al. Lifestyle interventions for type 2 diabetes management among migrants and ethnic minorities living in industrialized countries: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e001924
- [60] Weiss C, Oppelt P, Mayer RB. The participation rate of migrant women in gestational diabetes screening in Austria: a retrospective analysis of 3293 births. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 345–351
- [61] Pu J, Zhao B, Wang E] et al. Racial/Ethnic Differences in Gestational Diabetes Prevalence and Contribution of Common Risk Factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29: 436–443
- [62] Seghieri G, Di Cianni G, Seghieri M et al. Risk and adverse outcomes of gestational diabetes in migrants: A population cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 163: 108128
- [63] Carolan M, Gill GK, Steele C. Women's experiences of factors that facilitate or inhibit gestational diabetes self-management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 99
- [64] El-Khoury Lesueur F, Sutter-Dallay AL, Panico L et al. The perinatal health of immigrant women in France: a nationally representative study. *Int J Public Health* 2018; 63: 1027–1036
- [65] Eggemoen AR, Wiegels Waage C, Sletner L et al. Vitamin D, Gestational Diabetes and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 8939235
- [66] Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I et al. Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2012; 61: 3167–3171
- [67] Lange C, Schenk L, Bergmann R. Verbreitung, Dauer und zeitlicher Trend des Stillens in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl* 2007; 50: 624–633
- [68] Shane AL. Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics Is Fueling Our Modern Plagues. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1961
- [69] Berger F. Diabetes und Schwangerschaft bei Migrantinnen. In: Stupin JH, Schäfer-Graf U, Hummel M Diabetes in der Schwangerschaft. Berlin: de Gruyter; 2020: 301–310
- [70] Statistik Austria: Österreichische Gesundheitsbefragung 2019. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Wien; 2020
- [71] Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2013. Im Internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236\\_eng.pdf;jsessionid=AA BE03207E539F6D022B9C096CDDB5C8?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=AA BE03207E539F6D022B9C096CDDB5C8?sequence=1)
- [72] World Health Organization (WHO): Obesity and Overweight: Fact sheet N 311. Geneva: WHO; 2021. Im Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [73] The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Summary. Copenhagen: WHO; 2007. Im Internet: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/98243/E89858.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98243/E89858.pdf)
- [74] Koletzko B, Godfrey KM, Poston L et al. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: The Early Nutrition Project recommendations. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 93–106
- [75] Dietrich S, Philipp K, Widhalm K. Das HELENA Projekt. *Journal für Ernährungsmedizin* 2007; 9: 19–21
- [76] Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* 2000; 105: e15
- [77] Segna D, Widhalm H, Pandey MP et al. Impact of mother tongue and gender on overweight, obesity and extreme obesity in 24,989 Viennese children/adolescents (2–16 years). *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124: 782–788
- [78] Will B, Zeeb H, Baune BT. Overweight and obesity at school entry among migrant and German children: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005; 9: 45
- [79] Kobel S, Kettner S, Hermeling L et al. Objectively assessed physical activity and weight status of primary school children in Germany with and without migration backgrounds. *Public Health* 2019; 173: 75–82
- [80] Schlaud M. Der Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS): Datengrundlage für eine evidenzbasierte Prävention. *Public Health Forum* 2010; 18: 7–8
- [81] Fisman AS, Buoncristiano M, Williams J et al. Socioeconomic differences in food habits among 6- to 9-year-old children from 23 countries-WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI 2015/2017). *Obes Rev* 2021; 22 (Suppl 6): e13211
- [82] Ernst JB, Arens-Azevêdo U, Bitzer B et al. für Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Quantitative Empfehlung zur Zuckerezufuhr in Deutschland. Bonn; 2018
- [83] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002; 346: 393–403
- [84] Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S98–S110
- [85] Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke. DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S441–S444
- [86] FINDRISK – Test für Diabetesrisiko. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S437–S439
- [87] BgBl. Gesetz zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention vom 17. Juli 2015. Sect. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2015 Teil I Nr.31.
- [88] Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686
- [89] Jager MJ, van der Sande R, Essink-Bot ML et al. Views and experiences of ethnic minority diabetes patients on dietetic care in the Netherlands – a qualitative study. *Eur J Public Health* 2019; 29: 208–213
- [90] Sacks FM, Bray GA, Carey V] et al. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859–873
- [91] Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD002137
- [92] Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J et al. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005; 48: 1126–1134
- [93] Hassanein M, Al-Arouij M, Hamdy O et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 303–316
- [94] International Diabetes Federation (IDF) and the Diabetes and Ramadan DAR International Alliance. Practical Guidelines. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2016: 108–114. Im Internet (Stand: 25.07.2019): [www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan](http://www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan)

- [95] Babineaux SM, Toaima D, Boye KS et al. Multi-country retrospective observational study of management and outcomes of patients with type 2 diabetes during Ramadan in 2010(CREED). *Diabet Med* 2015; 32: 819–828
- [96] Salti I, Bénard E, Detournay B et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2306–2311
- [97] Shiju R, Akhil A, Thankachan S et al. Safety Assessment of Glucose-Lowering Drugs and Importance of Structured Education during Ramadan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2022; 2022: 3846253
- [98] Azis KMA. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 16: 207–211
- [99] Salem BA, Farooqi MH, Suliman SG et al. Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors during de Fasting of Ramadan: Is there cause for concern? *Ibnosina J Med Biomed Sci* 2015; 8: 81–88
- [100] Ali S, Davies MJ, Brady EM et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan. *Diabet Med* 2016; 33: 1315–1329
- [101] Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e001248
- [102] Loh HH, Yee A, Loh HS et al. Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and metaanalysis. *Prim Care Diabetes* 2016; 10: 210–219
- [103] Boucher JL. Mediterranean Eating Pattern. *Diabetes Spectr* 2017; 30: 72–76
- [104] Gedrich K, Ottersdorf U. Ernährung und Raum: Regionale und ethnische Ernährungsweisen in Deutschland. Karlsruhe: Bundesforschungsanstalt für Ernährung; 2002
- [105] Heidenhof F. Hochkultur bringt Esskultur: Essen in Nordafrika und im Nahen Osten. Ernährung im Fokus 2014; 9: 1–5 Im Internet (Stand: 26.09.2023): [https://www.bzfe.de/fileadmin/resources/import/pdf/eif\\_2015\\_os\\_essen\\_nordafrika.pdf](https://www.bzfe.de/fileadmin/resources/import/pdf/eif_2015_os_essen_nordafrika.pdf)
- [106] Deng F, Zhang A, Chan C. Acculturation, dietary acceptability, and diabetes management among Chinese in North America. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 4: 108
- [107] Mora N, Golden SH. Understanding Cultural influences on Dietary Habits in Asian, Middle Eastern, and Latino Patients with Type 2 Diabetes: A Review of current Literature and Future Directions. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 126
- [108] Kittler PG, Sucher KP, Nelms M. Food and Culture. Boston/USA: Cengage Learning; 2017

# Empfehlungen zur Ernährungsprävention des Typ-2-Diabetes mellitus

## Autorinnen/Autoren

Thomas Skurk<sup>1</sup>, Arthur Grünerbel<sup>2</sup>, Sandra Hummel<sup>3\*</sup>, Stefan Kabisch<sup>4</sup>, Winfried Keuthage<sup>5</sup>, Karsten Müssig<sup>6</sup>, Helmut Nussbaumer<sup>7</sup>, Diana Rubin<sup>8,9</sup>, Marie-Christine Simon<sup>10</sup>, Astrid Tombek<sup>11</sup>, Katharina S. Weber<sup>12</sup>,  
für den Ausschuss Ernährung der DDG

## Institute

- 1 ZIEL – Institute for Food & Health, Core Facility Humanstudien, Technische Universität München, Freising, Deutschland
- 2 Diabeteszentrum München Süd, München, Deutschland
- 3 Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München-Neuherberg, Deutschland
- 4 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Potsdam, Deutschland
- 5 Schwerpunktpaxis für Diabetes und Ernährungsmedizin, Münster, Deutschland
- 6 Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Niels-Stensen-Kliniken, Franziskus-Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte, Deutschland
- 7 Diabetologikum Burghausen, Burghausen, Deutschland
- 8 Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Deutschland
- 9 Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin, Deutschland
- 10 Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

11 Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

12 Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S449–S465

DOI 10.1055/a-2109-9410

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S98–S110. doi:10.1055/a-2109-9410

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Thomas Skurk

ZIEL – Institute for Food & Health, Technische Universität München, Gregor-Mendel-Straße, 85354 Freising, Deutschland

skurk@tum.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Präambel

Diese Praxisempfehlungen sollen sich als Handreichung an alle richten, die der Prävention von Stoffwechselstörungen wie dem Typ-2-Diabetes mellitus (T2Dm) ein besonderes Augenmerk schenken. Das können Betroffene sein, die ein familiär erhöhtes Risiko mit sich tragen oder Therapeuten, die Menschen mit einem besonderen Risiko betreuen und letztendlich all diejenigen, die sich möglichst evidenzbasierte Informationen für ein gesünderes Älterwerden beschaffen möchten. Nicht zuletzt für das Funktionieren und die Finanzierbarkeit unseres Gesundheitswesens müssen wir gemeinsam auf eine wirksame Prävention hinarbeiten. Gerade im Rahmen der Prävention müssen wir eine Aufmerksamkeit entwickeln, die uns über eine frühzeitige Risikoeinschätzung

hin zu einer adäquaten Testung eines Risikos führt [1], ohne dass wir bei einem negativen Testergebnis ablassen, die risikobehafteten Lebensumstände weiter im Blick zu haben.

Die vorliegenden Praxisempfehlungen befassen sich nahezu ausschließlich mit Ernährungsthemen. Bei der Komplexität möglicher Ernährungsweisen, welche unterschiedliche Biografien, Vorlieben und Aversionen abbilden, ist die möglichst individuelle Beratung, wie sie vom Ausschuss für Ernährung der DDG in den Praxisempfehlungen zur Ernährungstherapie des T2Dm gefordert wird [2], eine besondere Herausforderung. Die Schwierigkeit, möglichst hochgradig evidenzbasierte Empfehlungen in der Literatur zu finden, wird durch die Breite der Symptome, auf die diese Empfehlungen abzielen sollen, noch verstärkt. Eben an dieser Mannigfaltigkeit zeigt sich beispielhaft, dass Ernährung ein Querschnittsthema ist, das viele Disziplinen vereint und die interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig macht. Die Empfehlungen zur Prävention des Gestationsdiabetes zeigen exemplarisch die intersektorale Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes und Schwangerschaft.

\* Für die Arbeitsgruppe Diabetes & Schwangerschaft der DDG.

Ziel der Arbeit ist die Primärprävention. Wir müssen uns dabei vor Augen halten, dass wir auf gesunde Menschen abzielen, die meist noch keinerlei Symptome verspüren. Eine besondere Einschränkung der Ernährungsgewohnheiten scheint vor diesem Hintergrund zunächst kaum gerechtfertigt und muss auf das Bewusstsein abzielen, für sein zukünftiges Wohlbefinden selbst verantwortlich zu sein. Die Aufklärung, dass Übergewicht und Adipositas zu den Hauptursachen einer glykämischen Stoffwechselstörung führen, scheint zunächst abstrakt und nur eine kontinuierliche Vermittlung der wissenschaftlichen Faktenlage kann zum Erfolg führen. Somit rechtfertigt das Wissen über den vielfach belegten Zusammenhang einer unangepassten Ernährung und einer Diabeteserkrankung ein mögliches therapeutisches Vorgehen [3]

Diese Praxisempfehlungen fassen die umfangreiche, teils heterogene Datenlage zu den unterschiedlichsten Aspekten der Ernährung zusammen, die im Kontext einer Diabetesprävention in der internationalen Literatur zu finden sind und sind dennoch unvollständig. Die jährliche Aktualisierung ermöglicht es, die publizierte Literatur im Auge zu behalten und kontinuierlich weitere Themen aufzugreifen.

## Lebensstilintervention

### Ernährung allgemein

#### Empfehlung

- Empfehlungen zu Veränderungen im Lebensstil sind dann angezeigt, wenn ein Ernährungsmuster ein erhöhtes Risiko für T2Dm vermuten lässt
- Empfehlungen zu Veränderungen hinsichtlich des Ernährungsverhaltens sind dann angezeigt, wenn ein familiäres Risiko für T2Dm vorliegt
- Ernährungsumstellung allein hat bereits ohne strukturiertes Bewegungsprogramm einen positiven Effekt auf das Diabetesrisiko

#### Kommentar

Es besteht allgemeiner Konsens, dass sich Änderungen im Lebensstil positiv auf die Krankheitslast auswirken können [4]. Insbesondere das T2Dm-Risiko ist einer solchen Veränderung zugänglich und verzögert das Auftreten eines T2Dm [5]. Eine aktive Intervention führt auch nach Absetzen der Maßnahmen zu einem nachhaltig verzögerten Eintritt einer Diabeteserkrankung, dabei wurde eine number needed to treat (NNT) von 25 errechnet, um einen Diabetes zu verhindern. Kontrovers bleibt derzeit die Einordnung einer Bewegungstherapie, die ohne begleitende Ernährungstherapie nur in vereinzelten Studien einen signifikanten Effekt auf die Risikoreduktion zu erbringen scheint [6]. Während eine Ernährungsintervention einen Diabetes bereits zu 32 % verringern kann, ist die Kombination beider Strategien mit 41 % deutlich effektiver [6]. Dennoch erhalten Kalorien in der Diskussion um die Prävention der Adipositas einen besonderen Stellenwert, da verschiedene Untersuchungen einzelnen Makronährstoffen jenseits des Kaloriengehalts keinen besonderen Krankheitswert zuschreiben [7]. Somit stellt sich generell die Frage, ob spezielle

Ernährungsformen, welche bestimmte Makronährstoffe bevorzugen, notwendig sind und nicht Aspekte z. B. der Nachhaltigkeit ohne gesundheitliche Einbußen Beachtung finden können.

Im Januar 2019 publizierte die EAT-Lancet Commission mit der „Planetary Health Diet (PHD)“ eine gesundheitsförderliche Referernzernährung für die gesamte Weltbevölkerung mit dem Ziel, die globalen Nahrungssysteme neu auszurichten, die ökologische Nachhaltigkeit zu verbessern und die menschliche Gesundheit zu fördern [8]. Hintergrund der Initiative ist zum einem der Wandel der traditionellen Ernährungsgewohnheiten, die meist einen höheren Anteil hochwertiger pflanzlicher Nahrungsmittel aufweisen, hin zu einem westlichen Ernährungsmuster, das durch kalorienreiche, stark verarbeitete Lebensmittel (LM) und große Mengen an tierischen Produkten gekennzeichnet ist. Darüber hinaus ist dieses Ernährungsmuster nicht nachhaltig, da die derzeitige Lebensmittelproduktion Klimawandel, Verlust der biologischen Vielfalt, Umweltverschmutzung und drastische Veränderungen in der Land- und Wassernutzung bedingt [9]. Hingegen zeichnet sich das von der EAT-Lancet Commission empfohlene Ernährungsmuster aus durch eine Vielzahl hochwertiger pflanzlicher Lebensmittel und geringen Mengen an tierischen Lebensmitteln, raffiniertem Getreide, zugesetztem Zucker und ungünstigen Fetten. Die konsequente Umsetzung dieser Vorgaben würde nicht allein die Bereitstellung einer qualitativ hochwertigen Ernährung, sondern auch eine Kostenersparnis ermöglichen [10, 11]. Zudem ist die PHD so konzipiert, dass sie flexibel an lokale und individuelle Begebenheiten, Traditionen und Ernährungsvorlieben angepasst werden kann [8]. Damit ähnelt die PHD den Orientierungswerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Unterschiede bestehen allerdings in der globalen versus deutschlandspezifischen Ausrichtung sowie in den empfohlenen Mengen an Milch und Milchprodukten sowie der Kalorienzufuhr. Die PHD umfasst eine Kalorienzufuhr von 2500 kcal/Tag. Hingegen empfiehlt die DGE einen Bereich von 1600 bis 2400 kcal/Tag in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Während die PHD maximal 500 g Milchäquivalent pro Tag vorsieht, geben die Orientierungswerte der DGE eine Spanne von 596–728 g/Tag an, infolge der Verwendung unterschiedlicher Grundlagen für eine ausreichende Kalziumzufuhr [12]. Tatsächlich könnte es zu einem Mangel an Kalzium, Vitamin B12, Eisen und Zink kommen, dem durch eine Modifikation der ursprünglich vorgeschlagenen PHD zu begegnen ist [13]. Die PHD stellt eine radikale Änderung aktuell vorherrschender Ernährungsgewohnheiten dar und ihre Umsetzung erfordert in den meisten Ländern eine Verminderung des Konsums von rotem Fleisch und Zucker um etwa 50 % und eine Steigerung der Aufnahme von Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Nüssen um mehr als 100 % [14–17].

In einer Querschnittsstudie an mehr als 14 000 Teilnehmern ergaben sich Assoziationen zwischen der Adhärenz gegenüber der PHD und niedrigen Werten von Blutdruck sowie Gesamt-, LDL- und Non-HDL-Cholesterin, ohne dass sich jedoch eine Assoziation mit HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) als Marker für Insulinresistenz zeigte [18]. Zudem waren Teilnehmer, die sich an die PHD-Vorgaben hielten, seltener übergewichtig oder adipös und wiesen einen geringeren Hüftumfang auf [18]. Auch führt das Befolgen der PHD-Empfehlungen zu einer Modifikation des Darmmikrobioms mit Zunahme Probiotika-asso-

ziierter Bakterien [19]. In der multizentrischen, prospektiven European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Studie mit nahezu 500 000 Teilnehmern ergaben sich Assoziationen von Treibhausgasemissionen und Landnutzung sowohl mit Gesamt mortalität als auch Krebsinzidenzraten. Abhängig von dem Grad der Adhärenz gegenüber der PHD könnte in einem Zeitraum von 20 Jahren 19 bis 63 % der Todesfälle und 10 bis 39 % der Krebserkrankungen verhindert werden [20]. Zudem zeigten sich in der spanischen EPIC-Kohorte mit mehr als 40 000 Teilnehmern Assoziationen zwischen Treibhausgasemissionen und dem Risiko für koronare Herzerkrankung und T2Dm [21]. Somit könnte sich eine Reduktion der Treibhausgasemissionen nicht nur günstig auf die klimatischen Veränderungen, sondern auch auf die menschliche Gesundheit auswirken. Allerdings ergaben sich in einer prospektiven Kohortenstudie aus Frankreich mit mehr als 60 000 Teilnehmern Assoziationen zwischen Adhärenz gegenüber PHD und Krebsinzidenz nur in einigen Subgruppen und keine Assoziationen mit kardiovaskulären Erkrankungen [22]. In einer prospektiven Untersuchung an nahezu 75 000 mexikanischen Frauen war eine höhere PHD-Adhärenz mit einer geringeren T2Dm-Inzidenz vergesellschaftet [23]. Dies bestätigte sich auch in einer Metaanalyse von sieben Studien [17].

## Rolle der Gewichtsreduktion

### Empfehlung

- Bei Vorliegen von Übergewicht/Adipositas und Prädiabetes ist eine Gewichtsreduktion anzustreben
- Eine Gewichtsabnahme von 10 % bei Hochrisikopersonen mit Prädiabetes beugt einem späteren Diabetes vor
- Geeignete Ernährungsinterventionen der Gewichtskontrolle umfassen eine Reduktion von Kalorien, Kohlenhydraten und gesättigten Fetten sowie eine Steigerung von Ballaststoffen (BM) und pflanzlichen Proteinen

### Kommentar

Etwa 60 % der Erwachsenen in Deutschland sind laut einer Auswertung der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) aus dem Jahre 2021 übergewichtig und adipös [24]. Mehr als die Hälfte der Frauen und zwei Drittel der Männer in Deutschland sind, wie die Basispublikation der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) zwischen 2008 und 2011 ergab, von Übergewicht betroffen. Bei etwa einem Viertel der erwachsenen Deutschen besteht eine Adipositas [25]. Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, einer verminderten Lebensqualität und zahlreichen Komorbiditäten und Komplikationen assoziiert ist, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Schlafapnoesyndrom und T2Dm [26]. Mit Lebensstilveränderungen, medikamentösen Therapien und bariatrischen chirurgischen Eingriffen stehen verschiedene Therapieoptionen bei der Behandlung der Adipositas zur Verfügung. Unabhängig vom therapeutischen Ansatz beugt eine Gewichtsabnahme von 10 % bei Hochrisikopersonen mit Prädiabetes [27, 28] oder metabolischem Syndrom [29] einem späteren Diabetes vor. Dabei geht die Verbesserung der Nüchtern glukose direkt mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts einher [30]. Der in

Folge der Gewichtsabnahme verbesserten Insulinsensitivität liegen unter anderem eine Verbesserung der Insulin-vermittelten Suppression der Fettoxidation [31] sowie der metabolischen Flexibilität, also der Fähigkeit, die Fettoxidation bei erhöhter Verfügbarkeit von Fettsäuren zu steigern und zwischen Fett und Glukose als primärer Brennstoffquelle nach einer Mahlzeit zu wechseln, zugrunde. Drei große randomisierte klinische Studien, das Diabetes Prevention Program (DPP) [28], die Finnish Diabetes Study [27] und die Da Qing IGT and Diabetes Study [32] haben eindrucksvoll die Wirksamkeit einer Lebensstil-/Verhaltenstherapie zur Prävention des T2Dm belegt. In diesen Studien beinhalteten die Änderungen des Lebensstils im Allgemeinen eine Reduzierung der Kalorienzufuhr (um 500 bis 1000 Kilokalorien [kcal]/Tag), Verhaltensmaßnahmen und eine Steigerung der körperlichen Aktivität. Die Lebensstilintervention im Rahmen des DPP, die mit einem Gewichtsverlust von 7 % im ersten Jahr einherging, verringerte die 4-Jahres-Inzidenz des T2Dm um 58 % bei Männern und Frauen mit eingeschränkter Glukosetoleranz [28]. Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnte auch in der Finnish Diabetes Study in der Lebensstilinterventionsgruppe das Diabetesrisiko nach 4 Jahren um 58 % reduziert werden [27]. Damit waren die Lebensstiländerungen fast doppelt so effektiv hinsichtlich der T2Dm-Prävention wie eine Metformin-Therapie, die zu einer 31 %igen Verringerung der T2Dm-Inzidenz führte [28]. Die Da Qing IGT and Diabetes Study ergab, dass nicht nur die Kombination aus einer Ernährungs- und Bewegungsintervention, sondern auch die einzelnen Komponenten das Diabetesrisiko um bis zu 46 % nach sechs Jahren senken konnten [30]. In dem DPP reduzierte jedes verlorene Kilogramm (bis zu 10 kg) das T2Dm-Risiko um 16 % unabhängig von Ethnizität, Geschlecht, Alter oder initialer Ausprägung der Adipositas [31]. In einer Metaanalyse von 63 Studien, die die Auswirkungen einer Lebensstilmodifikation hinsichtlich der Diabetesprävention untersuchten, ging jede Kilogrammabnahme der Teilnehmer (TN) sogar mit einem 43 %igen geringeren Diabetesrisiko einher [32]. Im 10-Jahres-Follow-up des DPP war die kumulative T2Dm-Inzidenz in der Lebensstil-Behandlungsgruppe immer noch um 34 % reduziert, trotz der Tatsache, dass sich die BMI-Werte in den Behandlungsgruppen angeglichen hatten [35]. Auch nach 15 Jahren wies die mit einer intensiven Lebensstilintervention behandelte Gruppe eine um 27 % verminderte T2Dm-Inzidenz auf [36]. Zusätzlich zu den positiven Auswirkungen auf die T2Dm-Manifestation gab es in der Da Qing IGT and Diabetes Study auch Hinweise darauf, dass kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterblichkeit 23 Jahre nach Beendigung der Studie in der Lebensstilinterventionsgruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen reduziert waren [37]. Bei Hochrisiko-Personen mit Prädiabetes lassen sich die glykämischen und kardiometabolischen Ergebnisse durch Intensivierung der Lebensstilintervention im Vergleich zu einer herkömmlichen weiter verbessern [38].

Auf der Grundlage dieser Studienergebnisse empfiehlt ein Konsensus-Report der American Diabetes Association (ADA) eine Reduktion von 7 bis 10 % des initialen Körpergewichts und dessen Erhalt, um eine Progression vom Prädiabetes zum T2Dm zu verhindern [39]. Ein solcher Gewichtsverlust lässt sich nach sechs Monaten durch ein Kaloriendefizit von 500 bis 1000 kcal pro Tag erreichen [40]. Besonders kalorienarme Diäten (engl. very low-calorie diets, VLCD) mit weniger als 800 kcal pro Tag werden im

Allgemeinen nicht empfohlen, da sie zwar mit einem Gewichtsverlust von 15 bis 20 % innerhalb von 4 Monaten einhergehen können, allerdings nicht zu einem größeren Gewichtsverlust im längerfristigen Verlauf führen und ein höheres Risiko für Komplikationen, wie etwa Gallensteine, aufweisen im Vergleich zu kalorienarmen Diäten (engl. low-calorie diets, LCD) [41]. Ein Gewichtsverlust kann durch verschiedene Ernährungsformen, wie z. B. low-carb, low-fat oder mediterrane Kost erzielt werden, wobei kein Ansatz den anderen im längerfristigen Verlauf überlegen zu sein scheint [42]. Erfolgsversprechende Diätansätze haben eine verminderte Aufnahme von Kalorien, Kohlenhydraten und gesättigten Fetten und eine gesteigerte Aufnahme von Ballaststoffen und insbesondere pflanzlichen Proteinen gemeinsam [39]. Insgesamt sollte die Wahl des Ernährungsmusters und der Zusammensetzung der Makronährstoffe individuell auf die Patientenpräferenzen und seine Lebensbedingungen zugeschnitten werden, unter Berücksichtigung seines Lebensstils, (Ernährungs-)Gewohnheiten, Vorlieben und Stoffwechselzielen.

## Bedeutung der Ernährung in der Telemedizin für die Prävention

### Empfehlung

- Telemedizin kann die Adhärenz für Gewichtsreduktionsprogramme und die Erreichbarkeit erhöhen
- Telemedizinische Anwendungen können die Umsetzung von Verhaltensmodifikationen unterstützen, die bei der Prävention des T2Dm empfohlen werden

### Kommentar

Aufgrund der COVID-19-Pandemie ist der Bedarf an digitalen Beratungsmethoden in der Therapie der Prävention von Diabetes mellitus angestiegen. Telemedizin bezeichnet den Einsatz audiovisueller Kommunikationstechnologien zum Zweck von Diagnostik, Konsultation und medizinischen Notfalldiensten [43]. Die telemedizinische Betreuung wurde bereits vor der COVID-19-Pandemie bei Diabetespatienten eingesetzt und hat sich als eine bewährte Therapieform etabliert. Auch im DMP (Disease Management Program) für Adipositas-Patienten kann sich die Telemedizin als positiv erweisen.

Im Rahmen eines telemedizinischen Programms werden therapierelevante Daten (z. B. Blutglukosespiegel, Körpergewicht, Blutdruck, Lipidparameter) dem Fachpersonal übermittelt, woraufhin der Patient eine Rückmeldung erhält. Dabei wird zwischen einer telemedizinischen Therapie via Textnachrichten/E-Mail und per Telefon/Videokonferenz unterschieden.

Für Deutschland wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie von Kempf et al. beim 1-Jahres-Follow-up in der telemedizinisch betreuten Gruppe vs. Standardtherapie ein um 0,6 % niedrigerer HbA1c-Wert und eine um 5 kg größere Gewichtsreduktion berichtet [44].

Telemedizinische Anwendungen können von Ärzten und Psychotherapeuten verordnet und von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden, wenn sie als sog. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) in das BfArM-Verzeichnis aufgenommen sind. Geregelt ist dies im Digitalen Versorgungsgesetz (DVG), das

im Dezember 2019 in Kraft getreten ist. DiGA werden in der Regel vom Patienten allein genutzt. Es ist aber auch möglich, dass Patienten und Leistungserbringer die DiGA, z. B. in Form von Telekonsilen oder Chats, gemeinsam nutzen. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es verschiedene DiGAs, die im BfArM-Verzeichnis aufgelistet sind und sich an Menschen mit Übergewicht richten. Dies ist ein Risikofaktor für Diabetes und die DiGAs können auch genutzt werden, wenn die Diagnose Prädiabetes oder Diabetes bereits gestellt ist. Weitere DiGAs, welche Diabetes-Risikofaktoren zum Ziel haben sollen, helfen beispielsweise Stress, Depressionen oder Rauchen zu reduzieren. Der Markt der DiGAs ist derzeit sehr dynamisch und manche werden von der Plattform genommen, während andere hinzukommen. Einen guten Überblick kann man direkt über die Seite des BfArM erhalten (<https://diga.bfarm.de/de>).

Die DiGA Zanadio mit der Indikation Adipositas ist bereits dauerhaft in das BfArM-Verzeichnis aufgenommen. Zanadio arbeitet auf der Basis der Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Adipositas und unterstützt eine konservative Adipositas-therapie bestehend aus Bewegung, Ernährung und Verhaltensänderung. Zanadio enthält telemedizinische Elemente, indem die Nutzer mittels Chat-Funktion durch eine Ernährungsberaterin betreut werden. Eine weitere DiGA Oviva Direkt zielt ebenfalls auf Patienten mit Adipositas ab. Weitere DiGAs im Bereich der Ernährungsmedizin stehen im Zulassungsverfahren.

Ein Beispiel für eine telemedizinische Anwendung – allerdings nicht als DiGA zugelassen – ist das Telemedizinische Lebensstil-Interventions-Programm TeLiPro. Bei diesem Programm wird den Patienten eine App zur Verfügung gestellt, mit deren Hilfe Lebensstilaktivitäten beobachtet und überwacht (Monitoring) werden. Dazu werden Bluetooth-kompatible Blutglukosemessgeräte, Waagen, RR-Geräte und Schrittzähler genutzt. Über eine Cloud ist es dem Diabetescoach (Diabetesberater) möglich, die Daten einzusehen und über eine Chatfunktion bzw. übers Telefon direkt mit den Patienten zu interagieren. In der TeLiPro-Studie erhielten beide Gruppen die App, Waagen, Schrittzähler, Blutglukose- und RR-Messgeräte. Jedoch unterschieden sich die Gruppen insofern, als ein Diabetescoach nur den Patienten der Interventionsgruppe zur Verfügung stand [45]. Als Ergebnis ist erkennbar, dass die Interventionsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine deutliche Senkung des HbA1c-Werts aufwies (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  $-1,1 \pm 1,2\%$  vs.  $-0,2 \pm 0,8\%$ ;  $P < 0,0001$ ). Außerdem konnte eine Reduktion des Gewichts verzeichnet werden (TeLiPro  $-6,2 \pm 4,6$  kg vs. control  $-1,0 \pm 3,4$  kg, Body-Mass-Index (BMI)  $(-2,1 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $-0,3 \pm 1,1$  kg/m<sup>2</sup>). Des Weiteren berichtete die Interventionsgruppe von einer grundsätzlich besseren Lebensqualität sowie einem besseren Ernährungszustand [44].

## Erkenntnisse über Lebensmittelgruppen

### Früchte und Gemüse

#### Empfehlung

- Eine regelmäßige Zufuhr von 200 bis 300 g Obst und Gemüse pro Tag senkt das Typ-2-Diabetes-Risiko deutlich

## Kommentar

In einer systematischen Übersichtsarbeit prospektiver Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung einer Obst- und Gemüseaufnahme und dem Risiko für T2Dm haben Halvorsen et al. [46] von 23 prospektive Kohortenstudien einbezogen. Demnach war das relative Risiko (RR) für einen hohen gegenüber niedrigem Verzehr von Obst und Gemüse und 200 g/Tag 0,93 (95 % CI: 0,89 bis 0,98, I<sup>2</sup> = 0 %, n = 10 Studien) und 0,98 (95 % CI: 0,95 bis 1,01, I<sup>2</sup> = 37,8 %, n = 7) für Obst und Gemüse zusammen, 0,93 (95 % CI: 0,90 bis 0,97, I<sup>2</sup> = 9,3 %, n = 20) und 0,96 (95 % CI: 0,92 bis 1,00, I<sup>2</sup> = 68,4 %, n = 19) für Obst bzw. 0,95 (95 % CI: 0,88 bis 1,02, I<sup>2</sup> = 60,4 %, n = 17) und 0,97 (95 % CI: 0,94 bis 1,01, I<sup>2</sup> = 39,2 %, n = 16) für Gemüse. Bei einer Zufuhr von 300 g/Tag wurde eine Risikoreduktion von 14 % beobachtet, wobei bei einer Zufuhr oberhalb dieses Niveaus keine weitere Risikoreduktion zu verzeichnen war. Obstsorten wie Äpfel, Birnen, Blaubeeren, Weintrauben und Rosinen sind besonders geeignet, das Risiko zu vermindern.

Eine der bislang größten systematischen Reviews zum Thema Obst und Gemüse fasst internationale Studien aus dem EPIC-InterAct (European Prospective Investigation into Cancer)-Datensatz mit 24 013 Fällen von T2Dm zusammen. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde eine Standardportionsgröße von 106 g definiert. 9 Studien lieferten einen Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüsekonsum und dem Risiko für T2Dm. Für Obst zeigte sich bei einer zusätzlichen Portion täglich ein RR von 0,93 (95 % CI 0,88–0,99) und für Gemüse von 0,90 (CI 0,80–1,01). Grünes Blattgemüse/Salat ergab bereits bei einer Steigerung von 0,2 Portionen/d ein RR von 0,87 (95 % CI 0,81–0,93). Schon frühere Metaanalysen berechneten für grünes Blattgemüse besondere Vorteile in Bezug auf T2Dm. Pro verzehrter Portion Obst/Gemüse am Tag zeigte sich eine Risikoreduktion von 4 % [47].

Ein geringer Verzehr von Obst und Gemüse trägt erheblich zur globalen Krankheitslast bei [48]. Längsschnittdaten von 14 718 Männern und 20 589 Frauen im Alter von 25 bis 84 Jahren aus der Stockholmer Public Health Cohort in Schweden aus den Jahren 2010 und 2014 zeigten (der Verzehr von Obst und Gemüse, einzeln <2 Portionen/Tag oder zusammen <4 Portionen (100 g)/Tag, wurde als Grenzwert für eine geringe Aufnahme festgelegt), dass Männer im Vergleich zu Frauen signifikant weniger Obst und Gemüse konsumierten. Fast drei Viertel der Befragten verzehrten weniger als zwei Portionen Gemüse pro Tag. Der Anteil der Männer und Frauen, die weniger als zwei Portionen Gemüse pro Tag verzehrten, betrug 79,0 % zu Beginn der Studie und 62,6 % bei der Nachuntersuchung. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für den Obstverzehr in der Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen getrennt. Nur 20,3 % der Probanden verzehrten vier oder mehr Portionen pro Tag, wobei der Unterschied zwischen Männern (10,3 %) und Frauen (27,6 %) etwa dreimal so groß war und der Anteil bei der Nachuntersuchung etwas geringer ausfiel. Der durchschnittliche Gesamtverzehr von Obst betrug 1,2 (sd 0,8) Portionen/d, von Gemüse 1,2 (sd 0,9) Portionen/d und von Obst und Gemüse zusammen 2,4 (sd 1,4) Portionen/d. Eine signifikant niedrigere Aufnahme von Obst und Gemüse wurde bei Männern im Vergleich zu Frauen zu Beginn der Studie beobachtet. In der älteren Altersgruppe war der Gemüsekonsum am geringsten, während der Obstkonsum in der jüngsten Altersgruppe am niedrigsten war. Auch der Obst- und Gemüsekonsum war bei Personen

mit niedrigem Bildungsstand und Übergewicht am niedrigsten. Ein 62 % höheres Risiko für die Entwicklung einer T2Dm über den 4-Jahres-Zeitraum wurde bei Männern mit niedrigem Gemüseverzehr im Vergleich zu Männern mit hohem Verzehr nach Anpassung für Alter, Bildung, BMI, Rauchen, Alkohol und körperliche Aktivität beobachtet (OR 1,62; 95 % CI 1,00, 2,63). Bei Frauen wurde ebenfalls ein signifikant höheres T2Dm-Risiko bei niedrigem Gemüsekonsum beobachtet, allerdings nicht nach Adjustierung. Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass ein höherer Gemüseverzehr vor dem Auftreten von T2Dm bei Männern zu schützen scheint. Daher sollte die Erhöhung des Gemüseverzehrs bei Männern eine Priorität der öffentlichen Gesundheit sein, so das Autorenteam.

Um zu untersuchen, ob eine pflanzliche Ernährung auch bei T2Dm vorteilhaft sein kann, wurden von Satija et al. [49] die Daten der Nurses' Health Study (69 949 TN/w), Nurses' Health Study 2 (90 239 TN/w) und die Health Profession Follow-up Study (40 539 TN/m) ausgewertet. Insgesamt ergaben sich somit Daten für 16 162 T2Dm-Fälle und 4102 369 Personennjahre. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 20 Jahre. Über diesen Studienzeitraum kann eine vegetarische Ernährung das T2Dm-Risiko um bis zu 20 % mindern. Handelt es sich um eine vegetarische Ernährung mit „gesunden“ pflanzlichen LM (z. B. Gemüse), so war der Effekt bei 34 % vs. einer „ungesunden“ pflanzlichen Ernährung mit 16 % RR. Als „ungesund“ vegetarisch wurden Fruchtsäfte, Limonaden, Weißmehlprodukte, Kartoffeln und Süßigkeiten eingestuft. Nach Adjustierung zeigte eine „gesunde“ Pflanzenkost einen inversen Zusammenhang zu T2Dm auf, wohingegen eine auf tierischen LM basierende Ernährung mit einem erhöhten Risiko einherging. Um zu zeigen, ob eine pflanzliche Kost in Kombination mit „gesunden“ tierischen LM wie Joghurt oder Fisch wirkt, wurden die LM abermals unterteilt. Für Fisch war der positive Effekt etwas abgeschwächt. Für Joghurt ergaben sich keine relevanten Änderungen. Diese Studie zeigt, dass es nicht nötig ist, eine rein vegetarische Ernährung einzuhalten, obwohl dies viele Vorteile birgt. Die Kombination „gesunder“ pflanzlicher LM mit kleinen Mengen „gesunder“ tierischer Nahrungsmittel wie z. B. Joghurt scheint ebenfalls empfehlenswert zu sein.

Die Ergebnisse der EPIC-InterAct-Studie [50, 51] zeigten auf, dass ein geringerer Zusammenhang zu T2Dm besteht, wenn der Ballaststoffgehalt durch Getreide und Gemüse erhöht wird (HR Q4 vs Q1 0,82; 95 % CI 0,69, 0,97). Für Ballaststoffe (BS) aus Obst konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Das RR (CI 95 %) per 10 g/d Ballaststoffsteigerung lag bei 0,75 für Getreide-BS; 0,93 bei Gemüse-BS und 0,95 für BS aus Früchten. Die EPIC-InterAct-Daten zeigten eine 18 % Risikoreduktion für T2Dm bei hoher BS-Aufnahme, im Vergleich zu geringerem BS-Verzehr. Dieses Resultat ergab sich vor allem durch BS aus Getreide und Gemüse, nicht aber aus Obst. Gesamtballaststoffe reduzierten das T2Dm-Risiko um 9 % und Getreide-BS um 25 %, unabhängig vom BMI.

## Leguminosen

### Empfehlung

- Der regelmäßige Verzehr von Hülsenfrüchten wie Bohnen, Linsen und Erbsen kann das Risiko für T2Dm signifikant senken

- Die ballaststoffreiche Ernährung durch den Verzehr von Leguminosen kann die Blutzuckerkontrolle verbessern und das Risiko von Insulinresistenz reduzieren

### **Kommentar**

Trotz des bekannten gesundheitlichen Nutzens von Hülsenfrüchten ist ihr Verzehr oft gering. Ziel der Übersichtsarbeit von Hughes et al. [52] war es, die Aufnahme von Hülsenfrüchten in globale Ernährungsrichtlinien zu bewerten und die Verzehrdaten für Hülsenfrüchte zu überprüfen. Bei der Erhebung aus 94 Ländern wurden die wichtigsten Botschaften zu Hülsenfrüchten wie folgt ermittelt. Der mittlere Verzehr von Bohnen und Hülsenfrüchten in Ländern reichte von 1,2 g/d (Norwegen) bis 122,7 g/d (Afghanistan). In Europa (33 Länder) war der Verzehr von Hülsenfrüchten bei weitem am niedrigsten, denn mehr als ein Drittel der Länder (36 %) meldete eine Aufnahme von weniger als 10 g/Tag. Die Autoren berichten, um den Verzehr von Hülsenfrüchten aus gesundheitlichen, ökologischen und wirtschaftlichen Gründen zu fördern, müssen sie in den Ernährungsrichtlinien stärker hervorgehoben und möglicherweise neu positioniert werden.

In der Übersichtsarbeit von Bielefeld et al. [53] sollte untersucht werden, ob der mittel- bis langfristige Verzehr von Hülsenfrüchten einen Einfluss auf die Marker der glykämischen Kontrolle hat. Insgesamt wurden 18 RCTs eingeschlossen, von denen sich 5 auf Personen mit Diabetes mellitus, 12 auf Personen ohne Diabetes mellitus und eine auf Personen mit Prädiabetes konzentrierten. Alle Interventionen mit Hülsenfrüchten entsprachen den akzeptablen Makronährstoffverteilungsbereichen und umfassten eine Vielzahl von Hülsenfruchtarten. Nur Studien von Personen mit T2Dm berichteten über signifikante Effekte von Hülsenfrucht-Interventionen, drei über eine Senkung der Nüchternblutglukose, zwei über eine Senkung des HbA1c, eine über eine Senkung des Nüchterninsulins und eine über eine Senkung des 2-h-Plasmaglukose ( $P < 0,05$ ); allerdings war die Qualität der Evidenz insgesamt gering. Ein möglicher Mechanismus, durch den Hülsenfrüchte bei der Behandlung von T2Dm helfen können, ist der hohe Gehalt an Ballaststoffen und resistenter Stärke.

Die Auswertung zu Hülsenfrüchten/Soja und T2Dm erfolgte von Pearce et al. [54] mittels 27 prospektiven Kohorten aus verschiedenen Regionen (807 785 Personen). Die meisten TN stammten aus der westpazifischen Region (62 %), gefolgt von Nord- und Südamerika (22 %), Europa (14 %) und dem östlichen Mittelmeerraum (1 %). Der mittlere Gesamtverzehr von Hülsenfrüchten lag zwischen 0 und 140 g/d, wobei er in Nord- und Südamerika und Asien tendenziell höher war als in Europa. Der mittlere Sojakonsum lag bei null, außer in China (34 g/d) und der Republik Korea (22 und 39 g/d). Während der Nachbeobachtungszeit von 3,8 bis 25,0 Jahren wurden insgesamt 36 750 klinisch auftretende T2Dm-Fälle (primäres Ergebnis) und 42 473 auftretende T2Dm-Fälle (sekundäres Ergebnis) erfasst. Der Median der Gesamtaufnahme von Hülsenfrüchten reichte von 0 bis 140 g/d über alle Kohorten hinweg. Eine schwache positive Assoziation zwischen dem Gesamtverzehr von Hülsenfrüchten und T2Dm wurde beobachtet. Der positive Zusammenhang in Europa wurde hauptsächlich durch Studien aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Schweden verursacht. Es lässt sich argumentieren, dass der Verzehr von Hülsenfrüchten im Gesamtkon-

text eines gesunden Ernährungsmusters wichtig ist. So wurden beispielsweise an Orten, an denen Hülsenfrüchte Grundnahrungsmittel sind (z. B. Brasilien, Mexiko und Puerto Rico), keine Assoziationen beobachtet, während im Gegensatz dazu die stärksten positiven Zusammenhänge in Kohorten mit geringem Verzehr beobachtet wurden (z. B. Deutschland, Großbritannien und Schweden).

Die Ergebnisse der Untersuchung zur postprandialen blutzuckersenkenden Wirkung von Linsen von Papakonstantinou et al. [55] kommt zu dem Schluss, dass der Verzehr von Linsen die akute Blutzucker- und Insulinreaktionen im Vergleich zu stärkehaltigen Kontrollnahrungsmitteln konsequent senkt, der genaue Mechanismus ist noch unklar. Es wurde diskutiert, dass die kleinste wirksame Portion Linsen etwa 110 g (gekocht) beträgt, um die postprandiale Blutzuckerkonzentration um 20 % zu senken. Die Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels wurde mit folgenden Faktoren in Verbindung gebracht: Protein- (45 bis 57 g) und Ballaststoffgehalt (22 bis 30 g) der Linsen aber nur schwach mit dem Gehalt an verfügbarem Kohlenhydratgehalt. Sowohl hohe (> 100 g) als auch niedrige (< 100 g) Portionsgrößen von Linsen hatten eine günstige postprandiale blutzucker- und insulin-senkende Wirkung, was es schwierig macht, die optimale Portionsgröße von Linsen für günstige Dosis-Wirkungs-Effekte zu ermitteln. In einer randomisierten Cross-over-Studie wurde der Glykämische Index (GI) und die glykämische Reaktion auf drei traditionelle griechische Mischmahlzeiten, Linsen, Trahana und Halva untersucht. Zwölf gesunde, nüchterne Personen erhielten Testmahlzeiten (jeweils 25 g verfügbare Kohlenhydrate) und 25 g Glukose als Referenz in zufälliger Reihenfolge. Alle drei getesteten Mahlzeiten wiesen niedrige GI-Werte auf. Der GI von Linsen lag bei  $27 \pm 5$ , der von Trahana bei  $42 \pm 6$  und der von Halva bei  $52 \pm 7$ . Die Blutglukose-Spitzenwerte waren bei Linsen am niedrigsten. Weitere Studien haben berichtet, dass die günstige glykämische Wirkung von Linsen möglicherweise auf den Gehalt an resistenter Stärke zurückzuführen ist.

Die Auswirkung von Hülsenfrüchten und Nüssen auf das T2Dm-Risiko wurde in einer systematischen Analyse [56] von 27 Arbeiten mit insgesamt 501 791 TN (davon 14 449 T2Dm Fälle) mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren und 13-jähriger Studiendauer untersucht. Nüsse, regelmäßig konsumiert, reduzierten das Risiko um 13 %, wohingegen Hülsenfrüchte (geringere Studienzahl) neutraler abschnitten. Die Daten waren für koronare Herzkrankheit (KHK) in beiden LM-Gruppen eindeutig protektiv. Die Portionsgröße für Nüsse war mit 28 g und die für Hülsenfrüchte mit 100 g definiert. Die Aufnahme von Nüssen variierte zwischen 0 und 213 g/Woche, für Hülsenfrüchte zwischen 0 und 938 g/Wo. Zu Hülsenfrüchten und T2Dm-Risiko wurden 100 179 TN – davon 2746 T2Dm-Fälle – erforscht. Hierbei zeigte sich ein relatives Risiko (RR) von 0,78 (95 %-Konfidenzintervall (CI) 0,50–1,24).

Eine weitere Studie [57] untersuchte in ihrem RCT 2 iso-energetische Kostformen (Hülsenfrüchte-reich vs. Hülsenfrüchte-frei) bei 31 TN mit T2Dm über 8 Wochen. An 3 Tagen pro Woche wurden 2 Portionen rotes Fleisch durch Gerichte mit Leguminosen ersetzt. Nach einem Wash-out von 4 Wochen tauschte man die Gruppen. Da sich Soja in den Inhaltsstoffen wesentlich von anderen Hülsenfrüchten unterscheidet, wurde es exkludiert. Die Hül-



senfrüchtekost war aus 50 bis 60 % Kohlenhydrate (KH), 25 bis 30 g Ballaststoffe (BS), 15 % Eiweiß (EW) und 25 bis 35 % Fett, davon <7 % gesättigte Fettsäuren (FS), zusammengesetzt. Als Outcome wurden inflammatorische Biomarker festgelegt. In beiden Gruppen sanken die Entzündungsmarker (C-reaktives Protein [CRP], Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor-alpha [TNF-alpha]) – der Effekt war unter Hülsenfrüchten stärker. Das Gewicht blieb in beiden Gruppen vergleichbar. Leguminosen enthalten unverdauliche, fermentierbare Komponenten, reichlich BS, Phytinsäure, Magnesium, Phenolsäure, Flavonoide und Anthocyane – allesamt Stoffe, denen ein antiinflammatorisches Potenzial zugesprochen wird. Ferner wirkt sich der niedrige GI günstig aus.

Hülsenfrüchte als Komponente der klassischen Mittelmeerküche werden in westlichen Nationen zu selten gegessen, obwohl ihr Vorteil auf das KHK-, Adipositas- und T2Dm-Risiko häufig nachgewiesen wurde. Lösliche BS sowie resistente Stärke wirken sich günstig auf Blutzucker und Insulinspiegel aus. Zudem verbessern sie die Sättigung. Die WHO empfiehlt Hülsenfrüchte, um das Risiko für Zivilisationskrankheiten zu reduzieren. Die US Dietary Guidelines raten, ca. 3 × 275 g Hülsenfrüchte pro Woche zu essen.

## Nüsse

### Empfehlung

- Der regelmäßige Verzehr von Nüssen ist nachweislich mit gesundheitlichen Vorteilen verbunden

### Kommentar

Potenzielle Mechanismen, die eine schützende Wirkung von Nüssen erklären könnten, sind die Senkung des Cholesterinspiegels, des Blutdrucks, die Verbesserung der Gefäßfunktion, des oxidativen Stresses im Körper sowie die antiinflammatorische Wirkung. Dies lässt sich vermutlich auf den Gehalt an ungesättigten Fetten, Antioxidantien und Polyphenolen in Nüssen zurückführen. Außerdem kann der Verzehr von Nüssen das Körpergewicht regulieren, indem diese den Appetit und die Nahrungsaufnahme bremsen, den postprandialen Energieverbrauch und die Fettoxidation steigern und die Fettaufnahme geringer als erwartet ausfallen lassen. Zudem zeigt eine mit Nüssen angereicherte Ernährung, dass die postprandiale glykämische Reaktion auf kohlenhydrathaltige Mahlzeiten reduziert ausfällt, das Nüchterninsulin sinkt und die Insulinresistenz verringert wird, obwohl keine Auswirkungen auf den Nüchternblutzucker oder das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c) festgestellt wurden [58].

Die Ergebnisse von 56 Interventionsstudien, 9 narrativen und 3 systematischen Übersichten sowie 12 Metaanalysen zur Bewertung der positiven Auswirkungen verschiedener Nussarten auf ausgewählte Stoffwechsellmarker zeigten, dass der Verzehr von Nüssen die Stoffwechsellmarker, einschließlich der glykämischen Faktoren, des Lipidprofils und der Entzündungs- und oxidativen Stressparameter, sowohl bei Gesunden als auch bei Personen mit Stoffwechselstörungen in einer typ-, dosis- und zeitabhängigen Weise verbessern kann [59].

Die Auswirkung des Nusskonsums auf Parameter des Metabolischen Syndroms wurden von Blanco et al. untersucht. 49 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit 2226 TN erfüllten die gesetzten Kriterien. Die Nussquellen waren: Mandeln, Cashews,

Haselnüsse, Pecannüsse, Pistazien, Walnüsse oder Nussmischungen. Nüsse zeigten einen signifikanten Rückgang der Nü-Glukose. Der Ersatz von Kohlenhydraten mit höherem GI durch Nüsse scheint nicht nur zur BZ-Verbesserung, sondern auch zur Triglycerid-Senkung beizutragen. Die frühere Annahme, Nüsse würden wegen ihres hohen Fettgehalts das Körpergewicht ansteigen lassen, wurde von den Autoren widerlegt. Es konnte ein gewichtsenkender Effekt ermittelt werden. Zudem reduzierte sich der Bauchumfang, wenn die Nüsse als Ersatz für Kohlenhydrate mit hohem GI verzehrt wurden [60]. Pro Woche 3-mal konsumiert, zeigten Nüsse zudem ein geringeres Adipositas- und T2Dm-Risiko [61].

Sechs Datenbanken hat die Arbeitsgruppe um Wu et al. [62] für ein Review und eine Metaanalyse durchsucht, um Zusammenhänge zwischen Nusskonsum und T2Dm zu erforschen. Es konnten 36 Arbeiten mit 30 708 TN generiert werden. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 4,6 und 30 Jahren. Beim Vergleich zwischen dem geringsten und dem höchsten Nusskonsum zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zu T2Dm. In 3 großen Kohorten mit rund 150 000 TN zeigten 2 ein vermindertes T2Dm-Risiko bei höherem Nusskonsum auf. Die kleinste der 3 Kohorten – die Iowa Women's Health Study (1800 TN) – konnte dies nicht belegen. In ihrer Metaanalyse ergab sich keine Risikoreduktion (RR 0,98, 95 % CI 0,84–1,14), obwohl frühere Studien (z. B. PREDIMED) diese zeigten. Die PREDIMED-Daten flossen in ihre Arbeit nicht mit ein, da es sich dabei um eine mediterrane Kost und nicht primär um Nusskonsum handelte. Mandeln zeigten einen verminderten BZ-Anstieg. Pistazien reduzierten die BZ-Antwort ebenso. Zudem führten Nüsse zu einem Rückgang von inflammatorischen Zytokinen und Adiponektin [62].

Die AHA empfiehlt 5 Portionen Nüsse á 25 g/Woche. Die DASH-Kost (Dietary Approaches to Stop Hypertension) spricht ebenso eine klare Nussempfehlung aus.

## Fleisch

### Rotes Fleisch

#### Empfehlung

- Aus Interventionsstudien gibt es keine ausreichende Evidenz zur Überlegenheit von vegetarischer oder veganer Ernährung zur Diabetesprävention. Aus gesundheitlicher Sicht ist eine fleischarme Ernährung wahrscheinlich am besten präventiv für T2Dm wirksam. Aus tierethischen und ökologischen Gründen sollte der Fleischkonsum reduziert werden
- High-Protein-Diäten und Low-carb-Diäten sind hinsichtlich der Glykämie vorteilhaft bis möglicherweise überlegen. Als Eiweißquellen können auch tierische Quellen inkl. Fleisch herangezogen werden
- Derzeit zeigt sich kein klarer Benefit rotes durch weißes Fleisch zu ersetzen, obwohl rotes Fleisch in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Diabetesrisiko verknüpft ist

#### Kommentar

Eine höhere Zufuhr von Fleisch ist epidemiologisch neben einem erhöhten Risiko für T2Dm auch mit bestimmten Krebserkrankungen oder Koronare Herzerkrankung (KHK) assoziiert. Für rotes Fleisch, vor allem in verarbeiteter Form sind, diese Beziehungen besonders ausgeprägt.

Interventionsstudien zeigen bei Reduktion der täglich aufgenommenen Fleischmenge auf ein geringes Restmaß eine Verbesserung zahlreicher metabolischer Parameter. Diese Studie nutzten aber entweder einen isokalorischen Ausgleich mit anderen potenziell günstigen Lebensmitteln (z. B. Vollkorn, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse) oder testeten den Fleischverzicht in einem hypokalorischen Setting. Somit ist auch in RCTs die Kausalität für den Nutzen der fleischarmen Ernährung unklar.

Viele RCTs zum Austausch von Fleischsorten (rotes gegen weißes Fleisch) tragen ein ähnliches Confounding wie Beobachtungsstudien, da nur selten eine isolierte Substitution von rotem durch weißes Fleisch erfolgt ist. Es ist fraglich, ob sich durch Verzicht auf rotes Fleisch ein präventiver Effekt ergibt. Etwa 10 RCTs haben bislang rotes und weißes Fleisch in methodisch guter Gegenüberstellung miteinander verglichen; metabolische Unterschiede wurden hier nicht gefunden.

Das NutriRECS-Konsortium hat 2019 im Rahmen von fünf Meta-Analysen eine mangelnde Evidenz zur Empfehlung der Fleischreduktion beklagt. Gleichwohl ist die Bewertung vieler Nahrungskomponenten selbst anhand von RCTs methodisch schwer umsetzbar. Der medizinischen Unsicherheit bezüglich eines gesundheitlichen Nutzens durch den Verzicht auf (rotes) Fleisch stehen eindeutige ökologische und tierethische Vorteile gegenüber [63].

## Prozessiertes Fleisch

### Empfehlung

- Hochverarbeitete Fleischprodukte sollten möglichst nicht verzehrt werden

### Kommentar

Gerade der intensive Verzehr von verarbeiteten Fleischprodukten ist epidemiologisch mit T2Dm, KHK und Krebserkrankungen assoziiert. Residuelle Confounder könnten diese Effekte auch nach umfangreicher Adjustierung noch erklären.

Mechanistische Studien (*in-vitro*, *in-vivo* im Tiermodell und am Menschen) deuten aber daraufhin, dass etliche Komponenten von verarbeiteten Fleischprodukten (Nitrosamine, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), TMAO, Eisen und Ferritin, zugesetztes oder primär enthaltenes gesättigtes Fett und Salz) ein Potenzial besitzen, metabolische und neoplastische Erkrankungen zu begünstigen.

In einem gesunden Ernährungsmuster sind verarbeitete Fleischprodukte entbehrlich, ohne generell auf tierische Produkte und Fleisch verzichten zu müssen. Dem wahrscheinlichen gesundheitlichen Vorteil steht keine relevante Einschränkung der Nahrungsauswahl und Lebensqualität gegenüber.

## Getränke

### Zuckergesüßte Getränke

#### Empfehlung

- Der Konsum von zuckergesüßten Getränken, inklusive Fruchtsäfte, sollte zur Prävention von T2Dm weitestgehend minimiert werden
- Zuckergesüßte Getränke sollten durch Wasser ersetzt werden
- Kalorienfrei gesüßte Getränke können als Alternative konsumiert werden

### Kommentar

Das Präventionspotenzial von T2Dm über Verhaltensänderungen wie Ernährungsgewohnheiten ist enorm hoch [64] und verschiedene Studien belegen, dass durch Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion eine deutliche Absenkung des Diabetesrisikos erzielt werden kann [28, 32, 65, 125]. Der zentrale Outcome-Parameter ist die Absenkung der Blutglukose, meist postprandial, ggf. auch bei den Nüchternwerten [64], weshalb naheliegend ist, Lebensmittel und Getränke mit hohem Zuckerzusatz und deren Einfluss näher zu betrachten.

Die britische Leitlinie zur Diabetesprävention und -management spricht die klare Empfehlung aus, den Konsum zuckergesüßter Getränke in allen Bevölkerungsgruppen aufgrund eines erhöhten Risikos zu reduzieren. Begründet wird dies mit einer Reduzierung der Gesamtkalorienzufuhr zwecks Gewichtsverlusts als dominantestem Faktor in der Prävention [66]. Zudem erhöht der mit zuckergesüßten Getränken verbundene hohe glykämische Index das Risiko an T2Dm zu erkranken [67].

Die American Diabetes Association empfiehlt für eine Prävention des T2Dm eine Aufteilung der Makronährstoffe entsprechend der individuellen Therapieziele und Ernährungsmuster [68]. Hierfür wird eine Minimierung von verarbeiteten Lebensmitteln sowie der Ersatz von gesüßten Getränken durch Wasser (Evidenzgrad B der Leitlinie) genannt [39].

Die grundsätzliche Empfehlung, zuckergesüßte Getränke durch Wasser oder andere niedrig-kalorische oder nicht nutritiv-gesüßte Getränke zu ersetzen, richtet sich ebenso an Menschen mit T2Dm als auch Personen, die ein Risiko aufweisen, die Erkrankung zu entwickeln und ist also auch zu Präventionsempfehlungen anzuwenden. So wird eine Kontrolle des Blutzuckers ermöglicht und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduziert. Der Einsatz von kalorienfreien Getränken dient der Reduktion der Gesamtkalorien- und Kohlenhydratzufuhr und wird unterstützt, sofern das Kaloriendefizit nicht durch den Konsum anderer Lebensmittel kompensiert wird (Evidenzgrad B). Daher können kalorienfrei gesüßte Getränke gewählt werden, sofern eine Alternative zu Wasser gewünscht wird und um den Verzicht ggf. zu erleichtern [68]. Auch der Ersatz eines zuckergesüßten Getränks durch Kaffee oder Tee senkt das T2Dm-Risiko [59]. Eine ideale prozentuale Angabe zur Reduktion der Kohlenhydrate zur Diabetesprävention kann nicht gemacht werden [68].

In Meta-Analysen mit prospektiven Kohortenstudien erhöhte der Konsum einer Portion zuckergesüßter Getränke pro Tag das Risiko an einem T2Dm zu erkranken um 18 % [67] bzw. 26 % [70]. Mehrere aktuelle Publikationen der letzten fünf Jahre, wie die Mexican Teacher's Cohort [71], die Northern Manhattan Study [72] und die Women's Health Initiative [73] bestätigen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Aufnahme von zuckergesüßten Getränken und dem T2Dm-Risiko [69].

Weiterhin gibt es Hinweise, dass die erhöhte Zufuhr an zuckergesüßten Getränken, unabhängig von der Art der Saccharide, die Konzentration von Fibroblast growth factor 21 (FGF21) erhöht, welches mit einer möglichen FGF21-Resistenz und somit Beeinträchtigung der Stoffwechselgesundheit in Verbindung stehen könnte. FGF21, welcher mutmaßlich die Zuckeraufnahme mitkontrolliert, spielt im Kohlenhydratstoffwechsel eine Rolle und könnte somit auch mit der Entstehung von T2Dm in Zusammenhang stehen [74].

Eine Limitation dieser Erkenntnisse ist jedoch die geringe Studienpopulation.

Abschließend ist somit eine generelle Empfehlung an die allgemeine Bevölkerung, Personen mit Prädiabetes sowie einem erhöhten Risiko an T2Dm zu erkranken auszusprechen, zuckergesüßte Getränke zu reduzieren.

## Alkohol

### **Empfehlung**

- Moderater Alkoholkonsum hat in Beobachtungsstudien einen diabetespräventiven Effekt
- Alkohol sollte grundsätzlich nur in Maßen konsumiert werden, da auch ein moderater Alkoholkonsum mit negativen gesundheitlichen Auswirkungen assoziiert sein kann

### **Kommentar**

In Beobachtungsstudien ist moderater Alkoholkonsum mit einem verminderten Auftreten einzelner von T2Dm und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, aber er geht vermehrt mit anderen gesundheitlichen Komplikationen (z. B. Krebserkrankungen, chronische Lebererkrankungen) einher. Größere Alkoholmengen können das Risiko für einzelne kardiovaskuläre Komplikationen (Vorhofflimmern) erhöhen und aus Daten von Beobachtungsstudien lassen sich keine individuellen Zufuhrmengen zur Prävention oder Therapie ableiten.

Die maximal tolerierbare Alkoholzufuhr für Gesunde wird mit 10 g/d für Frauen und 20 g/d für Männer angegeben. Der Konsum von Alkohol ist mit diversen gesundheitlichen Folgen assoziiert [75]:

1. J-förmig Assoziation:
  1. ischämische Herzkrankheit
  2. ischämischer Schlaganfall
  3. Diabetes mellitus
2. Positive Assoziation:
  1. Vorhofflimmern
  2. Pankreatitis, Leberzirrhose/chronische Lebererkrankungen
  3. diverse Krebserkrankungen

Folgende Ausführungen wurden aus der DDG-Praxisempfehlung Psychosoziales und Diabetes von Kulzer et al. [76] übernommen: Ein moderater Alkoholkonsum im Vergleich zu einem geringen Konsum oder zu einer Abstinenz scheint auch auf die Entstehung eines T2Dm eine protektive Wirkung zu besitzen (alle EK IIb), ein Effekt, der sich auch für ältere Patienten bestätigt (EK IIb). Die Datenlage zum Risiko eines metabolischen Syndroms ist heterogen. Verschiedene Studien berichten über einen protektiven Effekt eines mäßigen Alkoholkonsums (alle EK IIb), während sich dieser Zusammenhang in anderen Studien nicht bestätigt (EK III), (beide EK IIb).

In einigen Studien ist der Effekt bei Frauen, nicht aber bei Männern beobachtbar (beide EK IIb). Der schützende Effekt mäßigen Alkoholkonsums kann durch eine höhere Insulinsensitivität erklärt werden (beide EK IIb). Das Ausmaß der Insulinresistenz ist bei Menschen mit regelmäßigem moderatem Alkoholkonsum am geringsten, erhöht sich jedoch sowohl bei starken Trinkern wie auch bei Menschen, die abstinent leben (beide EK III), (EK IIb). Allerdings wird dieser Effekt in Bezug auf die Insulinsensitivität durch

andere Faktoren moderiert: Er zeigt sich nicht bei Menschen mit erhöhtem BMI oder mit bestehender Insulinresistenz (EK III) oder bei Rauchern (EK III). Auch der Effekt von Alkohol auf den Blutdruck wird durch das Körpergewicht moderiert (EK III). Bei einer bestehenden chronischen bzw. alkoholbedingten chronischen Pankreatitis erhöht sich bei fortgesetztem Alkoholkonsum das Risiko der Manifestation eines Diabetes mellitus (beide EK III) [76].

## Milchprodukte

### **Empfehlung**

- Fettarme Milchprodukte sollten Bestandteil einer diabetespräventiven Ernährung sein

Statement: Der Einfluss von Milchersatzprodukten auf das Diabetesrisiko bedarf weiterer Untersuchungen, auch wenn aus Nachhaltigkeitsspekten ein verminderter Milchkonsum sinnvoll ist.

### **Kommentar**

Milch und Milchprodukte wurden aufgrund des hohen Gehaltes an gesättigten Fettsäuren in Bezug auf die Entwicklung von Übergewicht und Herz-Kreislaufkrankungen in der Vergangenheit teilweise kritisch gesehen. Epidemiologische Studien konnten jedoch einen negativen Einfluss von Milchprodukten auf die Entstehung dieser Erkrankungen widerlegen [77, 78]. Insbesondere für fettarme Milchprodukte wurde im Gegensatz dazu sogar eine Risikoverminderung für das metabolische Syndrom und Herz-Kreislaufkrankungen gezeigt [79–82]. Ebenso wurde eine Risikoverminderung für einen T2Dm gesehen [82–84].

Die vorteilhafte Wirkung von Milchprodukten auf das T2Dm Risiko kann teilweise durch die Wirkung auf Einflussfaktoren der Krankheit, wie Körpergewicht [85] und Glukose-Homöostase [86] vermittelt werden. Bestimmte Komponenten in Milchprodukten, wie z. B. Calcium, Magnesium, Lactose und Milchprotein können die Gewichtsabnahme fördern und den Blutdruck senken [86].

## Erkenntnisse über einzelne (isolierte) Nährstoffe

### Süßungsmittel

#### **Empfehlung**

- Die Substitution von nutritiven durch nicht-nutritive Süßungsmittel innerhalb der akzeptablen Tagesdosis kann, besonders bei übergewichtigen und adipösen Personen, beim Gewichtsmanagement und der Diabetesprävention von Vorteil sein
- Nicht-nutritive Süßungsmittel könnten im Rahmen einer akzeptablen Tagesdosis sicher verwendet werden
- Der Verzehr von Süßungsmitteln kann nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit mit kardiometabolischen Folgen haben

#### **Kommentar**

Der gesundheitliche Nutzen für die Verwendung von nicht-nutritiven Süßungsmitteln wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft kontrovers diskutiert. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zeigen, dass durch die Verwendung von Süßungsmitteln mit niedrigem Energiegehalt, zuckergesüßte Produkte ersetzt werden können, was, vor allem bei Personen mit Übergewicht/Adiposi-

tas, eine vorteilhafte Wirkung im Hinblick auf die Gewichtskontrolle und kardiometabolischen Risikofaktoren und damit auf die Prävention des T2Dm zu haben scheint [87–89]. Einerseits scheinen Süßungsmittel keine Auswirkungen auf den Glukose- oder Insulinspiegel zu haben [90–92]. Andererseits zeigen weitere vorliegende Daten, dass nicht-nutritive Süßungsmittel über verschiedene indirekte Mechanismen unerwünschte Auswirkungen auf Körpergewicht, Glykämie, Adipogenese und das Darmmikrobiota haben können [93]. Somit kann der Konsum von nicht-nutritiven Süßungsmitteln metabolische Veränderungen, insbesondere im Glukosestoffwechsel [94], eine verschlechterte glykämische Reaktion und einen Anstieg der Insulinsekretion begünstigen [95]. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse zeigte, dass eine Zunahme des Konsums von Getränken mit nicht-nutritiven Süßungsmitteln um eine Portion/Tag mit einem 13 %igen Anstieg des T2Dm-Risikos verbunden war [96]. Zudem zeigen jüngste Daten, dass Getränke mit nicht-nutritiven Süßungsmitteln als Ersatzstrategie empfohlen werden, obwohl ihre Vorteile noch umstritten sind und zu befürchten ist, dass sie durch Veränderungen des Darmmikrobioms eine Glukoseintoleranz hervorrufen könnten [97]. Süßungsmittel werden wegen ihrer verschiedenen chemischen Eigenschaften unterschiedlich verstoffwechselt, mit diversen Auswirkungen auf die Glukosehomöostase und die zugrundeliegenden Mechanismen, was die Ursache für die Unterschiede im Stoffwechselverhalten von Süßungsmitteln und die widersprüchlichen Ergebnisse sein kann [98].

## Ballaststoffe

### Empfehlung

- Ballaststoffe aus natürlichen Quellen sollten täglich verzehrt werden
- Trotz geringer Evidenz für die Empfehlung von 30 g Ballaststoffen pro Tag (15 g/1000 kcal), stellt dies für die Beratung eine valide Zielgröße dar
- Kohlenhydrate sollten bevorzugt aus ballaststoffreichen Lebensmitteln, insbesondere Vollkornprodukten, bezogen werden. Supplementation ist bislang nicht als wirksam belegt
- Ballaststoffreiche Lebensmittel aus Getreide, aber auch Gemüse, Hülsenfrüchte und zuckerarmes Obst sind zur T2Dm-Prävention empfehlenswert und vermutlich vorteilhaft. Der Langzeitnutzen einer Supplementation ist trotz belegter Kurzeffekte für Glykämie, Lipidstatus und ggf. Blutdruck nicht erwiesen

### Kommentar

In Kohortenstudien ist eine hohe Zufuhr von unlöslichen BS, insbesondere cerealen Ursprungs, mit einem erniedrigten Risiko für T2Dm, KHK, Krebs und weitere Erkrankungen verknüpft. Bei Patienten mit T2Dm sinkt dosisabhängig das Sterblichkeitsrisiko. Vollkornprodukte (Brot, Reis, Nudeln) sind daher eine protektive Lebensmittelgruppe. Ballaststoffreichere Ernährung und Ballaststoffsupplemente wirken sich selbst unter isokalorischen Bedingungen günstig auf Körpergewicht, Glykämie und Insulinresistenz, Lipidprofil und Entzündungsstatus, mitunter auch für den Blutdruck aus.

Der GI ist kein geeigneter Indikator für empfehlenswerte ballaststoffreiche Lebensmittel. Das Label „Vollkorn“ und die tatsäch-

liche Ballaststoffzufuhr haben die beste Aussagekraft. Ausgehend von einem durchschnittlichen Ernährungsmuster mit 20 Gramm BS wird eine Erhöhung um 15 Gramm auf 35 Gramm pro Tag angestrebt.

Die Studienlage zu BS ist methodisch in vielerlei Hinsicht heterogen. Vollkorn-Reis, nicht aber Vollkorn-Weizen- und Roggenprodukte zeigen einen glykämischen Vorteil. Außer einer geringen Gewichtsreduktion sind in Metaanalysen keine kardiometabolischen Benefits eindeutig Vollkornprodukten zuzuschreiben. Gezielte Studien zur Bewertung unlöslicher BS sind Raritäten. Hinweise auf einen diabetes-präventiven Effekt gibt es aber. Für lösliche BS gibt es epidemiologisch nur geringe Hinweise für einen Langzeitnutzen bezüglich Morbidität als auch Mortalität.

Lösliche Fasern werden in Supplementen umfangreich beforscht und vermarktet. Für Beta-Glukane, Inulin und Psyllium (Floh samen) sind kurz- bis mittelfristige (Wochen bis Monate) Vorteile für Blutglukose und Insulinresistenz beschrieben; Langzeit- und Präventionsdaten fehlen aber. Mechanistisch verantwortlich ist die Fermentation hierzu empfindlicher BS zu kurzkettigen Fettsäuren, eher nicht die Gewichtsreduktion.

Psyllium, Konjak-Glucomannan und Beta-Glukane senken ferner das LDL-Cholesterin und die Triglyzeridspiegel, während andere lösliche Fasern (Guar, Pektin) hierzu keine Evidenz liefern.

Antihypertensive Effekte sind für alle viskösen Fasern beschrieben, insbesondere bei Psyllium. Der Effekt ist jedoch klinisch kaum relevant.

## Protein

### Empfehlung

- Wir empfehlen bei erhöhtem Diabetesrisiko eine Eiweißzufuhr von 10 bis 25 % der Nahrungsenergiemenge (%E) für Patienten unter 60 Jahren und 15 bis 25 % für Menschen über 60 Jahre bei intakter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] > 60 ml/min/m<sup>2</sup>) und Gewichtskonstanz
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion jeglicher Stadien ist eine Eiweißreduktion auf weniger als 0,8 g/kg Körpergewicht (KG) wahrscheinlich nicht von Vorteil und sollte aufgrund des Risikos für eine Malnutrition insbesondere bei höhergradiger Niereninsuffizienz vermieden werden

### Kommentar

Zur Empfehlung der Eiweißzufuhr bei T2Dm existiert eine ausführliche AWMF-S3-Leitlinie; eine analoge Arbeit zu Prädiabetes/Diabetesrisikopatienten gibt es nicht.

Der minimale Eiweißbedarf zur Verhinderung von Mangelernährung und Sarkopenie liegt bei etwa 0,8 g/kg Körpergewicht oder 10 E%. Für ältere Menschen wird eine höhere Eiweißzufuhr von mindestens 1 g/kg KG/Tag empfohlen, um die altersbedingte schwächere Proteinverwertung auszugleichen.

Epidemiologisch ist eine hohe Eiweißzufuhr mit erhöhter Sterblichkeit und Diabetesinzidenz verknüpft, allerdings durch starke Confounder überlagert.

Interventionsstudien zeigen günstige Effekte einer High-Protein-Diät bei Übergewichtigen ohne Diabetes. Die PREVIEW-Studie beobachtete keine Steigerung der Diabetesinzidenz oder

anderer harter Outcomes unter dreijähriger proteinreicher (> 20 E%) vs. konventioneller Ernährung

Eine höhere Eiweißzufuhr verbessert die Sättigung und den Energieverbrauch durch postprandiale Thermogenese; beides fördert die Gewichtskontrolle. Ältere Menschen haben ein erhöhtes Risiko für Sarkopenie, weshalb für die Personengruppe – sofern nicht kontraindiziert – eine höhere Eiweißzufuhr angeraten ist

## Ernährungsstrategien zur Prävention

### Pflanzenbasierte, vegetarische und vegane Ernährung

#### Empfehlung

- Eine pflanzenbasierte Ernährung, insbesondere, wenn sie gesunde pflanzenbasierte Lebensmittel wie Früchte, Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Nüsse inkludiert, zeigt in Beobachtungsstudien einen diabetespräventiven Effekt
- Auch vegane und vegetarische Ernährungsweisen sind mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung eines T2Dm assoziiert
- Insgesamt ist die Evidenz gering und zeigt keine Überlegenheit einer pflanzenbasierten (inklusive vegetarisch/vegan) Ernährungsform hinsichtlich ihres diabetespräventiven Effektes

► **Tab. 1** Definitionen der einzelnen pflanzenbasierten Ernährungsweisen. Daten nach [99].

Ernährungsweise	Beschreibung
pflanzenbasiert	hohe Zufuhr an pflanzenbasierten Produkten geringe Zufuhr an Fleisch und/oder Produkten tierischer Herkunft
Pesco-vegetarisch	Verzicht auf Fleisch sowie alle daraus gewonnenen Produkte
Ovo-lakto-vegetarisch	Verzicht auf Fleisch, Fisch und andere Meerestiere sowie alle daraus gewonnenen Produkte
Lakto-vegetarisch	Verzicht auf Fleisch, Fisch und andere Meerestiere, Eier sowie alle daraus gewonnenen Produkte
Ovo-vegetarisch	Verzicht auf Fleisch, Fisch und andere Meerestiere, Milch und Milchprodukte sowie alle daraus gewonnenen Produkte
Semi-vegetarisch	Stark eingeschränkter Konsum von Fleisch, Fisch und anderen Meerestieren, aber kein vollständiger Verzicht auf diese Lebensmittel
vegan	Verzicht auf alle tierischen Lebensmittel

#### Kommentar

Für Lebensmittel und Nahrungsbestandteile pflanzlicher Herkunft wie Vollkornprodukte, BS, pflanzliche Fette und pflanzliches Protein besteht eine überzeugende Evidenz, dass deren Zufuhr invers mit dem Risiko für T2Dm assoziiert ist [100–103], während eine höhere Zufuhr an tierischen Lebensmitteln wie Fleisch (insbesondere rotes und prozessiertes Fleisch) und tierische Fette mit einem erhöhten Risiko für T2Dm assoziiert sind [100–103] (s. hierzu Kapitel „Erkenntnisse über Lebensmittelgruppen“ und „Erkenntnisse über einzelne (isolierte) Nährstoffe“). Bisher gibt es allerdings nur wenige Studien mit begrenzter Beweissicherheit ihrer Erkenntnisse, die beide Aspekte zusammenbringen und statt isolierter Lebensmittel(gruppen) oder Nährstoffe pflanzlicher oder tierischer Herkunft ein pflanzenbasiertes Ernährungsmuster im Zusammenhang mit der Inzidenz des T2Dm untersuchen [103]. Ein Kommentar in der Arbeit von Schlesinger [103] fasst diese Evidenz übersichtlich zusammen und ergänzt um die Übersichtsarbeit von Ley et al. [104] folgende Studienlage:

#### Pflanzenbasierte Ernährungsmuster

Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse von neun prospektiven Kohortenstudien zeigt ein um 23 % reduziertes Risiko für die Entstehung eines T2Dm mit einer höheren vs. einer geringeren Adhärenz zu einem pflanzenbasierten Ernährungsmuster. Dieser inverse Zusammenhang wurde stärker, wenn gesunde pflanzenbasierte Lebensmittel wie Früchte, Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Nüsse im Ernährungsmuster inkludiert waren [105].

#### Vegetarische Ernährungsmuster

Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse basierend auf 14 prospektiven Beobachtungs- und Querschnittsstudien untersuchte speziell den Zusammenhang von vegetarischen Ernährungsmustern und der Inzidenz des T2Dm. Eine vegetarische Ernährung im Vergleich zu Omnivoren war hier mit einem um 27 % geringeren Risiko für einen T2Dm assoziiert [106]. Die Beweiskraft der Ergebnisse wurde jedoch nur als gering eingestuft [100]. Eine große prospektive Beobachtungsstudie aus den USA und Kanada gruppierte die insgesamt 41 387 TN der Adventist Health Study-2 als vegan, ovo-lakto-vegetarisch, pesco-vegetarisch, semi-vegetarisch oder nicht vegetarisch (Referenzgruppe) ein. Im Vergleich zu den Omnivoren waren eine ovo-lakto- und semi-vegetarische Ernährung mit einer geringeren Inzidenz des T2Dm assoziiert [107].

#### Vegane Ernährungsmuster

Zusätzlich zu der ovo-lakto- und semi-vegetarischen Ernährung war auch eine vegane Ernährung im Vergleich zu den Omnivoren in der Adventist Health Study-2 mit einem geringeren Risiko für einen T2Dm assoziiert und schien die größten protektiven Effekte zu haben. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Ernährungsformen und aufgrund der nur sehr geringen Anzahl an Personen mit veganer Ernährung, die einen T2Dm entwickelten, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden [107]. Weiterhin identifizierte ein Umbrella-Review vier Querschnittsstudien, die den Zusammenhang zwischen einer veganen Ernährung und der Inzidenz des T2Dm

untersuchten. Hier war eine vegane Ernährung im Vergleich zu Omnivoren mit einem um 21 % geringeren Risiko für einen T2Dm assoziiert [108].

## Mealtiming/Intervallfasten

### Empfehlung

- Intervallfasten unterstützt die Gewichtskontrolle
- Intervallfasten übt einen positiven Einfluss auf glykämische Parameter aus
- Das Auslassen von Mahlzeiten (Meal skipping) kann nicht grundsätzlich zur Gewichtskontrolle und Diabetesprävention empfohlen werden

### Kommentar

Unter dem Begriff des Intervall- oder auch intermittierendem Fasten werden eine Reihe von Methoden zusammengefasst, die alle zum Ziel haben, die Kalorienaufnahme zu begrenzen. Die Einschränkungen der zeitlichen Nahrungsaufnahme unterstützt dabei, sich an feste Zeiten zu halten und dabei das individuelle Ernährungsverhalten weitgehend beizubehalten. ► **Tab. 1** fasst einige der am häufigsten verwendeten Intervallfastenmethoden zusammen.

► **Tab. 2** Intervallfastenmethoden.

Bezeichnung	Intervention
16/8	Nahrung wird nur in einem Zeitfenster von 8 Stunden aufgenommen, die restlichen 16 Stunden des Tages wird gefastet
5:2	Hierbei isst man an fünf Tagen der Woche normal und reduziert an den verbleibenden zwei Tagen die Kalorienzufuhr auf etwa 500–600 Kalorien pro Tag
Alternate-Day-Fasten	Hier wechseln sich Fastentage mit normalen Tagen ab. An Fastentagen wird entweder kein Essen oder nur eine sehr geringe Kalorienmenge zu sich genommen
24-Stunden-Fasten/Eat-stop-eat	Bei dieser Methode wird ein- oder zweimal pro Woche für 24 Stunden gefastet

## Ernährung vor und während der Schwangerschaft zur Prävention des Gestationsdiabetes

### Empfehlung

- Maßnahmen zur Risikoreduktion des Gestationsdiabetes (GDM) durch Ernährung, körperliche Aktivität bzw. Lebensstilberatung sollten bereits vor der Schwangerschaft bzw. im ersten Trimester durchgeführt werden
- Geeignete Maßnahmen zur Reduktion des GDM-Risikos sollten darauf ausgerichtet sein, eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu vermeiden. Eine kombinierte Ernährungs- und Bewegungsintervention scheint den größten Effekt zu haben

- Frauen mit einem erhöhten Risiko für GDM (definiert durch die präpartal zu erhebenden Variablen BMI, Ethnizität, Alter, Parität, GDM und/oder Makrosomie in einer vorhergehenden Schwangerschaft) scheinen am meisten von einer Lebensstilintervention zu profitieren

### Kommentar

Obwohl die Studienlage zum Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf das Risiko für GDM sehr heterogen ist, weisen einige Beobachtungsstudien, RCTs und Cochrane Reviews darauf hin, dass das Risiko für GDM durch Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensstilberatung beeinflusst werden kann [109–111], insbesondere, wenn die Interventionsmaßnahmen bereits vor der Schwangerschaft stattfinden [112, 113]. Die Nurses Health Study zeigte, dass eine „gesunde“ pflanzenbasierte Ernährung vor der Schwangerschaft (reich an Früchten, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen, Hülsenfrüchten, pflanzliche Ölen, Tee und Kaffee und geringer Verzehr von rotem, verarbeitetem Fleisch) mit einem geringeren Risiko für GDM assoziiert war, nicht jedoch der Verzehr einer „ungesunden“ pflanzenbasierten Ernährung (reich an Fruchtsäften, Weißmehlprodukten, Kartoffeln, zuckerhaltigen Getränken, Süßigkeiten und Süßspeisen) [114]. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Empfehlungen zur Prävention des T2Dm.

Ein Übersichtsarbeit zu bereits publizierten Cochrane Reviews zum Thema „Interventionen zur Prävention des Gestationsdiabetes“ kam zu der Schlussfolgerung, dass eine kombinierte Ernährungs- und Bewegungsintervention während der Schwangerschaft im Vergleich zur Standard-Care das Risiko für GDM möglicherweise reduzieren kann (RR 0,85, 95 % CI 0,71 bis 1,01) [111]. Die Qualität der Evidenz wurde als moderat bewertet. Das systematische Review umfasste 19 RCTs mit einer gesamten Fallzahl von 6633 Frauen, die Interventionen umfassten alle Arten der Ernährungs- bzw. Bewegungsintervention. Dahingegen war eine isolierte Ernährungs- oder Bewegungsintervention nicht mit dem Risiko für Gestationsdiabetes assoziiert [111].

Ursächlich für die teilweise widersprüchlichen Aussagen der bereits publizierten Studien zur Effektivität von Lebensstilmaßnahmen könnte die große Heterogenität der untersuchten Studienkollektive sein. Diesen Hinweis lieferte eine Subgruppen-Analyse, die im Rahmen eines Cochrane-Reviews durchgeführt wurde, und einen größeren protektiven Effekt einer Ernährungsberatung während der Schwangerschaft vs. Standard Care bei Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas beschrieb [115]. Dies wurde auch durch eine Meta-Analyse bestärkt, die vier Schlüssel-Aspekte identifizierte, die den Effekt von Lebensstilmaßnahmen modifizieren bzw. verbessern: 1. Einschluss von Frauen mit deutlich erhöhtem GDM-Risiko, 2. Beginn der Intervention bereits vor bzw. in der Frühschwangerschaft, 3. Intensität der Interventionsmaßnahme (in Bezug auf eine Reduktion der Energiezufuhr und Intensität der körperlichen Aktivität) und 4. Vermeidung einer exzessiven Gewichtszunahme während der Schwangerschaft [113]. Diese Studie zeigte des Weiteren, dass die Verwendung des BMIs allein keine geeignete Maßnahme darstellt, um das GDM-Risiko zu klassifizieren. Durch den Einschluss weiterer, nicht invasiver Variablen (Ethnizität, Alter, Parität, GDM und/oder Makrosomie in einer vor-

hergehenden Schwangerschaft) und unter Verwendung bereits publizierter Prädiktionsmodelle [116] konnte die Risikoprädiktion deutlich verbessert werden. Wenngleich international kein Konsens zur optimalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in Abhängigkeit des präkonzeptionellen BMIs besteht, scheint die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft mit dem Risiko für GDM assoziiert zu sein (OR 1,42, 95 %CI 1,20–1,68) [117] und bei Frauen mit GDM war eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (definiert nach IOM Kriterien) [124] mit einer häufigeren Insulinpflichtigkeit, einer höheren Insulindosis und einem höheren Risiko für eine Large-for-gestational age-Geburt assoziiert [118].

Einige RCTs untersuchten den Einfluss einer Vitamin- bzw. Mineralstoffsupplementierung während der Schwangerschaft auf das GDM-Risiko. Der Effekt dieser Interventionen wurde in einem Cochrane-Review zusammengefasst [111]. Während eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren nachweislich keinen Effekt auf das GDM-Risiko zeigte, ist die Datenlage für weitere Supplemente wie Vitamin D, Myo-Inositol und Probiotika weniger homogen und zur Formulierung von Empfehlungen sind weitere Studien notwendig. Generell sollten Ernährungsempfehlungen während der Schwangerschaft zur Prävention eines GDM immer unter Berücksichtigung des erhöhten Bedarfs an einigen Mineralstoffen und Vitaminen formuliert werden (Referenzwerte der DGE) [119].

## Ausblick „Precision nutrition“ und Diabetesprävention

### Empfehlung

- Auf Grund der fehlenden Datengrundlage für eine Ernährung in Abhängigkeit des Genotyps kann dafür derzeit keine Empfehlung abgegeben werden

### Kommentar

Eine Ernährung zur Prävention eines T2Dm muss für eine bessere Adhärenz individuell sein. Dieses leitet sich jedoch lediglich von den jeweiligen Präferenzen und Möglichkeiten der Patienten ab. Die Nutrigenomik befasst sich mit Auswirkungen des Genotyps auf die Verstoffwechslung der Nahrungsmittel. Bislang wurden eine Reihe von SNPs (single nucleotide polymorphisms) identifiziert, welche die metabolische Diversität der Antworten auf bestimmte Ernährungsinterventionen erklären könnten [120–122]. Diese genetischen Modifikationen können aber auch den Erfolg gewichtsreduzierender Therapien erklären und so das T2Dm-Risiko senken. Insbesondere bestimmte Varianten in SGLT-1, dem wichtigsten Monosaccharidtransporter des Darms, zeigen eine Assoziation bezüglich einer verminderten Diabetes- und Adipositasrate, auch war bei den Varianten mit verminderter Glukose/Galaktoseresorption das Herz-Kreislaufisiko rechnerisch über einen 25-Jahreszeitraum bis zu 50 % reduziert [123]. Auswirkungen auf Ernährungsempfehlungen haben diese Ergebnisse aktuell nicht, da genetische Informationen außerhalb von Studien derzeit nicht vorliegen.

## Interessenkonflikt

Thomas Skurk: Honorar Vortragstätigkeit: Novo Nordisk  
Arthur Grünerbel: Honorare KV Bayern, Forschungsförderung durch BMG, Honorare Lilly,  
Sandra Hummel: keine  
Stefan Kabisch: Honorare und Reisekosten durch Sanofi, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim und Lilly; Reisekosten und Forschungsförderung durch J. Rettenmaier & Söhne, Holzmühle; weitere Forschungsförderung durch Beneo Südzucker und California Walnut Commission  
Winfried Keuthage: keine  
Karsten Müssig: keine  
Helmut Nussbaumer: keine  
Diana Rubin: Honorar Vortragstätigkeit: DGVS und Kaiserin-Friedrich-Stiftung  
Marie-Christine Simon: keine  
Astrid Tombek: keine  
Katharina S. Weber: keine

## Literatur

- [1] Lindström J, Neumann A, Sheppard KE et al. Take action to prevent diabetes – the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolism* 2010; 42 (Suppl. 1): S37–S55
- [2] Skurk T, Bosy-Westphal A, Grünerbel A et al. Dietary recommendations for persons with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130 (Suppl. 1): S151–S184
- [3] McNaughton SA, Mishra GD, Brunner EJ. Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1343–1348
- [4] Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Global heart* 2016; 11: 393–397
- [5] Uusitupa M, Khan TA, Vigiulik E et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11: 2611
- [6] Haw JS, Galaviz KI, Straus AN et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1808–1817
- [7] Howell S, Kones R. “Calories in, calories out” and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 313: E608–E612
- [8] Willett W, Rockström J, Loken B et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447–492
- [9] Nelson ME, Hamm MW, Hu FB et al. Alignment of Healthy Dietary Patterns and Environmental Sustainability: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2016; 7: 1005–1025
- [10] Poole MK, Musicus AA, Kenney EL. Alignment Of US School Lunches With The EAT–Lancet Healthy Reference Diet’s Standards For Planetary Health. *Health Aff (Millwood)* 2020; 39: 2144–2152
- [11] Goulding T, Lindberg R, Russell CG. The affordability of a healthy and sustainable diet: an Australian case study. *Nutr J* 2020; 19: 109
- [12] Breidenassel C, Schäfer AC, Micka M et al. The Planetary Health Diet in contrast to the food-based dietary guidelines of the German Nutrition Society (DGE). A DGE statement. *Ernahrungs Umschau* 2022; 59: 56–72.e1-3
- [13] Beal T, Ortenzi F, Fanzo J. Estimated micronutrient shortfalls of the EAT–Lancet planetary health diet. *Lancet Planet Health* 2023; 7: e233–e237

- [14] Delgermaa D, Yamaguchi M, Nomura M. Assessment of Mongolian dietary intake for planetary and human health. *PLOS Glob Public Health* 2023; 3: e0001229
- [15] Marchion DM, Cacau LT, Carli de E et al. Low Adherence to the EAT-Lancet Sustainable Reference Diet in the Brazilian Population: Findings from the National Dietary Survey 2017-2018. *Nutrients* 2022; 14: 1187
- [16] Nomura M, Yamaguchi M, Inada Y et al. Current dietary intake of the Japanese population in reference to the planetary health diet-preliminary assessment. *Front Nutr* 2023; 10: 1116105
- [17] Ojo O, Jiang Y, Ojo O et al. The Association of Planetary Health Diet with the Risk of Type 2 Diabetes and Related Complications: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)* 2023; 11: 1120
- [18] Cacau LT, Benseñor IM, Goulart AC et al. Adherence to the Planetary Health Diet Index and Obesity Indicators in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients* 2021; 13: 3691
- [19] Rehner J, Schmartz GP, Kramer T et al. The Effect of a Planetary Health Diet on the Human Gut Microbiome: A Descriptive Analysis. *Nutrients* 2023; 15: 1924
- [20] Laine JE, Huybrechts I, Gunter MJ et al. Co-benefits from sustainable dietary shifts for population and environmental health: an assessment from a large European cohort study. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e786–e796
- [21] González CA, Bonet C, Huerta JM et al. Dietary greenhouse gas emissions and the risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet Planet Health* 2022; 6: e299
- [22] Berthy F, Brunin J, Allès B et al. Higher adherence to the EAT-Lancet reference diet is associated with higher nutrient adequacy in the NutriNet-Santé cohort: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2023; 117: 1174–1185
- [23] López GE, Batis C, González C et al. EAT-Lancet Healthy Reference Diet score and diabetes incidence in a cohort of Mexican women. *Eur J Clin Nutr* 2023; 77: S348–S355
- [24] OECD: Health at a Glance 2021: OECD Indicators. Im Internet (Stand: 06.06.2023): <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance/>
- [25] Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 786–794
- [26] Yuen MMA. Health Complications of Obesity: 224 Obesity-Associated Comorbidities from a Mechanistic Perspective. *Gastroenterol Clin North Am* 2023; 52: 363–380
- [27] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350
- [28] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403
- [29] Deedwania PC, Volkova N. Current Treatment Options for the Metabolic Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005; 7: 61–74
- [30] 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: 905–912
- [31] Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003; 26: 372–379
- [32] Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544
- [32] Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102–2107
- [34] Galaviz KI, Weber MB, Straus A et al. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care* 2018; 41: 1526–1534
- [35] Diabetes Prevention Program Research Group: Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686
- [36] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866–875
- [37] Chen Y, Zhang P, Wang J et al. Associations of progression to diabetes and regression to normal glucose tolerance with development of cardiovascular and microvascular disease among people with impaired glucose tolerance: a secondary analysis of the 30 year Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2021; 64: 1279–1287
- [38] Fritsche A, Wagner R, Heni M et al. Different Effects of Lifestyle Intervention in High- and Low-Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS). *Diabetes* 2021; 70: 2785–2795
- [39] Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731–754
- [40] Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 257–263
- [41] National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. Very low-calorie diets. *JAMA* 1993; 270: 967–974
- [42] Churuangsu C, Hall J, Reynolds A et al. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2022; 65: 14–36
- [43] Bundesärztekammer. Telemedizinische Methoden in der Patientenversorgung – Begriffliche Verortung 2015. Im Internet (Stand: 06.06.2023): [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/\\_old-files/downloads/pdf-Ordner/Telemedizin\\_Telematik/Telemedizin/Telemedizinische\\_Methoden\\_in\\_der\\_Patientenversorgung\\_Begriffliche\\_Verortung.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/Telemedizin_Telematik/Telemedizin/Telemedizinische_Methoden_in_der_Patientenversorgung_Begriffliche_Verortung.pdf)
- [44] Kempf K, Altpeter B, Berger J et al. Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeliPro in Advanced Stages of Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 863–871
- [45] Su D, McBride C, Zhou J et al. Does nutritional counseling in telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A systematic review and meta-analysis of results from 92 studies. *J Telemed Telecare* 2016; 22: 333–347
- [46] Halvorsen RE, Elvestad M, Molin M et al. Fruit and vegetable consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Nutr Prev Health* 2021; 4: 519–531
- [47] Li M, Fan Y, Zhang X et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014; 4: e005497
- [48] Ahmed A, Lager A, Fredlund P et al. Consumption of fruit and vegetables and the risk of type 2 diabetes: a 4-year longitudinal study among Swedish adults. *J Nutr Sci* 2020; 9: e14
- [49] Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* 2016; 13: e1002039



- [50] InterAct Consortium 2015. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2015; 58: 1394–1408
- [51] Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1082–1092
- [52] Hughes J, Pearson E, Grafenauer S. Legumes – A Comprehensive Exploration of Global Food-Based Dietary Guidelines and Consumption. *Nutrients* 2022; 14: 3080
- [53] Bielefeld D, Grafenauer S, Rangan A. The Effects of Legume Consumption on Markers of Glycaemic Control in Individuals with and without Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2020; 12: 2123
- [54] Pearce M, Fanidi A, Bishop TRP et al. Associations of Total Legume, Pulse, and Soy Consumption with Incident Type 2 Diabetes: Federated Meta-Analysis of 27 Studies from Diverse World Regions. *J Nutr* 2021; 151: 1231–1240
- [55] Papakonstantinou E, Galanopoulos K, Kapetanakou AE et al. Short-Term Effects of Traditional Greek Meals: Lentils with Lupins, Trahana with Tomato Sauce and Halva with Currants and Dried Figs on Postprandial Glycemic Responses-A Randomized Clinical Trial in Healthy Humans. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 11502
- [56] Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S et al. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 278–288
- [57] Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Fallah-Ghohroudi A et al. Non-soya legume-based therapeutic lifestyle change diet reduces inflammatory status in diabetic patients: a randomised cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2015; 114: 213–219
- [58] George ES, Daly RM, Tey SL et al. Perspective: Is it Time to Expand Research on “Nuts” to Include “Seeds”? Justifications and Key Considerations. *Adv Nutr* 2022; 13: 1016–1027
- [59] Khalili L, A-Elgadir TME, Mallick AK et al. Nuts as a Part of Dietary Strategy to Improve Metabolic Biomarkers: A Narrative Review. *Front Nutr* 2022; 9: 881843
- [60] Blanco Mejia S, Kendall CWC, Vigiouliouk E et al. Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4: e004660
- [61] Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One* 2012; 7: e43134
- [62] Wu L, Wang Z, Zhu J et al. Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2015; 73: 409–425
- [63] Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium. *Ann Intern Med* 2019; 171: 756–764
- [64] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe Hrsg. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Die Bestandsaufnahme*. [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/20201107\\_gesundheitsbericht2021.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/20201107_gesundheitsbericht2021.pdf)
- [65] Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297
- [66] Dyson PA, Twenefour D, Breen C et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2018; 35: 541–547
- [67] Imamura F, O’Connor L, Ye Z et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015; 351: h3576
- [68] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S5–S9
- [69] Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 205–218
- [70] Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1615–1624
- [71] Stern D, Mazariegos M, Ortiz-Panozo E et al. Sugar-Sweetened Soda Consumption Increases Diabetes Risk Among Mexican Women. *J Nutr* 2019; 149: 795–803
- [72] Gardener H, Rundek T, Wright CB et al. Dietary sodium and risk of stroke in the Northern Manhattan study. *Stroke* 2012; 43: 1200–1205
- [73] Huang M, Quddus A, Stinson L et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women’s Health Initiative observational study. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 614–622
- [74] Geidl-Flueck B, Hochuli M, Németh Á et al. Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2021; 75: 46–54
- [75] GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015–1035
- [76] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2020; 15 (Suppl. 1): S232–S248
- [77] Snijder MB, van der Heijden AA, van Dam RM et al. Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 989–995
- [78] Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 158–171
- [79] Pereira MA, Jacobs DR, van Horn L et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2022; 287: 2081–2089
- [80] Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A et al. Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 523–530
- [81] Elwood PC, Givens DI, Beswick AD et al. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 723S–734S
- [82] Ferland A, Lamarche B, Château-Degat ML et al. Dairy product intake and its association with body weight and cardiovascular disease risk factors in a population in dietary transition. *J Am Coll Nutr* 2011; 30: 92–99
- [83] Margolis KL, Wei F, de Boer ICH et al. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr* 2011; 141: 1969–1974
- [84] Wennersberg MH, Smedman A, Turpeinen AM et al. Dairy products and metabolic effects in overweight men and women: results from a 6-mo intervention study. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 960–968
- [85] Wannamethee SG, Hu FB. Obesity Epidemiology. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 325–326
- [86] Tremblay A, Gilbert JA. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 (Suppl. 1): 91S–102S

- [87] McGlynn ND, Khan TA, Wang L et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e222092
- [88] Lee JJ, Khan TA, McGlynn N et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care* 2022; 45: 1917–1930
- [89] Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond) (2005)* 2021; 45: 464–478
- [90] Mazi TA, Stanhope KL. Erythritol. An In-Depth Discussion of Its Potential to Be a Beneficial Dietary Component. *Nutrients* 2023; 15: 204
- [91] Tiwaskar M, Mohan V. Clearing the Myths around non-nutritive/noncaloric Sweeteners: An Efficacy and Safety Evaluation. *J Assoc Physicians India* 2022; 70: 11–12
- [92] Daher MI, Matta JM, Abdel N et al. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107786
- [93] O'Connor D, Pang M, Castelnuovo G et al. A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct* 2021; 12: 442–465
- [94] Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 2022; 185: 3307–3328.e19
- [95] Bayındır Gümüş A, Keser A, Tunçer E et al. Effect of saccharin, a non-nutritive sweeteners, on insulin and blood glucose levels in healthy young men: A crossover trial. *Diabetes Metab Syndr* 2022; 16: 102500
- [96] Meng Y, Li S, Khan J et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 2021; 13: 2636
- [97] Ayoub-Charette S, McGlynn ND, Lee D et al. Rationale, Design and Participants Baseline Characteristics of a Crossover Randomized Controlled Trial of the Effect of Replacing SSBs with NSBs versus Water on Glucose Tolerance, Gut Microbiome and Cardiometabolic Risk in Overweight or Obese Adult SSB Consumer: Strategies to Oppose SUGARS with Non-Nutritive Sweeteners or Water (STOP Sugars NOW) Trial and Ectopic Fat Sub-Study. *Nutrients* 2023; 15: 1238
- [98] Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr* 2020; 7: 598340
- [99] Verbraucherzentrale. Hrsg. Vegetarisch, vegan oder flexitarisch – was steckt dahinter? Im Internet (Stand: 11.05.2023): 2022 <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/gesund-ernaehren/vegetarisch-vegan-oder-flexitarisch-was-steckt-dahinter-67508>
- [100] Neuenschwander M, Ballon A, Weber K et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ* 2019; 366: l2368
- [101] Neuenschwander M, Barbaresco J, Pischke CR et al. Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *PLoS Med* 2020; 17: e1003347
- [102] Li J, Glenn AJ, Yang Q et al. Dietary Protein Sources, Mediating Biomarkers, and Incidence of Type 2 Diabetes: Findings From the Women's Health Initiative and the UK Biobank. *Diabetes Care* 2022; 45: 1742–1753
- [103] Schlesinger S. Diet and Diabetes Prevention: Is a Plant-Based Diet the Solution? *Diabetes Care* 2023; 46: 6–8
- [104] Ley SH, Hamdy O, Mohan V et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; 383: 1999–2007
- [105] Qian F, Liu G, Hu FB et al. Association Between Plant-Based Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 1335–1344
- [106] Lee Y, Park K. Adherence to a Vegetarian Diet and Diabetes Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2017; 9: 603
- [107] Tonstad S, Stewart K, Oda K et al. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 23: 292–299
- [108] Selinger E, Neuenschwander M, Koller A et al. Evidence of a vegan diet for health benefits and risks – an umbrella review of meta-analyses of observational and clinical studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2022, ePub. Im Internet: Full article: Evidence of a vegan diet for health benefits and risks – an umbrella review of meta-analyses of observational and clinical studies (tandfonline.com), Stand: 22.06.2023.
- [109] Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 24–30
- [110] Wang C, Wei Y, Zhang X et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 340–351
- [111] Griffith RJ, Alsweller J, Moore AE et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6: CD012394
- [112] Tobias DK, Zhang C, van Dam RM et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 223–229
- [113] Guo XY, Shu J, Fu XH et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG* 2019; 126: 311–320
- [114] Chen Z, Qian F, Liu G et al. Prepregnancy plant-based diets and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of 14,926 women. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 1997–2005
- [115] Tieu J, Shepherd E, Middleton P et al. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD006674
- [116] Lamain-de Ruiter M, Kwee A, Naaktgeboren CA et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4338
- [117] Brunner S, Stecher L, Ziebarth S et al. Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 2229–2237
- [118] Barnes RA, Wong T, Ross GP et al. Excessive Weight Gain Before and During Gestational Diabetes Mellitus Management: What Is the Impact? *Diabetes Care* 2020; 43: 74–81
- [119] Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (7. aktualisierte Ausgabe 2021): Referenzwerteübersicht. Im Internet (Stand: 05.06.2023): <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
- [120] Ouellette C, Rudkowska I, Lemieux S et al. Gene-diet interactions with polymorphisms of the MGLL gene on plasma low-density lipoprotein cholesterol and size following an omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation: a clinical trial. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 86

- [121] Vallée Marcotte B, Cormier H, Guénard F et al. Novel Genetic Loci Associated with the Plasma Triglyceride Response to an Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2016; 9: 1–11
- [122] Rudkowska I, Pérusse L, Bellis C et al. Interaction between Common Genetic Variants and Total Fat Intake on Low-Density Lipoprotein Peak Particle Diameter: A Genome-Wide Association Study. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2015; 8: 44–53
- [123] Seidelmann SB, Feofanova E, Yu B et al. Genetic Variants in SGLT1, Glucose Tolerance, an Cardiometabolic Risk. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1763–1773
- [124] Rasmussen KM, Yaktine AL Hrsg. Weight gain during pregnancy. Reexamining the guidelines. National Academies Press (US). Washington, DC: National Academies Press; 2009
- [125] Uusitupa M, Louheranta A, Lindström J et al. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl. 1): S137–S142

# Gesundheits-Pass Diabetes

## Autor

**Bernhard Kulzer**

## Institut

Diabetes Zentrum Bad Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH), Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S466–S469

DOI 10.1055/a-2076-0369

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

**Zitierweise für diesen Artikel** Diabetol Stoffwechs 2021; 16 (Suppl 2): S423–S426. doi:10.1055/a-1515-9264

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernhard Kulzer

Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH), Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim, Deutschland

Tel.: +49/79 31/9 61 92 51

Fax: +49/79 31/9 61 38 39

kulzer@fidam.de

## Aktualisierungshinweis

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

Seit 2020 steht eine überarbeitete Neuauflage des Gesundheits-Passes Diabetes zur Verfügung, der gemeinsam von der DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe herausgegeben wird (► **Abb. 1**). Er gibt Menschen mit Diabetes und ihren Behandlern einen Überblick über wichtige Therapieergebnisse und Kontrolluntersuchungen zu Begleit- und Folgeerkrankungen wird (► **Abb. 2**).

**Mit dem Gesundheits-Pass Diabetes werden folgende Ziele verfolgt:**

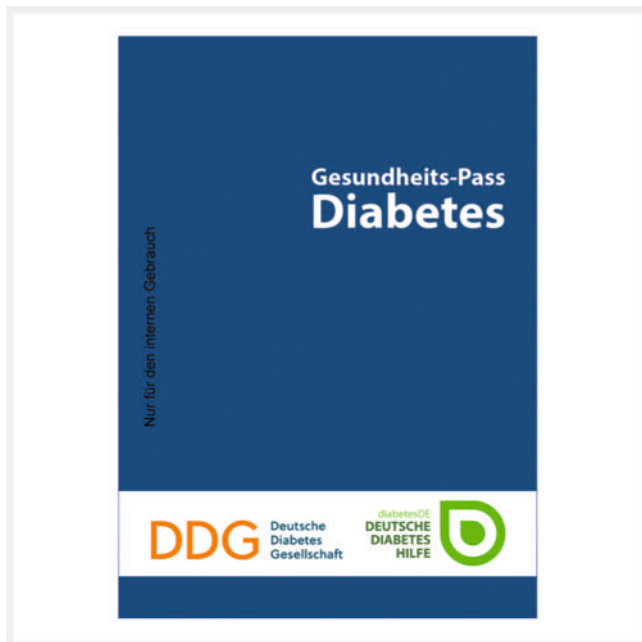
- **Erinnerungshilfe:** Er soll Menschen mit Diabetes an die wichtigsten Untersuchungen zur Verhinderung von Folgeerkrankungen erinnern und ihnen einen Überblick über die Ergebnisse geben – nicht nur aktuell, sondern auch im Verlauf der letzten Jahre.
- **Dokumentation:** Der Pass enthält 12 Seiten, auf denen die Ergebnisse der empfohlenen Untersuchungen eingetragen werden können, die einmal im Quartal oder einmal im Jahr (Augenarzt in der Regel alle 2 Jahre) anfallen.
- **Wohlbefinden:** Einmal im Jahr wird der Patient aufgefordert, einen kurzen Fragebogen mit 5 Fragen (WHO-5-Fragebogen) auszufüllen, in dem nach dem Wohlbefinden gefragt wird. Damit kann auch ein Screening auf Depressionen erfolgen, da diese bei Diabetes etwa doppelt so häufig vorkommen wie bei Menschen ohne Diabetes.
- **Zielvereinbarung:** In den Pass werden auch die zwischen dem Arzt und dem Patienten vereinbarten Behandlungsziele eingetragen – beim nächsten Arztbesuch soll dann gemeinsam mit dem Arzt, dem Diabetesteam besprochen werden, ob die ver-

einbarten Ziele auch erreicht wurden bzw. was möglicherweise Gründe dafür sein könnten, warum dies nicht der Fall war.

- **Kommunikation:** Der Gesundheits-Pass Diabetes soll auch die Kommunikation mit anderen in die Diabetestherapie integrierten Behandlern verbessern. In den Gesundheits-Pass sind die wichtigsten Daten zum Diabetes (z. B. Diabetestyp, -dauer) und Therapiedaten integriert, sodass andere ambulante oder stationäre Behandler auf einen Blick die wichtigsten Daten zum Diabetes präsent haben (auch wichtig bei Akutkomplikationen des Diabetes wie schweren Unterzuckerungen, Ketoazidosen).

**In der aktualisierten Neuauflage 2020 wurden 4 Sachverhalte verändert:**

- **Gripeschutzimpfung:** Entsprechend der STIKO-Empfehlung zur Gripeschutzimpfung bei Menschen mit Diabetes wurde das Feld „Gripeschutzimpfung“ in den Pass mitaufgenommen. Dies kann auch für eine COVID-19-Impfung verwendet werden [1, 2].
- **Technische Untersuchungen:** Das Feld „Technische Untersuchungen“ wurde präzisiert in „Techn. Untersuchungen (z. B. Leber-sonographie (a), EKG (b), Langzeit-RR (c))“. Wegen der zunehmenden Zahl von Menschen mit einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD) wurde die Untersuchung der Leber-sonografie neu mit hinzugenommen, damit diese Erkrankung frühzeitiger diagnostiziert wird [3].
- **Vergrößerte Felder:** Die Felder für die Untersuchungsart wurden vergrößert, um das Ausfüllen zu vereinfachen.
- **Fremdsprachen:** Die überarbeitete Neuauflage des Gesundheits-Passes Diabetes erscheint erstmals auch in englischer, arabischer und russischer Sprache (► **Abb. 3–5**), zudem wurde die bislang bereits verfügbare Version in Türkisch (► **Abb. 6**) überarbeitet [4].



► **Abb. 1** Gesundheits-Pass Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]



► **Abb. 3** Gesundheits-Pass Diabetes in englischer Ausführung der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]

Empfehlungen zum Ausfüllen und zur Benutzung	Empfehlungen zum Ausfüllen und zur Benutzung
<p><b>Liebe Kollegin, lieber Kollege,</b> wir bitten Sie herzlich, die jeweils erforderlichen Eintragungen im Gesundheits-Pass Diabetes entsprechend vorzunehmen. Um die Dokumentation zu standardisieren, orientieren Sie sich bitte an folgenden Empfehlungen:</p> <p><b>Eintragungen in jedem Quartal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Körpergewicht:</b> in kg</li> <li>• <b>Blutdruck:</b> sitzend (oder liegend) nach 5 Min. Ruhe</li> <li>• <b>Blutglukose:</b> in mmol/l oder mg/dl</li> <li>• <b>HbA<sub>1c</sub>:</b> % oder mmol/mol</li> <li>• <b>Schwere Hypo:</b> Angabe nur, wenn Bewusstlosigkeit oder i. v. Glukose oder Glukagon</li> <li>• <b>Häufigkeit Selbstkontrolle pro Woche:</b> von Patienten durchgeführte Blutglukose (BG)-Bestimmungen/Woche (Durchschnitt der letzten 3 Monate) bzw. kontinuierliche Glukosemessung (CGM)</li> <li>• <b>Spritzstellenkontrolle:</b> Untersuchung durchgeführt (ja/nein), Kurzbefund</li> <li>• <b>Rauchen:</b> ja / nein</li> </ul> <p><b>Eintragungen einmal im Jahr (bei pathologischen Befunden häufiger):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gesamt-Cholesterin, HDL-/LDL-Cholesterin, Triglyzeride nüchtern:</b> mg/dl</li> <li>• <b>Kreatinin/Glomeruläre Filtrationsrate (GRF):</b> Untersuchung durchgeführt, Angabe der Maßeinheit</li> <li>• <b>Mikro-/Makroalbuminurie:</b> nicht zutreffende Messung streichen, Angabe der Maßeinheit</li> <li>• <b>Körperl. Unters.:</b> Untersuchung durchgeführt, Kurzbefund</li> <li>• <b>Fußinspektion:</b> Untersuchung durchgeführt, Kurzbefund</li> <li>• <b>Periphere/Autonome Neuropathie:</b> Untersuchung durchgeführt, Kurzbefund</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Andere technische Untersuchungen:</b> z. B. a) Leberultrasonographie ja/nein; b) EKG ja/nein; Langzeit-RR ja/nein; d) Sonstiges ja/nein). Bitte jeweils mit dem Buchstaben eintragen (z. B. a) nein, b) ja)</li> <li>• <b>Gripeschutzimpfung:</b> ja/nein</li> <li>• <b>Wohlbefinden:</b> Summenwert von Test Seite 29 übertragen</li> </ul> <p><b>Eintragungen alle 2 Jahre (bei pathologischen Befunden häufiger)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Augenbefund:</b> Untersuchung durchgeführt, Kurzbefund</li> </ul> <p><b>Als Option Eintragungen der klinischen Untersuchungen:</b> A = kein behandlungsbedürftiges Risiko B = Behandlung erforderlich C = nicht untersucht D = Zusatzuntersuchung erforderlich</p> <p><b>Schreiben</b> Sie zunächst die wichtigsten Daten zur Therapie (Seite 8) und die aktuelle Medikation (Seite 9) auf.</p> <p><b>Vereinbaren</b> Sie einmal im Jahr gemeinsam die längerfristigen Behandlungsziele und tragen Sie diese in die erste Spalte der entsprechenden Doppelseite ein (ab Seite 10).</p> <p><b>Führen</b> Sie in jedem Quartal die notwendigen Untersuchungen durch und dokumentieren Sie die Befunde.</p> <p><b>Vereinbaren</b> Sie von Quartal zu Quartal ein bis zwei erreichbare Behandlungsziele.</p> <p><b>Nutzen</b> Sie die Ergebnisse der Untersuchungen konsequent, um die notwendigen Behandlungsmaßnahmen einzuleiten oder zu veranlassen.</p> <p>Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: <a href="http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de">http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de</a></p>
6	7

► **Abb. 2** Aktualisierte Seiten 6 und 7 des 32 Seiten umfassenden Gesundheits-Passes Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]



► **Abb. 4** Gesundheits-Pass Diabetes in russischer Ausführung der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]



► **Abb. 6** Gesundheits-Pass Diabetes in türkischer Ausführung der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]



► **Abb. 5** Gesundheits-Pass Diabetes in arabischer Ausführung der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]



► **Abb. 7** Kinder- und Jugendpass Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. [rerif]

## Kinder- und Jugendpass Diabetes

Für Kinder und Jugendliche und deren Eltern steht eine altersgerechte Version des Gesundheits-Passes Diabetes zur Verfügung (rote Farbe); deren Aktualisierung ist für das nächste Jahr vorgesehen (► **Abb. 7**).

### Interessenkonflikt

---

Bernhard Kulzer ist Stellvertretender Vorsitzender des Ausschusses „Qualität, Schulung und Weiterbildung“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).

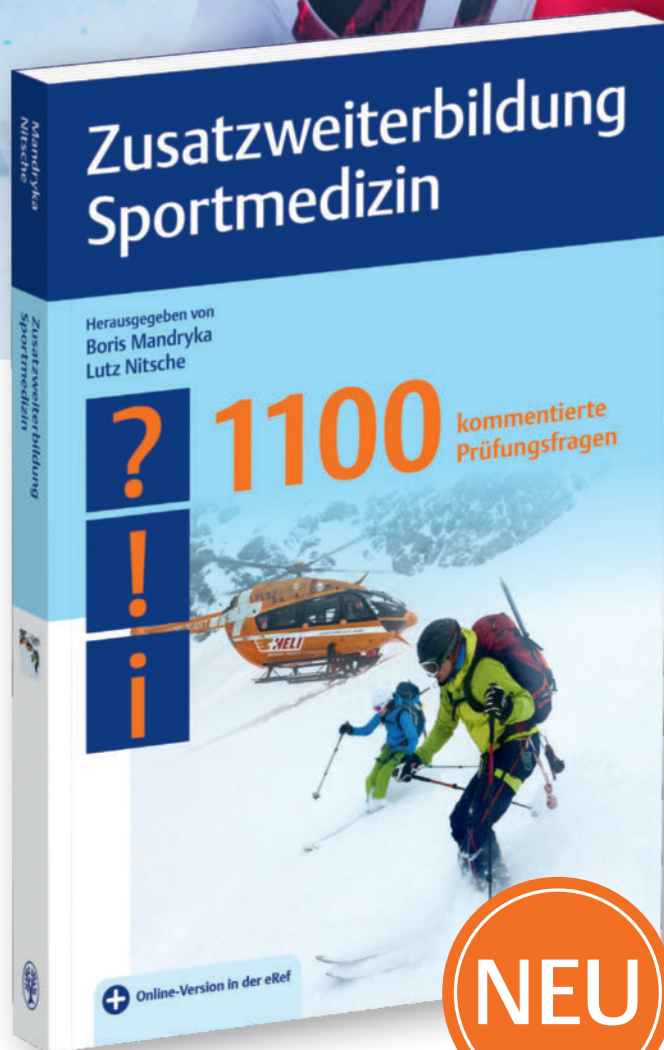
### Literatur

---

Ständige Impfkommission beim

- [1] Rieck T, Feig M, Wichmann O et al. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2020; 32/33: 9–27
- [2] Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2019; 34: 313–364
- [3] Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S311–S315
- [4] Kirchheim Verlag; Im Internet (Stand: 15.08.2021): <https://www.kirchheim-shop.de/aerzte/DIABETES/Paesse-Ausweise/>

# TRAINIEREN, WORAUF ES ANKOMMT



Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Bei Lieferungen außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Georg Thieme Verlag KG, Sitz- und Handelsregister Stuttgart, HRA 3499.  
Foto © Nikokvirmoto – stock.adobe.com – Stock photo. Posed by models.

Mit diesem Frage-Antwort-Buch vertiefen Sie Ihr Wissen in der Sportmedizin spielerisch und bereiten sich optimal auf die Prüfung vor.

Relevante Fragen aus allen Bereichen des sportmedizinischen Praxis- und Klinikalltags werden knapp gestellt, präzise beantwortet und kommentiert.

Aktive Sportmediziner teilen ihren Erfahrungsschatz und liefern praxisnahe Tipps, Beispiele und Hintergrundinformationen.

Testen Sie Ihren Leistungsstand und simulieren Sie die Prüfungssituation im begleitenden Online-Trainingscenter der eRef. Dank integrierter Statistik haben Sie den Lernfortschritt immer im Blick.

Buch + Online-Version in der eRef  
ISBN 978 3 13 243771 5  
ca. 89,99 € [D]

[www.thieme.de/shop](http://www.thieme.de/shop)

 **Thieme**



# FINDRISK – Test für Diabetesrisiko

## Autor

Peter Schwarz

## Institut

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden,  
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Dresden, Deutschland

## Bibliografie

Diabetol Stoffwechsl 2023; 18 (Suppl 2): S471–S473

DOI 10.1055/a-2076-0384

ISSN 1861-9002

© 2019. Thieme. All rights reserved.

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

## Zitierweise für diesen Artikel

Schwarz P. Der FINDRISK-Test Universitätsklinikum der  
TU Dresden. Diabetologie 2019; 14 (Suppl 2): S319–S320.  
doi:10.1055/a-0899-0405

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Peter Schwarz  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden  
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Fetscherstr. 74,  
01307 Dresden, Deutschland  
peter.schwarz@uniklinikum-dresden.de

## Aktualisierungshinweis

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

## Diabetes-Risikotest

Testen Sie Ihr Erkrankungsrisiko: Eine interaktive Version des FINDRISK-Tests (► **Abb. 1**) findet sich unter <https://www.diabetesstiftung.de/findrisk>.

## Auswertung

An Ihrer erreichten Gesamt-Punktzahl können Sie nun erkennen, wie hoch Ihr Risiko ist, in den nächsten 10 Jahren an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken.

- 0–9 Punkte: Sie haben kein oder ein sehr niedriges Risiko, an einem Diabetes zu erkranken.
- 10–20 Punkte: Der Diabetes kündigt sich an, es liegt ein erhöhtes Risiko für eine Diabeteserkrankung vor. Sie sollten etwas tun, um dieses Risiko zu senken und den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.
- > 20 Punkte: Hier liegt ein sehr stark erhöhtes Risiko vor, an einem Diabetes zu erkranken. Daher wenden Sie sich bitte an Ihren Hausarzt, um für Sie die richtige Behandlung zu besprechen. Oder wenden Sie sich an uns, um weitere Informationen zu erhalten.

Haben Sie ein erhöhtes Risiko und in den Fragen 2, 3, 4 und 5 hohe Punktzahlen erreicht? Hier finden Sie einige Informationen, was Sie tun können.

## Empfehlungen

### BMI – Body-Mass-Index

- Der BMI berechnet sich mit der Formel: Gewicht (in kg)/Körpergröße (m)<sup>2</sup>
- Ein normaler BMI liegt zwischen 19 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup>, ab 25 kg/m<sup>2</sup> zeigt er ein Übergewicht an, über 30 kg/m<sup>2</sup> gilt als Fettleibigkeit
- Ein erhöhter BMI steigert auch immer das Risiko für verschiedene Erkrankungen, z. B.: Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Gicht, Herzinfarkt
- Halten Sie Ihren BMI im Normalbereich durch mindestens 30 min Bewegung täglich und eine ausgewogene Kost mit viel Obst, Gemüse und Vollkornprodukten. Fleisch, Wurst und Eier, sowie Süßes sollten nicht so häufig auf dem Speiseplan stehen.

### Der Taillenumfang/Bauchumfang

- Fettverteilung beim Menschen:
  - a) **Birnentyp** kleine Fettpölsterchen an der Hüfte (betrifft eher die Frauen)
  - b) **Apfeltyp** bauchbetont, der Taillenumfang ist also erhöht (der männliche Typ)
- Der Apfeltyp ist gefährlicher, hier ist das Risiko für Erkrankungen, wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Herzinfarkt, ... erhöht.
- Senken Sie Ihren Bauchumfang mittels täglicher Bewegung und einer ausgewogenen Ernährung.

### Obst, Gemüse und Vollkornbrot ... – 5 am Tag

- 2 × am Tag Obst: es enthält reichlich Vitamine und Mineralstoffe, und auch einige Ballaststoffe. Verzehren Sie Obst aber

Beantworten Sie bitte folgende Fragen und zählen Sie dann Ihre Punkte zusammen!

- |  |                            |   |                            |
|--|----------------------------|---|----------------------------|
| <b>1. Wie alt sind Sie?</b>  | <b>Punkte</b>              | <b>2. Wie hoch ist Ihr Body-Mass-Index?</b><br>(Erläuterung des Body-Mass-Index und Berechnungsbeispiel – siehe unten)  | <b>Punkte</b>              |
| unter 35 Jahren  | <input type="checkbox"/> 0 | unter 25  | <input type="checkbox"/> 0 |
| 35 bis 44 Jahren   | <input type="checkbox"/> 1 | 25 bis 30   | <input type="checkbox"/> 1 |
| 45 bis 54 Jahren   | <input type="checkbox"/> 2 | höher als 30  | <input type="checkbox"/> 3 |
| 55 bis 64 Jahren   | <input type="checkbox"/> 3 |   |                            |
| älter als 64   | <input type="checkbox"/> 4 |   |                            |
| <b>3. Welchen Taillenumfang messen Sie auf der Höhe des Nabels?</b><br>(Wenn Sie kein Maßband zur Hand haben, verwenden Sie doch ein Stück Schnur und nehmen Sie ein Lineal zu Hilfe.)                                     |                            | <b>4. Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung am Stück?</b> (in der Arbeit z. B. Verkaufsregale befüllen, im Haushalt z. B. Fensterputzen, in der Freizeit z. B. Radfahren, flott Spazierengehen, etwas anstrengendere Gartenarbeiten ...) |                            |
| Frau   | Mann                       | ja  | <input type="checkbox"/> 0 |
| unter 80 cm  | unter 94 cm                | nein  | <input type="checkbox"/> 2 |
| 80–88 cm   | 94–102 cm                  |   |                            |
| über 88 cm   | über 102 cm                |   |                            |
| <b>5. Wie oft essen Sie Gemüse, Obst oder dunkles Brot (Roggen- oder Vollkornbrot)?</b>  |                            | <b>6. Bekamen Sie schon einmal Blutdruck senkende Medikamente verordnet?</b>  |                            |
| jeden Tag  | <input type="checkbox"/> 0 | nein  | <input type="checkbox"/> 0 |
| nicht jeden Tag  | <input type="checkbox"/> 1 | ja  | <input type="checkbox"/> 2 |
| <b>7. Wurden bei Ihnen schon einmal bei einer ärztlichen Untersuchung zu hohe Blutzuckerwerte festgestellt?</b><br>(z. B. während einer medizinischen Untersuchung, während einer Krankheit oder in einer Schwangerschaft) |                            | <b>8. Wurde bei Mitgliedern Ihrer Blutsverwandtschaft Diabetes („Alterszucker“) festgestellt?</b><br>(Es sind maximal 5 Punkte möglich.)  |                            |
| nein   | <input type="checkbox"/> 0 | nein  | <input type="checkbox"/> 0 |
| ja   | <input type="checkbox"/> 5 | ja, bei den eigenen Eltern, Geschwistern, Kind  | <input type="checkbox"/> 5 |
|  |                            | ja, bei Großeltern, Tante, Onkel, Cousine, Cousin   | <input type="checkbox"/> 3 |

Der Body-Mass-Index (BMI) berechnet sich nach der Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

z. B. Größe 1,70 m Gewicht 65 kg

$$\text{BMI} = \frac{65}{1,7 \times 1,7} = 22,5$$

► **Abb. 1** FINDRISK-Test zur Ermittlung des Risikos an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Quelle: Schuppenies, A., et al., FINDRISK – Development of a questionnaire to estimate the risk of diabetes. Ernährungs Umschau, 2006. 53 (10): 386. [rerif]

nicht in rauen Mengen, denn der enthaltene Fruchtzucker lässt den Blutzuckerspiegel schnell ansteigen.

- 3 × Gemüse: es enthält Vitamine, Mineralstoffe und Ballaststoffe. Gemüse kann in großen Mengen verzehrt werden, hier ist kein Fruchtzucker enthalten.
- Wie groß sind die Portionen? Eine Portion Obst oder Gemüse ist jeweils eine Hand voll. Hier gilt: Kleinere Hände, benötigen auch kleinere Portionen.
- Vollkornbrot enthält neben Mineralstoffen und Vitaminen viele Ballaststoffe, die lange sättigen ohne viel Energie zu liefern.
- Woran erkennen Sie Vollkornbrot? Dunkles Brot ist nicht gleich Vollkornbrot! Vollkornbrot hat eine gräuliche Farbe, ist grobkörnig und meist flacher als andere Brote.
- Wenn Sie Ihr Brot selber backen, achten Sie auf einen hohen Ausmahlungsgrad (Typ) des Mehls.

► Welches Risiko besteht, bei welchem Taillenumfang?

Männer	Frauen	Risiko für Folgeerkrankungen
unter 94 cm	unter 80 cm	geringes Risiko
94–102 cm	80–88 cm	erhöhtes Risiko
über 102 cm	über 88 cm	stark erhöhtes Risiko

### 30 Minuten Bewegung täglich

Jeder Mensch, der sich weniger als 30 Minuten täglich bewegt, wird als „inaktiv“ eingestuft. Dazu zählen 65 % der Männer über 40 Jahren und sogar 70 % der Frauen dieser Altersgruppe. Eine erschreckende Bilanz.

**Beginnen Sie alsbald:**

1. Überwachen Sie sich selbst eine Woche lang und schreiben Sie Ihr Bewegungsausmaß auf!
2. Räumen Sie Ihren Alltag auf und sich selbst Freizeit ein – als feste Termine!
3. Sie „müssen“ nicht, sondern Sie „wollen“, „möchten“ oder „können“!
4. Akzeptieren Sie, dass Sie Ihren Schweinehund nicht los werden!
5. Eine Unterbrechung ist kein Grund abubrechen, sondern normal!

*Wissen,  
das sich abhebt*



Jetzt zum  
Newsletter  
anmelden!

[www.thieme.de/newsletter](http://www.thieme.de/newsletter)

 Thieme

## DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST

**DIFE** DEUTSCHER  
DIABETES-  
RISIKO-TEST®

### Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE)

#### Institut

Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE), Potsdam, Deutschland

#### Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S475–S478

DOI 10.1055/a-2076-0399

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

#### Zitierweise für diesen Artikel

Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke. DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST. Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S266–S269. doi: 10.1055/a-2076-0399

**Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel:** Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke. DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S441–S444. doi: 10.1055/a-1834-3568

#### Korrespondenzadresse

Deutsches Institut für Ernährungsforschung  
Potsdam-Rehbrücke (DIFE), Arthur-Scheunert-Allee 114–116,  
14558 Nuthetal, Deutschland  
presse@dife.de

### Aktualisierungshinweis

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

### INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

**Neuerung 1:** Erweiterung des Vorhersagezeitraums des Typ-2-Diabetes-Risikos von 5 auf 10 Jahre

**Begründung:** neue Datenauswertung aus längerer Nachbeobachtungszeit der zugrunde liegenden EPIC-Potsdam-Studie

**Neuerung 2:** optische Anpassung des Patientenfragebogen-Layouts, der Abbildung zur Messung des Taillenumfangs und der Auswertungstabelle

**Begründung:** Anpassung an aktuelles Corporate Design des DIFE

Mit dem DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST (DRT) können Erwachsene, die bislang nicht von Diabetes betroffen sind, ihr individuelles Risiko bestimmen, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken.

### Informationen für Patient\*innen

**Typ-2-Diabetes** (auch als Alterszucker oder -diabetes bekannt) ist eine Stoffwechselerkrankung, bei welcher der Körper das selbstproduzierte Insulin nicht ausreichend nutzen kann. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel erhöht.

Ein Typ-2-Diabetes entwickelt sich schleichend über Jahre, wobei Gefäße und Augen bereits frühzeitig geschädigt werden können. Schwere Folgeschäden sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blindheit oder Nierenversagen.

Der von Wissenschaftler\*innen des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE) entwickelte Test basiert auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie und wurde u. a. in der Heidelberger EPIC-Studie und der BGS98-Kohorte validiert (EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; BGS98: Bundes-Gesundheitssurvey 1998).

**Bitte beachten Sie:** Auch Personen mit einem geringen Risiko können an Diabetes erkranken. Dagegen können Personen mit einem hohen Risiko gesund bleiben.

### Faktoren, die das Typ-2-Diabetes-Risiko beeinflussen

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Typ-2-Diabetes-Risiko. Manche dieser Faktoren können durch eine Verhaltensumstellung verändert werden, andere nicht. Für den Risiko-Test wurden die nachfolgenden Faktoren berücksichtigt.

## Alter

Das Diabetes-Risiko steigt mit dem Alter an. Bei Personen unter 40 Jahren tritt ein Typ-2-Diabetes sehr selten auf.

## Bluthochdruck

Menschen mit erhöhtem Blutdruck können ein erhöhtes Diabetes-Risiko haben.

## Körpergröße

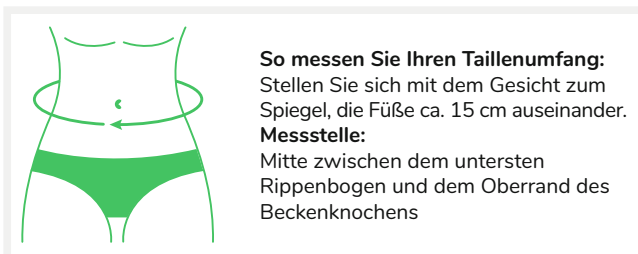
Die Körpergröße beeinflusst das Diabetes-Risiko, da sie auch für die Fettverteilung am Bauch eine Rolle spielt.

## Diabetes in der Familie

Das Risiko ist erhöht, wenn leibliche Verwandte an einem Typ-2-Diabetes erkrankt sind oder waren. Diese Risikoerhöhung basiert vermutlich auf einem Zusammenspiel genetischer Faktoren und familiär geprägter Lebensstilfaktoren.

## Übergewicht (Taillenumfang)

Wenn viel Fett im Bauchbereich (Taille) eingelagert ist, steigt das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Studien haben gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion das Risiko einer Typ-2-Diabetes-Erkrankung deutlich senken kann.



► **Abb. 1** Anleitung zur Messung des Taillenumfangs. Quelle: DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST/Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE) [rerif]

## Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität beeinflusst das Typ-2-Diabetes-Risiko in mehrfacher Hinsicht. Sie hilft, das Körpergewicht niedrig zu halten, wodurch der Taillenumfang beeinflusst wird. Außerdem verbessert körperliche Aktivität die körpereigene Insulinwirkung. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel besser reguliert.

## Vollkornbrot und Müsli

Viele Studien weisen daraufhin, dass der Verzehr von Vollkornprodukten, z. B. Vollkornbrot oder -brötchen, Getreideflocken, Körner und Müsli, das Typ-2-Diabetes-Risiko senkt.

## Fleisch

Der Verzehr von Rind-, Schweine- oder Lammfleisch ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Dabei gilt: Je mehr Sie von den genannten Fleischsorten essen, desto größer ist Ihr Risiko.

## Kaffee

Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und gesenktem Typ-2-Diabetes-Risiko.

## Rauchen

Rauchen ist mit einem erhöhten Typ-2-Diabetes-Risiko verbunden. Ebenso kann Rauchen zu Krebs und zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen. Daher ist es ratsam, mit dem Rauchen aufzuhören.

# Patientenfragebogen

Mit Hilfe des vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) entwickelten zweistufigen Risiko-Tests lässt sich das persönliche Risiko der zu behandelnden Person ermitteln, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken.

Der Test ist nicht anwendbar, wenn bereits ein Diabetes bekannt ist.

## Wie alt sind Sie in Jahren?

<input type="checkbox"/> < 35	0	<input type="checkbox"/> 55–59	13
<input type="checkbox"/> 35–39	1	<input type="checkbox"/> 60–64	16
<input type="checkbox"/> 40–44	4	<input type="checkbox"/> 65–69	19
<input type="checkbox"/> 45–49	7	<input type="checkbox"/> 70–74	22
<input type="checkbox"/> 50–54	10	<input type="checkbox"/> ≥ 75	25

## Sind Sie pro Woche mindestens 5 Stunden aktiv? (z. B. Sport, Gartenarbeit, Radfahren)

<input type="checkbox"/> Nein	1	<input type="checkbox"/> Ja	0
-------------------------------	---	-----------------------------	---

## Wurde bei Ihnen schon einmal Bluthochdruck festgestellt?

<input type="checkbox"/> Nein	0	<input type="checkbox"/> Ja	5
-------------------------------	---	-----------------------------	---

## Wie viele Scheiben Vollkornbrot, -brötchen und Portionen Müsli (1 Portion = 3 Esslöffel) essen Sie am Tag?

<input type="checkbox"/> 0	5	<input type="checkbox"/> 3	2
<input type="checkbox"/> 1	4	<input type="checkbox"/> 4	1
<input type="checkbox"/> 2	3	<input type="checkbox"/> > 4	0

## Wie oft essen Sie Rind-, Schweine- oder Lammfleisch (keine Wurstwaren)?

<input type="checkbox"/> Nie oder selten	0	<input type="checkbox"/> 5–6-mal pro Woche	5
<input type="checkbox"/> 1–2-mal pro Woche	1	<input type="checkbox"/> Täglich	6
<input type="checkbox"/> 3–4-mal pro Woche	3	<input type="checkbox"/> Mehrmals täglich	8

## Wie viele Tassen Kaffee trinken Sie am Tag?

<input type="checkbox"/> 0–1	3	<input type="checkbox"/> > 5	0
<input type="checkbox"/> 2–5	2		

## Welchen Raucherstatus haben Sie?

<input type="checkbox"/> Ich habe nie geraucht.	0
<input type="checkbox"/> Ich habe mal durchschnittlich weniger als 20 Zigaretten am Tag geraucht.	1
<input type="checkbox"/> Ich habe mal durchschnittlich 20 Zigaretten oder mehr am Tag geraucht.	5
<input type="checkbox"/> Ich rauche durchschnittlich weniger als 20 Zigaretten am Tag.	2
<input type="checkbox"/> Ich rauche durchschnittlich 20 Zigaretten oder mehr am Tag.	8

## Wie groß sind Sie in Zentimetern?

<input type="checkbox"/> < 152	11	<input type="checkbox"/> 176–183	3
<input type="checkbox"/> 152–159	9	<input type="checkbox"/> 184–191	1
<input type="checkbox"/> 160–167	7	<input type="checkbox"/> ≥ 192	0
<input type="checkbox"/> 168–175	5		

## Wie groß ist Ihr Taillenumfang in Zentimetern?

<input type="checkbox"/> < 75	0	<input type="checkbox"/> 100–104	24
<input type="checkbox"/> 75–79	4	<input type="checkbox"/> 105–109	28
<input type="checkbox"/> 80–84	8	<input type="checkbox"/> 110–114	32
<input type="checkbox"/> 85–89	12	<input type="checkbox"/> 115–119	36
<input type="checkbox"/> 90–94	16	<input type="checkbox"/> ≥ 120	40
<input type="checkbox"/> 95–99	20		

## Wurde bei Ihren leiblichen Eltern ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert?

<input type="checkbox"/> Nein oder ist mir nicht bekannt.	0
<input type="checkbox"/> Ja, ein Elternteil ist erkrankt.	6
<input type="checkbox"/> Ja, beide Elternteile sind erkrankt.	11

## Wurde bei mindestens einem leiblichen Geschwisterkind ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert?

<input type="checkbox"/> Nein oder ist mir nicht bekannt.	0
<input type="checkbox"/> Ja, mindestens ein Geschwisterkind ist erkrankt.	6

Addieren Sie alle Punkte, die den Antworten zugeordnet wurden.

Summe:

► **Abb. 2** Patientenfragebogen DIfE – DEUTSCHER-DIABETES-RISIKO-TEST (DRT). (Stand 2023). Die aktuellste Version des DRT finden Sie auch hier: <https://www.dife.de/news/diabetes-risiko-test/>. Quelle: Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) [rerif]

## Auswertung

Mit Hilfe der folgenden Tabelle kann das Diabetes-Risiko der zu behandelnden Person bewertet werden.

Das Diabetes-Risiko (Mittelwert [%]) gibt an, wie viele von 100 Personen mit vergleichbaren Angaben wahrscheinlich in den nächsten 10 Jahren an einem Typ-2-Diabetes erkranken.

### Bewertung des Diabetes-Risikos nach DRT-Punkten

DRT-Punkte	20–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	100–124
Diabetes-Risiko (Mittelwert) [%]	1,3	4,6	11	23	45	76	96	100

### Risikobewertung laut DRT und Nüchtern-Glukose bzw. HbA<sub>1c</sub>

Nüchtern-Glukose* [mg/dl] / [mmol/l]	HbA <sub>1c</sub> [%] / [mmol/mol]	DRT-Punkte							
		20–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	100–124
80–99 / 4,4–5,5	4,0–5,0 / 20–31	0,9	2,8	6,2	13	27	51	80	100
100–109 / 5,6–6,0	5,1–5,6 / 32–38	1,2	4,1	8,9	19	37	65	90	100
110–117 / 6,1–6,5	5,7–6,0 / 39–42	1,5	5,1	11	23	44	73	94	100
118–<126 / 6,6–<7,0	6,1–<6,5 / 43–<48	1,8	6,0	13	27	50	79	97	100

\* Die Werte der Nüchtern-Glukose sind Näherungswerte. Wenn verfügbar, bitte den HbA<sub>1c</sub>-Wert verwenden.

### Risikokategorien

<b>Niedriges Risiko:</b> < 5 %	<b>Noch niedriges Risiko:</b> ≥ 5 bis < 7,5 %	<b>Erhöhtes Risiko:</b> ≥ 7,5 bis < 10 %	<b>Hohes bis sehr hohes Risiko:</b> ≥ 10 %
-----------------------------------	--	---	---

► **Abb. 3** Ermittlung des Typ-2-Diabetes-Risikos mittels DRT-Punktzahl und Blutzuckerwerten. Quelle: DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST/ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE) [rerif]

## Beratungsempfehlungen

1. Der Patient/die Patientin sollte über die Bedeutung des Testergebnisses aufgeklärt werden.
2. Bei Patient\*innen mit „erhöhtem“ Risiko sollten Beratungen zu modifizierbaren Risikofaktoren, insbesondere zum Taillenumfang, zur Ernährung, zum Rauchverhalten und zur körperlichen Aktivität erfolgen (siehe Informationen: „Faktoren, die das Typ-2-Diabetes-Risiko beeinflussen“). Nach spätestens 3 Jahren sollte eine Nachuntersuchung erfolgen.
3. Bei Patient\*innen mit „hohem bis sehr hohem Risiko“ sollten – je nach Risikoprofil – Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (Zielparameter Taillenumfang), zur Ernährungsumstellung (Erhöhung des Vollkornverzehrs, Verminderung des Fleischverzehrs), zur Raucherentwöhnung und zur Steigerung der körperlichen Aktivität ergriffen werden. Nach 1 Jahr sollte eine Nachuntersuchung erfolgen.
4. Bei klinisch manifestem Diabetes (HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 % bzw. 48 mmol/mol, Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l) muss ebenfalls eine Lebensstil-Intervention begonnen werden. Gleichzeitig sollte über eine geeignete medikamentöse Intervention entschieden werden (siehe Praxisempfehlung: „Therapie des Typ-2-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft).



# Neuer Genuss für Ihre Gesundheit

**Das leckere Schutzschild gegen viele Krankheiten: Wirkung, Zutaten und 110 Rezepte**

B. Seethaler/B. Snowdon/Prof. S. C. Bischoff  
Mediterrane Ernährung  
24,99 € [D] / 25,70 € [A]  
ISBN 978-3-432-11685-3



**22 Porträts und 120 Anwendungen: So wird Ihre Küche zur Hausapotheke**

Dr. Karin Buchart  
Nutraceuticals – Heilende Nahrungsmittel, Kräuter und Gewürze  
24,99 € [D] / € 25,70 € [A]  
ISBN 978-3-432-11624-2



**Ideal zum Vorbeugen: Bewegung und richtige Ernährung mit 45 Genießer-Rezepten**

Dr. med. Carl Meißner  
Das Ernährungs-Programm für gesunde Gefäße  
19,99 € [D] / 20,60 € [A]  
ISBN 978-3-432-11683-9



**Unterstützen Sie Ihre Selbstheilungskräfte mit 110 köstlichen Rezepten**

Dr. med. Daniela Oltersdorf  
Chronische Entzündungen – Reizarm essen  
19,99 € [D] / 20,60 € [A]  
ISBN 978-3-432-11693-8



**Über 80 Rezepte plus Update zu Low-FODMAP-Konzept, Intoleranzen und Mikrobiom**

Anne Iburg  
Köstlich essen Reizdarm  
22,99 € [D] / 23,70 € [A]  
ISBN 978-3-432-11691-4

Alle Bücher auch als E-Book



Mehr zum Thema:  
[www.trias-verlag.de/gesunde-rezepte](http://www.trias-verlag.de/gesunde-rezepte)

**Diabetologie und Stoffwechsel**

18. Jahrgang  
Die Diabetologie und Stoffwechsel erscheint 6-mal jährlich.  
ISSN (Print): 1861-9002  
eISSN: 1861-9010

**Copyright & Ownership**

Wenn nicht anders angegeben: © 2021. Thieme. All rights reserved. Die Zeitschrift *Diabetologie und Stoffwechsel* ist Eigentum von Thieme. Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

**Herausgeber**

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz,  
Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik IV, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen;  
baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de  
Prof. Dr. med. Karsten Müssig, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Niels-Stensen-Kliniken, Franziskus-Hospital Hardeberg, Alte Rothenfelder Str. 23, 49124 Georgsmarienhütte; Karsten.Muessig@niels-stensen-kliniken.de  
Prof. Dr. med. Robert Ritzel, Städtisches Klinikum München, Klinikum Schwabing, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, Kölner Platz 1, 80804 München;  
robert.ritzel@klinikum-muenchen.de  
Prof. Dr. med. Jochen Seufert, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Abt. Endokrinologie und Diabetologie, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg;  
jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de  
Prof. Dr. rer. nat. Cora Weigert, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik IV, Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen;  
Cora.Weigert@med.uni-tuebingen.de

**Die Herausgeber sind nicht verantwortlich für die Rubrik „Forum der Industrie“ sowie für in der Zeitschrift enthaltene Anzeigen und Beilagen.**

**Verlag**

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder  
Postfach 301120, 70451 Stuttgart  
Tel.: +49 711 8931-0, Fax: +49 711 8931-298  
www.thieme.de, www.thieme.de/dus  
www.thieme-connect.de/products  
Web-App: www.thieme.de/eref-app

**Redaktion**

Sie erreichen die Redaktion unter:  
dus.impressum@thieme.de  
V.i.S.d.P.:  
Sabine Görlich-Gündüz, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart

**Verantwortlich für den Anzeigenteil**

Thieme Media  
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH  
Ulrike Bradler, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart  
oder Postfach 300880, 70448 Stuttgart  
Tel.: +49 711 8931-466, Fax: +49 711 8931-470  
E-Mail: ulrike.bradler@thieme-media.de

**Produktionsmanagement**

Tel.: +49 711 8931-263, Fax: +49 711 8931-393  
E-Mail: susanne.haerle@thieme.de

**Abonentenservice**

Wir bitten unsere Abonnenten, Adressänderungen dem Abonentenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten. Tel.: +49 711 8931-321, Fax: +49 711 8931-422, <https://kundenservice.thieme.de>

Die Inhalte der Zeitschrift stehen online in Thieme connect zur Verfügung ([www.thieme-connect.de/products](http://www.thieme-connect.de/products)). Der Zugang ist für persönliche Abonnenten im Preis enthalten.

Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne unser Institutional Sales Team, E-Mail: [esales@thieme.de](mailto:esales@thieme.de)

**Warenbezeichnungen und Handelsnamen**

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

**Informationen für unsere Autoren**

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autoren entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter dem Reiter „Autoren“ auf [www.thieme.de/dus](http://www.thieme.de/dus). Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die noch nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht worden sind. Bitte beachten Sie: Wir können keine Abbildungen annehmen, die bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten anderer Anbieter publiziert worden sind oder an denen ein Dritter Nutzungsrechte hat (z. B. Arbeitgeber). Der Grund: Auch gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. Bitte zahlen Sie deshalb keine Lizenzgebühren (z. B. bei „RightsLink“/Copyright Clearance Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Creative Commons“ sind für eine Publikation leider nicht ausreichend. Diese Zeitschrift bietet Autoren die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an: [dus.impressum@thieme.de](mailto:dus.impressum@thieme.de)

**For users in the USA**

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service; [www.copyright.com](http://www.copyright.com). For reprint information in the USA, please contact: [journals@thieme.com](mailto:journals@thieme.com)

**Wichtiger Hinweis**

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und Verbreitung in elektronischen Medienformen (z. B. CD-Rom, DVD, USB-Speicher, Datenbank, cloud-basierter Dienst, e-book und sonstige Formen des electronic publishing) und auch öffentlicher Zugänglichmachung (z. B. Internet, Intranet oder andere leitungsgebundene oder -ungebundene Datennetze), u. a. durch Wiedergabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren, Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per Download (z. B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

**Hinweis zu Studien-Referaten**

Die Autorinnen und Autoren unserer Referate-Rubriken schreiben frei- oder nebenberuflich für verschiedene Auftraggeber aus Verlagsbranche, Wissenschaft und Industrie. Bei Fragen zu Interessenkonflikten einzelner Autoren wenden Sie sich bitte mit der im Impressum unter „Redaktion“ genannten E-Mail-Adresse an den Verlag.

**Datenschutz**

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

**Wertschätzende Sprache und geschlechtergerechter Sprachgebrauch**

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und unmissverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprachgebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispielsweise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts. Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Geschlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Autor\*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen der Lesefähigkeit, des Text-Umfangs oder des situativen Stil-Empfindens) z. B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

**Printed in Germany**

Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld  
Druck und Bindung: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

Bezugspreise 2023*	Inland	Ausland
<b>Versandkosten</b>	32,20	47,80
<b>Normalpreis</b> (Gesamtpreis inkl. Versandkosten)	286,00 (318,20)	286,00 (333,80)
<b>Institutioneller Jahresbezugspreis**</b> (Gesamtpreis inkl. Versandkosten)	447,00 (479,20)	447,00 (494,80)
<b>Vorzugspreis</b> für Ärzte in der Weiterbildung (Gesamtpreis inkl. Versandkosten)	181,00 (213,20)	181,00 (228,80)

Mitglieder folgender Gesellschaften erhalten die Zeitschrift im Rahmen ihrer Mitgliedschaft:  
Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

\* Jährliche Bezugspreise in € (unverbindlich empfohlene Preise) inkl. der gesetzl. MwSt. und zzgl. der Versand- und Handlingkosten. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzelheft 65,00 € zzgl. Versandkosten. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im Voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, sofern das Abonnement nicht bis spätestens 30.09. mit Wirksamkeit zum Kalenderjahresende gekündigt wird.

\*\* Der institutionelle Jahresbezugspreis inkludiert Online-Zugriff für 1 Standort. Weitere Informationen finden Sie unter <https://lp.thieme.de/fachzeitschriften/ijbb/>.

# ALL YOU NEED

## eRef Aus- und Weiterbildung

Eine Plattform. Alles drin.  
Für Fachärztinnen und  
Fachärzte von morgen.



**NEU**



Mehr erfahren:  
[www.thieme.de/all-you-need](http://www.thieme.de/all-you-need)

 **Thieme**

Mit  
endoskopischen  
Lehr- und  
Erklärvideos

## Informieren. Fortbilden. Wissen.

Entdecken Sie die Gastro-Community und lesen Sie tagesaktuelle News aus Wissenschaft und Forschung.

Jetzt kostenlos Mitglied werden +  
10 € Willkommensgutschein dazubekommen:



[www.thieme.de/gastro-community](http://www.thieme.de/gastro-community)

Auch über Ihren DocCheck-Login\*

\*Vollen Zugriff nur über den Community-Login